

Том 17

№

1

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2021

**Тромбэктомия из нижней полой вены
у больных раком почки с протяженным
опухолевым тромбозом**

**Сравнительный анализ
лапароскопической и позадилоной
радикальной простатэктомии**

**Молекулярно-генетические факторы
прогноза у больных раком мочевого
пузыря**



ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Выпускающий редактор Н.В. Жукова

Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com
Корректор М.А. Андросова
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. 2021.
Том 17. № 1. 1–192

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

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

www.oncourology.abvpress.ru

1
ТОМ 17
'21

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибатович, 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 (Сеченовский Университет) Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

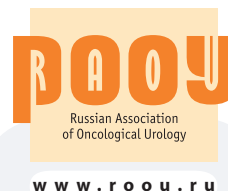
Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

1
VOL. 17
'21

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor A.A. Kirichek
akirdoctor@gmail.com
Proofreader M.A. Androsova

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

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

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

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ΦC 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. 2021.
Vol. 17. No 1. 1–192
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index:
42169

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

www.oncourology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	18
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди, М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, А.В. Климов, А.К. Бегалиев, П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, М.И. Давыдов</i> Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом: как выполнить операцию с минимальным риском для пациента?	19
<i>М.И. Волкова, А.С. Калпинский, П.С. Борисов, О.И. Евсюкова, А.С. Ольшанская, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, Е.В. Пеганова, А.Ф. Насретдинов, Е.В. Лымарь, Е.Г. Овчинникова, Т.А. Свеклина, Е.А. Усынин, А.М. Абдельгафур, Е.А. Тарарова, Л.М. Шумова, А.С. Беленков, И.Ю. Долгов, Н.Г. Пономарева, И.В. Евстигнеева, А.Н. Иванов, А.Р. Исаев, Р.В. Леоненков, А.В. Меских, М.Р. Мухитова, С.А. Орлова, И.В. Тесленок, М.М. Шегурова, М.Т. Айвазов, З.В. Амоев, К.Г. Бабина, А.А. Воронцова, Е.В. Карабина, Н.В. Кирдакова, И.Э. Шумская, Г.П. Колесников, Е.С. Кузьмина, Д.Х. Латипова, Е.С. Лютова, М.М. Фаэль, А.Н. Чугарова, А.С. Антипин</i> Эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: второй анализ данных российского многоцентрового наблюдательного исследования	31

Рак предстательной железы

<i>К.М. Ньюшко, В.П. Перепухов, П.С. Козлова, В.С. Чайков, Е.О. Шукина, И.О. Дементьев, А.А. Крашенинников, И.М. Шевчук, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин</i> Сравнение эффективности лапароскопической и открытой радикальной простатэктомии: объединенный анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в 3 федеральных центрах.	45
<i>Ю.Н. Юргель, Б.Я. Алексеев, Е.И. Копыльцов, О.В. Леонов, И.А. Сихвардт, А.О. Леонова, В.А. Водолазский, И.А. Дурнев, Н.Ю. Юргель</i> Оригинальный хирургический способ формирования фасциальной дупликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии	54
Рецензия на статью «Оригинальный хирургический способ формирования фасциальной дупликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии»	62
<i>Р.А. Велиев, Е.И. Велиев, Е.А. Соколов</i> Прогностические факторы восстановления оргазмической функции пациентов после радикальной простатэктомии	63
<i>Р.В. Новиков, О.И. Пономарева, С.Н. Новиков</i> PRIAPOS trial: новая концепция патогенеза постбрахитерапевтической эректильной дисфункции	71
<i>О.А. Маилян, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, М.П. Головащенко</i> Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы	82

Рак мочевого пузыря

<i>Д.С. Михайленко, С.А. Сергиенко, Е.Б. Кузнецова, И.Н. Заборский, М.И. Мартынов, О.Б. Лоран, Г.Д. Ефремов, С.И. Самойлова, Б.Я. Алексеев, В.В. Мусатова, И.В. Буре, М.В. Немцова</i> Мутации <i>FGFR3</i> , <i>TERT</i> , <i>TP53</i> и экспрессия гена <i>FGFR3</i> как прогностические критерии при раке мочевого пузыря	89
---	----

<i>А.А. Кельн, Г.С. Петросян, М.И. Школьник, А.В. Лыков, А.В. Купчин, П.Б. Зотов</i> Осложнения после радикальной цистпростатэктомии с различными вариантами гетеротопической уретероилеокутанеостомии	101
Рецензия на статью «Осложнения после радикальной цистпростатэктомии с различными вариантами гетеротопической уретероилеокутанеостомии»	107
<i>М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, С.А. Калинин</i> Эффективность и безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения: обзор первых результатов рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274	108
Рак полового члена	
<i>Н.А. Огнерубов, А.В. Блохин, Г.Е. Гумарева</i> Саркома Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных пациентов: клинические случаи	120
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ	
<i>Н.В. Дмитриева, В.В. Агинова, И.Н. Петухова, Е.Н. Соколова, С.А. Дьякова, З.В. Григорьевская, Е.Н. Кулага</i> Внутрибольничные инфекционные осложнения у онкоурологических больных	126
ОБЗОРЫ	
<i>А.М. Пишихачев, Л.М. Михалева, М.А. Гусниев, В.В. Печникова, Н.И. Поляноко, Н.И. Сорокин, А.А. Камалов</i> Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы)	134
<i>Д.А. Гончарук, Е.И. Велиев, А.И. Михайлов</i> Прошлое, настоящее и будущее магнитно-резонансной томографии рака предстательной железы	142
<i>С.В. Попов, И.Н. Орлов, С.М. Малевич, И.В. Сушина, Е.А. Гринь, А.М. Гулько, Т.М. Топузов, П.В. Вязовцев, Д.Ю. Чернышева, В.А. Нерадовский</i> Современные подходы к таргетной биопсии предстательной железы	153
<i>И.А. Абоян, Ю.Н. Орлов, А.Н. Шевченко, С.М. Пакус, А.В. Хасигов</i> Недержание мочи после радикальной простатэктомии: факторы прогноза	159
<i>А.К. Носов, Н.Ф. Кротов, М.В. Беркут</i> В поисках Атлантиды: предиктивные биомаркеры ответа на иммунотерапию	167
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>В.В. Протошак, И.А. Соловьев, В.С. Чирский, М.В. Васильченко, Л.М. Синельников, М.В. Паронников, Е.Г. Карпущенко, А.А. Ерохина, С.А. Алентьев, М.В. Лазуткин</i> Карциносаркома предстательной железы: клинический случай	178
НОБЕЛЕВСКИЕ ЛАУРЕАТЫ И ОНКОУРОЛОГИЯ	
<i>О.Б. Карякин</i> Чарльз Брентон Хаггинс. Фрэнсис Пейтон Роус	185
ЮБИЛЕЙ	189
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	190

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	18
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>V.B. Matveev, I.S. Stilidi, M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, M.I. Davydov</i>	
Nephrectomy and thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extensive tumor venous thrombosis: how to minimize surgical risks?	19
<i>M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, P.S. Borisov, O.I. Evsyukova, A.S. Olshanskaya, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev, E.V. Peganova, A.F. Nasretidinov, E.V. Lyman, E.G. Ovchinnikova, T.A. Sveklna, E.A. Usynin, A.M. Abdelgafur, E.A. Tararova, L.M. Shumova, A.S. Belenkov, I.Yu. Dolgov, N.G. Ponomareva, I.V. Evstigneeva, A.N. Ivanov, A.R. Isaev, R.V. Leonenkov, A.V. Meskikh, M.R. Mukhitova, S.A. Orlova, I.V. Teslenok, M.M. Shegurova, M.T. Aivazov, Z.V. Amoev, K.G. Babina, A.A. Vorontsova, E.V. Karabina, N.V. Kirdakova, I.E. Shumskaya, G.P. Kolesnikov, E.S. Kuzmina, D.Kh. Latipova, E.S. Lyutova, M.M. Fael, A.N. Chugarova, A.S. Antipin</i>	
Efficacy and safety of lenvatinib and everolimus combination in patients with metastatic renal cell carcinoma progression following targeted antiangiogenic therapy: secondary analysis of data obtained in the Russian multicenter observational study.	31

Prostate cancer

<i>K.M. Nyushko, V.P. Perepukhov, P.S. Kozlova, V.S. Chaykov, E.O. Shchukina, I.O. Dementyev, A.A. Krashenninnikov, I.M. Shevchuk, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin</i>	
Comparing the efficacy of laparoscopic and open radical prostatectomy: analysis of treatment outcomes in patients with prostate cancer treated in three federal centers	45
<i>Yu.N. Yurgel, B.Ya. Alekseev, E.I. Kopyltsov, O.V. Leonov, I.A. Sikhvardt, A.O. Leonova, V.A. Vodolazskiy, I.A. Durnev, N.Yu. Yurgel</i>	
An original surgical method for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy.	54
Review of the article “An original surgical method for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy”	62
<i>R.A. Veliev, E.I. Veliev, E.A. Sokolov</i>	
Prognostic factors for restoring orgasmic function in patients after radical prostatectomy	63
<i>R.V. Novikov, O.I. Ponomareva, S.N. Novikov</i>	
PRIAPOS trial: new conception of pathogenesis of post-brahytherapy erectile dysfunction.	71
<i>O.A. Mailyan, A.S. Kalpinskiy, I.V. Reshetov, K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, S.P. Kokin, V.A. Stakanov, M.P. Golovashchenko</i>	
Clinical significance of mutations in DNA repair genes in patients with metastatic prostate cancer	82

Urinary bladder cancer

<i>D.S. Mikhaylenko, S.A. Sergienko, E.B. Kuznetsova, I.N. Zaborsky, M.I. Martynov, O.B. Loran, G.D. Efremov, S.A. Samoylova, B.Ya. Alekseev, V.V. Musatova, I.V. Bure, M.V. Nemtsova</i>	
FGFR3, TERT, TP53 mutations and the FGFR3 gene expression in bladder cancer as prognostic markers	89
<i>A.A. Keln, G.S. Petrosyan, M.I. Shkolnik, A.V. Lykov, A.V. Kupchin, P.B. Zotov</i>	
Complications after radical cystoprostatectomy with various variants of the heterotopic ureteroneocystostomy	101

Review of the article “Complications after radical cystoprostatectomy with various variants of the heterotopic ureteroneocystostomy”	107
<i>M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya, S.A. Kalinin</i>	
Efficacy and safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery: review of the first results of the randomized phase III trial CheckMate 274	108
Penile cancer	
<i>N.A. Ognerubov, A.V. Blokhin, G.E. Gumareva</i>	
Kaposi’s sarcoma of the penis in HIV-negative patients: case series	120
ANTIBIOTIC THERAPY IN UROLOGICAL ONCOLOGY	
<i>N.V. Dmitrieva, V.V. Aginova, I.N. Petukhova, E.N. Sokolova, S.A. Dyakova, Z.V. Grigoryevskaya, E.N. Kulaga</i>	
Nosocomial infectious complications in patients with urological malignancies	126
REVIEWS	
<i>A.M. Pshikhachev, L.M. Mikhaleva, M.A. Gusniev, V.V. Pechnikova, N.I. Polyanko, N.I. Sorokin, A.A. Kamalov</i>	
Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review)	134
<i>D.A. Goncharuk, E.I. Veliev, A.I. Mikhaylov</i>	
Past, present and future magnetic resonance diagnosis of prostate cancer	142
<i>S.V. Popov, I.N. Orlov, S.M. Malevich, I.V. Sushina, E.A. Grin’, A.M. Gulko, T.M. Topuzov, P.V. Vyazovtsev, D.Yu. Chernysheva, V.A. Neradovskiy</i>	
Modern aspects of targeted prostate biopsy	153
<i>I.A. Aboyan, Yu.N. Orlov, A.N. Shevchenko, S.M. Pakus, A.V. Hasigov</i>	
Urinary incontinence after radical prostatectomy: prognostic factors	159
<i>A.K. Nosov, N.F. Krotov, M.V. Berkut</i>	
Atlantis exploration: predictive biomarkers to immunotherapy response	167
CLINICAL NOTE	
<i>V.V. Protoshchak, I.A. Solov’ev, V.S. Chirskiy, M.V. Vasilchenko, L.M. Sinelnikov, M.V. Paronnikov, E.G. Karpushchenko, A.A. Erokhina, S.A. Alentiev, M.V. Lazutkin</i>	
Carcinosarcoma of the prostate: a clinical case	178
NOBEL LAUREATES AND ONCOUROLOGY	
<i>O.B. Karyakin</i>	
Charles Brenton Huggins. Francis Peyton Rous	185
JUBILEE	189
INFORMATION FOR AUTHORS	190

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 2021 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 90 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 РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдугу, профессору М. Браузи (Италия), профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпугину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору С.Б. Петрову, профессору К.М. Фигурину, профессору К. Юнкер (Германия), д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауку, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. Г.И. Ахвердиевой, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 1-го выпуска журнала за 2021 год.

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 2021, the journal's pool of external reviewers consists of 90 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 Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskii; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor M. Brausi (Italy); Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor S.B. Petrov; Professor K.M. Figurin; Professor K. Junker (Germany); S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); K.M. Nushko, DMSc; G.I. Akhverdieva, PhD; G.D. Efremov, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 1st volume of the journal in 2021.

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

Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом: как выполнить операцию с минимальным риском для пациента?

В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди, М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, А.В. Климов, А.К. Бегалиев,
П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, М.И. Давыдов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — оценить результаты применения различных методик тромбэктомии у больных почечно-клеточным раком с протяженным опухолевым венозным тромбозом.

Материалы и методы. В исследование отобраны данные 345 больных почечно-клеточным раком с протяженным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению. Медиана возраста — 57 (16–79) лет, соотношение мужчин и женщин — 1:1,9. Опухолевый тромб исходил из правой почечной вены у 260 (75,4 %), из левой — у 85 (24,6 %) пациентов. У 169 (49,0 %) больных тромб распространялся до ретропеченочного сегмента нижней полой вены, у 176 (51,0 %) — выше диафрагмы (до интраперикардального сегмента нижней полой вены — 59 (17,1 %), в правые камеры сердца — 117 (33,9 %)). Регионарные метастазы имели место у 90 (26,1 %), отдаленные — у 124 (35,9 %) пациентов. Всем больным выполнено хирургическое лечение (радикальное — 251 (72,8 %), циторедуктивное — 94 (27,2 %)), методика сосудистого контроля и циркуляторной поддержки определялась индивидуально. В 97 (28,1 %) случаях контроль краниальной границы тромба осуществлялся без вскрытия грудной полости, циркуляторная поддержка использовалась у 11 (3,2 %) больных.

Результаты. Медиана операционного времени — 215 мин, медиана объема кровопотери — 4500 мл. Интраоперационные осложнения зарегистрированы в 209 (60,6 %), послеоперационные — в 118 (35,1 %) случаях (I–II степеней тяжести — 43 (12,8 %), III–V степеней тяжести — 75 (22,3 %)). Госпитальная летальность составила 10,7 % (37/345). При медиане наблюдения 32,3 мес общая и специфическая выживаемость всех больных составила 51,9 и 68,3 %; безрецидивная выживаемость 226 радикально оперированных больных, выписанных из стационара, равнялась 61,5 %, беспрогрессивная выживаемость 82 пациентов, перенесших циторедуктивную операцию, — 33,0 %. Независимого влияния метода контроля нижней полой вены и циркуляторной поддержки на непосредственные и отдаленные результаты лечения не выявлено ($p > 0,05$ для всех).

Заключение. Использование малотравматичных методов сосудистого контроля и отказ от циркуляторной поддержки у отобранных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом не ухудшают результаты нефрэктомии, тромбэктомии.

Ключевые слова: нефрэктомия, тромбэктомия, опухолевый тромб III, IV уровней, техника операции

Для цитирования: Матвеев В.Б., Стилиди И.С., Волкова М.И. и др. Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом: как выполнить операцию с минимальным риском для пациента? Онкоурология 2021;17(1):19–30. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-19-30.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-19-30



Nephrectomy and thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extensive tumor venous thrombosis: how to minimize surgical risks?

V.B. Matveev, I.S. Stilidi, M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, M.I. Davydov
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the outcomes of thrombectomy performed using different surgical techniques in renal cell carcinoma (RCC) patients with extensive tumor venous thrombosis.

Materials and methods. This study included 345 RCC patients with extensive tumor venous thrombosis who underwent surgical treatment. The median age was 57 years (range: 16–79 years); the male-to-female ratio was 1:1.9. Two hundred and sixty patients (75.4 %) had their tumor thrombus originating from the right renal vein, 85 patients (24.6 %) — from the left renal vein. In 169 patients (49.0 %), the thrombus spread to the retrohepatic inferior vena cava (IVC), while in 176 patients (51.0 %), it spread above the diaphragm (to the intrapericardial IVC in 59 patients (17.1 %) and to the right heart chambers in 117 patients (33.9 %)). Regional metastases were found in 90 individuals (26.1 %), while distant metastases were observed in 124 patients (35.9 %). All patients underwent surgical treatment (radical in 251 patients (72.8 %) and cytoreductive — in 94 patients (27.2 %)); the technique of vascular control and circulatory support was chosen individually. In 97 patients

(28.1 %), the control over the cranial thrombus boarder did not require opening of the chest cavity; eleven patients (3.2 %) were operated on with cardiopulmonary bypass.

Results. The median surgery time was 215 minutes; the median blood loss was 4500 mL. Intraoperative complications were registered in 209 patients (60.6 %) and postoperative complications were observed in 118 patients (35.1 %) (including those of grade I–II in 43 individuals (12.8 %) and grade III–V in 75 individual (22.3 %)). The in-hospital mortality rate was 10.7 % (37/345). At a median follow-up of 32.3 months, overall and disease-specific survival rates among all patients were 51.9 % and 68.3 %, respectively; relapse-free survival rate in 226 patients who have undergone radical surgeries and discharged from the hospital was 61.5 %; progression-free survival rate in 82 patients who have undergone cytoreductive surgery was 33.0 %. The method of IVC control and circulatory support had no effect on both short-term and long-term treatment outcomes ($p > 0.05$ for both).

Conclusion. The use of minimally invasive techniques of vascular control and avoidance of cardiopulmonary bypass in carefully selected RCC patients with extensive tumor venous thrombosis do not worsen the outcomes of nephrectomy and thrombectomy.

Key words: nephrectomy, thrombectomy, level III–IV tumor thrombus, surgical technique

For citation: Matveev V.B., Stilidi I.S., Volkova M.I. et al. Nephrectomy and thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extensive tumor venous thrombosis: how to minimize surgical risks? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-19-30.

Введение

Способность к инвазии венозных сосудов с формированием опухолевого венозного тромбоза, распространяющегося по направлению тока венозной крови из внутривенных притоков в почечную (ПВ) и нижнюю полую (НПВ) вены вплоть до правых отделов сердца, является специфической особенностью почечно-клеточного рака (ПКР). Несмотря на успехи в области лекарственной терапии, единственным эффективным методом лечения ПКР с опухолевым венозным тромбозом остается хирургический. Основным отличием нефрэктомии (НЭ), тромбэктомии (ТЭ) от удаления опухоли пораженной почки без венозной инвазии является необходимость мобилизации и временного пережатия НПВ, а также ее притоков первого порядка на уровне тромбоза. При распространении внутрисосудистой опухоли выше нижней границы печени, что соответствует III (ретропеченочный) и IV (наддиафрагмальный) уровням опухолевого венозного тромбоза по классификации Novick [1], контроль НПВ и правых отделов сердца закономерно является технически сложным и ассоциирован с риском развития тяжелых осложнений, прежде всего — тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) фрагментами тромба, кровотечения из кавотомического разреза и критической гемодинамической нестабильности.

Большинство клиник, специализирующихся на лечении рака почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, отдает предпочтение НЭ, ТЭ в условиях полного блока кровотока по НПВ, печеночной артерии и портальной вене с применением циркуляторной поддержки, чаще всего сердечно-легочного шунтирования (СЛШ) [2–4]. Данная методика, обеспечивая гемодинамическую стабильность и удобство удаления верхушки внутривенных тромбов, ассоциирована с высоким риском развития специфических осложнений [5–7].

Мы полагаем, что в большинстве случаев протяженного опухолевого венозного тромбоза возможно безопасное выполнение ТЭ без циркуляторной поддержки,

а при некоторых вариантах тромбоза — без мобилизации печени и блока печеночного кровотока.

Материалы и методы

В исследование проспективно и ретроспективно отобраны данные 345 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, подвергнутых хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 04.02.1971 по 19.12.2019. Доля пациентов с протяженными тромбами составила 44,9 % (345/769) всех оперированных больных раком почки с опухолевой венозной инвазией.

Медиана возраста 345 пациентов составила 57 (16–79) лет, соотношение мужчин и женщин — 1:1,9. Во всех случаях диагностирован рак почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. В большинстве наблюдений опухолевый тромб исходил из правой (260 (75,4 %)), реже — из левой ПВ (85 (24,6 %)). У 169 (49,0 %) пациентов тромб распространялся из ПВ в НПВ до ее ретропеченочного сегмента ниже диафрагмы, у 176 (51,0 %) — выше диафрагмы (в 59 (17,1 %) случаях — до интраперикардального сегмента НПВ, в 117 (33,9 %) наблюдениях — в правые камеры сердца, включая тромбы, пролабирующие в правый желудочек в 7 (2,0 %) случаях). У 110 (31,9 %) больных имел место ассоциированный тромбоз инфраренального отдела НПВ. В 52 (15,1 %) случаях тромб распространялся в контралатеральную ПВ, в 33 (9,6 %) — в устья главных печеночных вен, в 24 (7,0 %) — в коллатерали левой ПВ. Регионарные метастазы имели место у 90 (26,1 %), отдаленные — у 124 (35,9 %) пациентов. Подробная характеристика больных приведена в табл. 1.

До поступления в клинику лечение получал 21 (6,0 %) пациент (НЭ — 12 (3,5 %), резекция левого легкого по поводу метастаза рака почки — 1 (0,3 %), системная противоопухолевая терапия — 8 (2,3 %)).

Всем 345 больным выполнено хирургическое вмешательство, которое имело радикальный характер

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней ($n = 345$)

Table 1. Characteristics of renal cell carcinoma patients with level III–IV tumor venous thrombosis ($n = 345$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	57 (16–79)	
Пол: Gender:		
мужской male	225	65,2
женский female	120	34,8
Сторона опухоли почки, распространяющейся в венозные сосуды: Side of the kidney tumor invading the veins:		
правая right	260	75,4
левая left	85	24,6
Уровень опухолевого тромбоза по классификации Novick [1]: Level of tumor thrombosis according to the Novick's classification [1]:		
III	169	49,0
IV	176	51,0
Расположение вершины опухолевого тромба: Location of the tumor thrombus apex:		
ретропеченочный сегмент НПВ, ниже устьев главных печеночных вен retrohepatic IVC, below the orifices of the major hepatic veins	77	22,3
ретропеченочный сегмент НПВ, от устьев главных печеночных вен до диафрагмы retrohepatic IVC, from the orifices of the major hepatic veins to diaphragm	182	52,8
интрадиафрагмальная порция НПВ intradiaaphragmatic IVC	16	4,6
интраперикардиальный сегмент НПВ intrapericardial IVC	55	15,9
правое предсердие, флотирует right atrium; floats	4	1,2
правое предсердие, фиксирован right atrium; fixed	4	1,2
правый желудочек right ventricle	7	2,0
Тромбоз инфраренального отдела НПВ Infrarenal IVC thrombosis	110	31,9
Тромбоз контралатеральной почечной вены Contralateral renal vein thrombosis	52	15,1
Тромбоз главных печеночных вен Thrombosis of the major hepatic veins	33	9,6
Строение опухоли почки: Kidney tumor:		
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	322	93,3
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	23	6,7
Степень анаплазии опухоли: Differentiation grade:		
G _{1–2}	139	40,3
G _{3–4}	146	51,0
G _x	30	8,7
Категория pT: pT category:		
pT3b	129	37,4
pT3c	202	58,5
pT4	14	4,1

Характеристика Characteristic	n	%
Врастание тромба в венозную стенку/эндокард Thrombus invasion into the venous wall/endocardium	77	22,3
Категория pN1 pN1 category	90	26,1
Категория M1 M1 category	124	35,9
Солитарные отдаленные метастазы Solitary distant metastases	55	15,9

Примечание. НПВ — нижняя полая вена.
Note. IVC — inferior vena cava.

в 251 (72,8 %), являлось циторедуктивным в 93 (27,0 %) и эксплоративным — в 1 (0,3 %) случае. Объем операции включал НЭ, ТЭ в 332 (96,2 %), удаление резидуального тромба — в 12 (3,5 %), попытку мобилизации и биопсию почки с тромбом — в 1 (0,3 %) наблюдении. Удаление 33 метастазов различных локализаций выполнено 32 (9,3 %) пациентам.

Основной целью хирургического лечения мы считали полное удаление всех определяемых опухолевых очагов без необратимых негативных последствий для функции органов. Для достижения этой цели перед операционной бригадой поэтапно ставились следующие задачи: осуществление удобного доступа; профилактика массивной кровопотери путем ранней перевязки почечной артерии и коллатералей НПВ; предотвращение ТЭЛА путем бережной мобилизации НПВ и почки с опухолью; выбор метода контроля НПВ, позволяющий минимизировать время ишемии печени, второй почки и снижения венозного возврата в правое предсердие (ПП); полное удаление опухолево-измененной почки с тромбом, пораженной частью стенки НПВ и забрюшинными лимфатическими узлами; обеспечение венозного оттока от внутренних органов и нижней половины тела после резекции НПВ путем сохранения коллатерального кровотока и/или реконструкции НПВ.

При всех уровнях опухолевого венозного тромбоза III—IV уровней производили циркулярную мобилизацию подпеченочного сегмента НПВ с перевязкой впадающих в нее коллатералей, на инфраренальный сегмент НПВ и контралатеральную ПВ накладывали турникеты. Выбор метода краниального сосудистого контроля и показания к циркуляторной поддержке во время НЭ, ТЭ формировали индивидуально. При большинстве тромбов III—IV уровней необходима мобилизация внутрипеченочного сегмента НПВ, требующая пересечения связочного аппарата правой доли печени. Однако в ряде

случаев этот маневр может не выполняться. При опухолевых тромбах, распространяющихся выше нижней границы печени, но не достигающих устьев главных печеночных вен, мы накладывали верхний турникет непосредственно под устьями главных печеночных вен выше головки тромба (77 (22,3 %)) (рис. 1, а). Для доступа к нижней части внутрипеченочной порции НПВ мы перевязывали короткие печеночные вены, что позволяло отделить от передней поверхности НПВ первый сегмент печени и избежать травматичной мобилизации ее правой доли. У больных с флотирующими тромбами III—IV уровней, не фиксированными к интиму внутрипеченочного сегмента НПВ, мы накладывали верхний турникет на интраперикардальный отдел НПВ, к которому осуществляли доступ путем рассечения сухожильного центра диафрагмы и прилежащего к ней перикарда (22 (6,4 %)). При этом мобилизация печени не производилась, и тромб безопасно удалялся через подпеченочный кавотомический разрез после затягивания всех сосудистых турникетов.

При фиксированных тромбах мы выделяли внутрипеченочный сегмент НПВ путем пересечения связочного аппарата правой доли печени. У отобранных пациентов с краниальной границей тромба, расположенной выше уровня устьев главных печеночных вен, но ниже диафрагмы, мы осуществляли контроль верхней границы тромба в поддиафрагмальном отделе НПВ выше устьев главных печеночных вен (20 (5,8 %)) (рис. 1, б). Для безопасного доступа к этой зоне частично рассекали левую коронарную связку печени и тупым путем тоннелировали пространство между ножками диафрагмы и НПВ, после чего накладывали краниальный турникет.

При стоянии верхушки тромба на уровне диафрагмы мы накладывали верхний турникет на интрадиафрагмальный отдел НПВ, производя диссекцию в слое

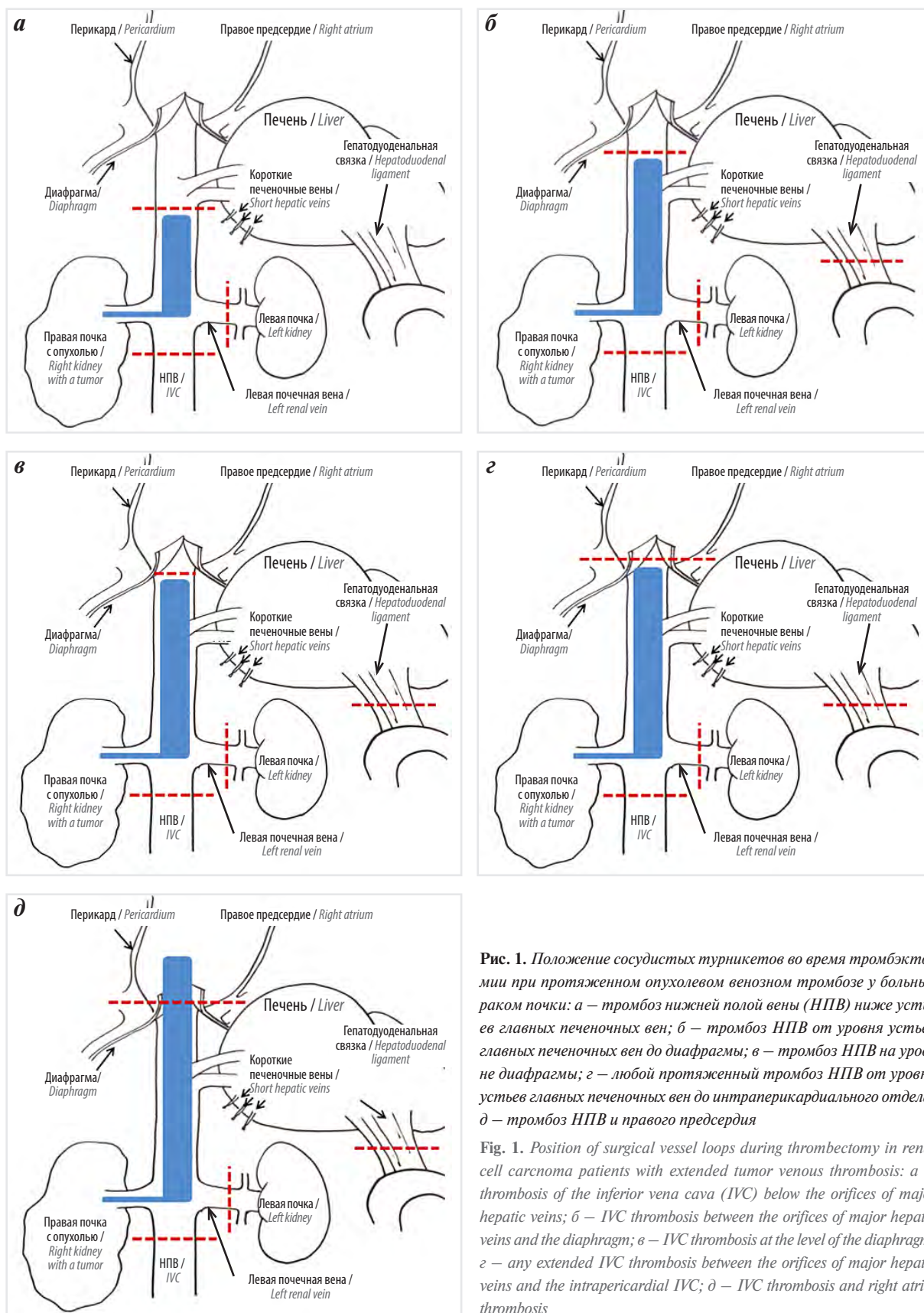


Рис. 1. Положение сосудистых турникетов во время тромбэктомии при протяженном опухолевом венозном тромбозе у больных раком почки: а – тромбоз нижней полой вены (НПВ) ниже устьев главных печеночных вен; б – тромбоз НПВ от уровня устьев главных печеночных вен до диафрагмы; в – тромбоз НПВ на уровне диафрагмы; з – любой протяженный тромбоз НПВ от уровня устьев главных печеночных вен до интраперикардального отдела; д – тромбоз НПВ и правого предсердия

Fig. 1. Position of surgical vessel loops during thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extended tumor venous thrombosis: а – thrombosis of the inferior vena cava (IVC) below the orifices of major hepatic veins; б – IVC thrombosis between the orifices of major hepatic veins and the diaphragm; в – IVC thrombosis at the level of the diaphragm; з – any extended IVC thrombosis between the orifices of major hepatic veins and the intrapericardial IVC; д – IVC thrombosis and right atrial thrombosis

между перикардом и диафрагмой (21 (6,1 %)). Преимущество данной техники заключается в отсутствии риска травматизации висцеральной плевры и формирования пневмоторакса на этапе вскрытия перикарда (рис. 1, в).

Однако в большинстве случаев при тромбах, распространяющихся до уровня устьев главных печеночных вен и выше (205 (59,4 %)), после мобилизации печени мы применяли методику трансабдоминального контроля верхней границы тромба М.И. Давыдова [8] и накладывали верхний турникет на интраперикардальный отдел НПВ. Для этого производили рассечение сухожильного центра диафрагмы, перикардотомию и циркулярно выделяли интраперикардальный сегмент НПВ (рис. 1, г, д).

До выполнения кавотомии турникеты затягивали последовательно: каудальный турникет на НПВ, турникет на контралатеральной ПВ, турникет на гепатодуоденальной связке (при тромбозе выше устьев главных печеночных вен — 268 (77,7 %)) и в последнюю очередь — краниальный турникет (рис. 2, а).

Нередко при наддиафрагмальном тромбозе верхний турникет располагается ниже головки тромба, и затянуть его без фрагментации внутрисосудистой опухоли невозможно (рис. 2, б). В подобных случаях

у больных с флотирующей головкой тромба выходом из ситуации является выполнение кавотомии в верхней трети НПВ до затягивания верхнего турникета (рис. 2, в). Важным техническим аспектом данного этапа при наддиафрагмальном тромбозе является предварительное пересечение волокон правой ножки диафрагмы, огибающих НПВ. При фиксации головки тромба к эндокарду выполнялась ТЭ в условиях СЛШ. В нашей серии только 11 (3,2 %) пациентов имели показания к применению данной методики (с фармакоологической кардиopleгией — 2 (0,6 %), без остановки кровообращения — 9 (2,6 %)). При этом верхний турникет затягивали после трансатриального удаления головки тромба или ее смещения в поддиафрагмальную часть НПВ.

Дальнейшие этапы операции мы выполняли по стандартной методике, описанной нами ранее [8].

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах EXCEL. Статистический анализ проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows.

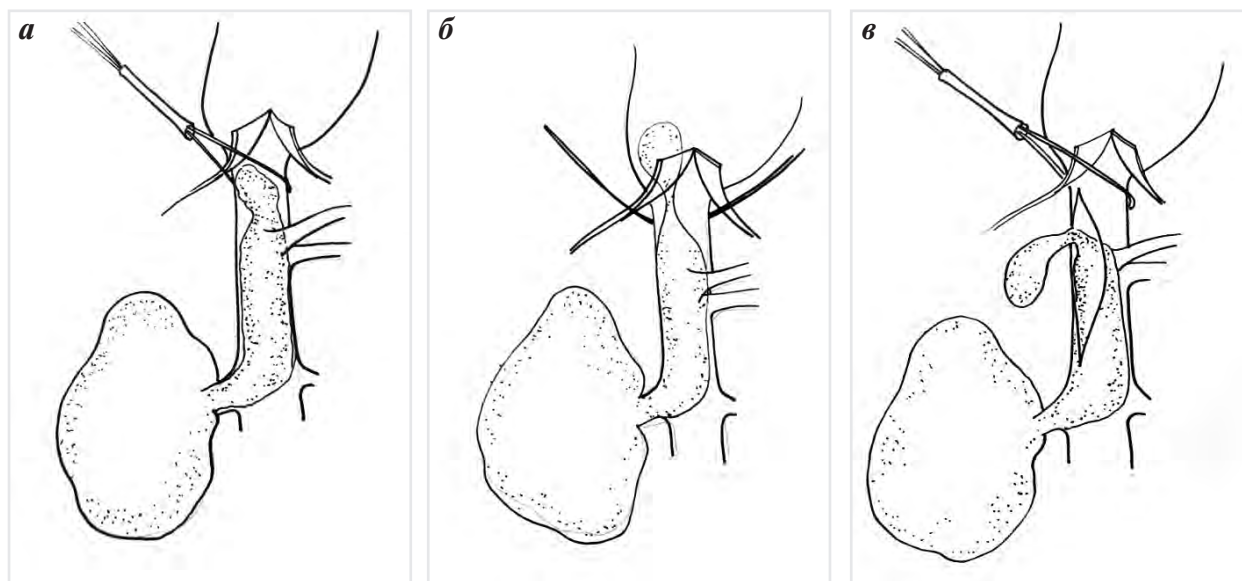


Рис. 2. Влияние верхней границы тромба на этап затягивания краниального турникета на интраперикардальном отделе нижней полой вены (НПВ) во время тромбэктомии у больных раком почки: а — турникет может быть безопасно затянут до кавотомии при тромбах НПВ, распространяющихся до интраперикардального отдела ниже уровня турникета; б — положение головки тромба выше турникета при протяженных интраперикардальных тромбах и тромбозе правых отделов сердца не позволяет затянуть турникет до удаления/смещения головки тромба ниже турникета; в — турникет затягивается после кавотомии и выхода головки тромба в кавотомический разрез ниже турникета

Fig. 2. Impact of the tumor thrombus apex level on the step of cranial loop tightening on the intrapericardial inferior vena cava (IVC) during thrombectomy in patients with renal cell carcinoma: а — the loop can be safely tightened before cavotomy in patients with IVC thrombi spreading to the intrapericardial IVC below the loop level; б — position of the tumor thrombus apex above the loop in patients with extended intrapericardial thrombi and right heart thrombosis does not allow loop tightening until the thrombus apex is removed/displaced below the loop; в — the loop is tightened after cavotomy and thrombus apex displacement into the cavotomy incision below the loop

Результаты

Медиана операционного времени у 345 больных составила 215 мин, медиана объема кровопотери — 4500 мл. Интраоперационные осложнения были зарегистрированы в 209 (60,6 %) случаях и включали массивную кровопотерю (≥ 50 % объема циркулирующей крови) (208 (60,3 %)), повреждение соседних структур (3 (0,9 %)), ТЭЛА (7 (2,0 %)) и инфаркт миокарда (1 (0,3 %)). Интраоперационная летальность составила 2,3 % (8/345) и была обусловлена ТЭЛА (4 (1,3 %)), геморрагическим шоком (3 (0,9 %)) и инфарктом миокарда (1 (0,3 %)). Послеоперационные осложнения развились у 118 (35,1 %) из 337 пациентов (I—II степеней тяжести — 43 (12,8 %), III—V степеней тяжести — 75 (22,3 %)). Повторные операции потребовались в 24 (7,1 %) случаях. Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 8,7 % (29/337) и была обусловлена полиорганной недостаточностью (9 (2,7 %)), сепсисом (8 (2,4 %)), ТЭЛА (6 (1,8 %)), острым нарушением мозгового кровообращения (4 (1,2 %)) и инфарктом миокарда (2 (0,6 %)). Госпитальная летальность равнялась 10,7 % (37/345).

Непосредственные результаты хирургического лечения в зависимости от метода сосудистого контроля и применения циркуляторной поддержки отражены в табл. 2. По мере увеличения технической сложности сосудистого контроля отмечено постепенное увеличение операционного времени и объема кровопотери. Частота интраоперационных осложнений оказалась наименьшей при использовании СЛШ по сравнению с операциями, выполненными без циркуляторной поддержки (27,3 и 61,7 % соответственно; $p = 0,025$). Все случаи интраоперационных ТЭЛА и смертей на столе были зарегистрированы во время мобилизации НПВ с тромбом у больных, оперированных без СЛШ ($p > 0,05$ для всех). У пациентов, оперированных в условиях циркуляторной поддержки, отмечено увеличение частоты послеоперационных осложнений (с 33,7 до 72,7 %; $p = 0,011$), осложнений III—IV степеней тяжести (с 20,9 до 63,6 %; $p = 0,003$) и госпитальной летальности (с 9,6 до 45,5 %; $p = 0,003$) по сравнению с больными, оперированными без СЛШ. В неоднородной группе пациентов, оперированных без СЛШ, НЭ, ТЭ без блока печеночного кровотока была ассоциирована со снижением медианы объема кровопотери, операционного времени, частоты интраоперационных осложнений (с 68,1 до 40,3 %; $p < 0,0001$), послеоперационных осложнений (с 36,5 до 24,7 %; $p = 0,035$) и госпитальной летальности (с 12,5 до 0,0 %; $p < 0,0001$).

По данным регрессионного анализа, метод сосудистого контроля и применение СЛШ не обладали самостоятельным влиянием на частоту и структуру интраоперационных, послеоперационных осложнений и смерти ($p > 0,05$ для всех). Факторами риска

развития тяжелых послеоперационных осложнений являлись левосторонние тромбы (отношение рисков (ОР) 2,6 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4—4,9); $p = 0,003$), исходная скорость клубочковой фильтрации (ОР 0,98 (95 % ДИ 0,96—0,99); $p = 0,020$), время блока второй ПВ (ОР 1,1 (95 % ДИ 1,0—1,1); $p = 0,04$) и объем кровопотери (ОР 1,1 (95 % ДИ 1,0—1,1); $p < 0,0001$). Независимое влияние на риск госпитальной смерти оказывали: асцит (ОР 7,9 (95 % ДИ 2,5—25,8); $p = 0,001$), дооперационная ТЭЛА (ОР 5,4 (95 % ДИ 1,8—16,8); $p = 0,003$), длина тромба ≥ 11 см (ОР 3,1 (95 % ДИ 1,5—12,3); $p = 0,006$) и лактацидоз (ОР 5,0 (95 % ДИ $< 0,0001$ —12,5); $p = 0,039$).

При медиане наблюдения 32,3 мес общая и специфическая выживаемость всех больных, включенных в исследование, составили 51,9 % (медиана 35,7 (95 % ДИ 21,9—49,7) мес) и 68,3 % (медиана не достигнута); 32-месячная безрецидивная выживаемость 226 радикально оперированных больных, выписанных из стационара, равнялась 61,5 % (медиана 76,4 (95 % ДИ 46,4—106,5) мес), беспрогрессивная выживаемость 82 пациентов, перенесших циторедуктивную операцию, — 33,0 % (медиана 23,3 (95 % ДИ 6,6—40,1) мес). Влияния метода контроля НПВ и СЛШ на отдаленные результаты НЭ, ТЭ не выявлено ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Частота опухолевого венозного тромбоза у больных ПКР, по данным литературы, составляет около 10 %, при этом в подавляющем большинстве случаев краниальная граница тромба находится ниже нижней границы печени [1, 9]. Частота распространения тромбов в ретропеченочный, наддиафрагмальный отделы НПВ и правые отделы сердца колеблется от 8,9 до 13 % [10, 11]. Искусственная селекция популяции пациентов с ПКР, осложненным протяженным тромбозом, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина привела к резкому повышению доли тромбозов III—IV уровней, достигшей 44,9 %.

Разработка и внедрение методики НЭ, ТЭ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начались еще в 1971 г., однако ограниченные возможности анестезиологии длительное время сдерживали развитие этого раздела хирургической онкологии. Совершенствование анестезиолого-реанимационных подходов, наряду с появлением новых препаратов для интенсивной терапии, шовных материалов и синтетических сосудистых протезов, послужили толчком к бурному развитию хирургии рака почки с опухолевой венозной инвазией. Огромный личный вклад в разработку методики НЭ, ТЭ внес академик М.И. Давыдов, предложивший ряд оригинальных и простых решений задач, стоящих на стыке хирургической онкологии и сосудистой хирургии [8]. После накопления опыта стандартных вмешательств при ПКР с опухолевым венозным тромбозом

Таблица 2. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней в зависимости от способа сосудистого контроля и использования циркуляторной поддержки

Table 2. Short-term surgical outcomes in renal cell carcinoma patients with level III–IV tumor venous thrombosis depending on the technique of vascular control and use of cardiopulmonary bypass

Положение краниального турникета Position of the cranial loop	Сердечно- легочное шунтирование Cardiopulmonary bypass	Медиана объема кровопотери (95 % ДИ), мл Median blood loss (95 % CI), mL	Медиана операционного времени (95 % ДИ), мин Median surgery time (95 % CI), min	Осложнения интраопера- ционные, n (%) Intraoperative complications, n (%)	ТЭЛА на столе, n (%) PE during surgery, n (%)	Осложнения послеопера- ционные, n (%) Postoperative complications, n (%)	Осложнения III–IV степеней тяжести, n (%) Grade III–IV complications, n (%)	Смерть в стационаре, n (%) Death in hospital, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
Под устьями главных печеночных вен Below the orifices of the major hepatic veins	Нет No	3030 (2407–3653)	190 (178–202)	31 (40,3)	2 (2,6)	19 (24,7)	11 (14,3)	0	77 (22,3)
Между устьями главных печеночных вен и диафрагмой Between the orifices of the major hepatic veins and the diaphragm	Нет No	4740 (3680–5799)	225 (203–247)	19 (95,0)	0	5 (25,0)	3 (15,0)	0	20 (5,8)
Между перикардом и диафрагмой Between the pericardium and the diaphragm	Нет No	5004 (3755–6254)	234 (206–262)	15 (71,4)	0	6 (31,6)	5 (26,3)	4 (19,0)	21 (6,1)
Интраперикардially выше тромба Intrapericardial, above the thrombus	Нет No	7837 (6350–9324)	231 (208–254)	29 (58,0)	2 (4,0)	18 (38,3)	10 (21,3)	8 (16,0)	50 (14,5)
Интраперикардially на уровне тромба Intrapericardial, at the level of the thrombus	Нет No	6686 (5883–7489)	229 (217–240)	112 (67,5)	3 (1,8)	62 (38,0)	39 (23,9)	20 (12,0)	166 (48,1)
Интраперикардially на уровне тромба Intrapericardial, at the level of the thrombus	Да Yes	12500 (4576–29576)	333 (257–409)	3 (27,3)	0	8 (72,7)	7 (63,6)	5 (45,5)	11 (3,2)
Всего Total		4500 (3129–6134)	215 (212–227)	209 (60,6)	7 (2,0)	118 (35,1)	75 (22,3)	37 (10,8)	345 (100,0)

* Рассчитано для 337 больных, перенесших операцию.

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии.

*Calculated for 337 survivors.

Note. CI – confidence interval; PE – pulmonary embolism.

стала ясна необходимость повышения безопасности хирургического лечения, и началась разработка дифференцированного подхода к индивидуальному выбору методики операции [12, 13]. В течение последних 20 лет частота выполнения различных вариантов НЭ, ТЭ при тромбах III—IV уровней возросла более чем в 3 раза.

На основании накопленного опыта мы предлагаем использовать дифференцированный подход к выбору методов краниального сосудистого контроля и циркуляторной поддержки во время НЭ, ТЭ.

При всех уровнях тромбов III—IV уровней каудальный турникет накладывается на инфраренальный сегмент НПВ, и пережимается контралатеральная ПВ. На наш взгляд, выбор позиции краниального турникета должен определяться соотношением верхней границы тромба с устьями печеночных вен и диафрагмой, а также подвижностью тромботических масс в просвете НПВ, определяющей возможность их смещения каудально до затягивания верхнего турникета. Контроль верхней границы тромбов, не достигающих устьев главных печеночных вен, тотчас выше их головки дает возможность не пережимать гепатодуоденальную связку и избежать как временной редукции печеночного кровотока, так и клинически значимого снижения венозного возврата.

При верхушке тромба выше устьев главных печеночных вен, но ниже диафрагмы отсутствует необходимость рассечения ее сухожильного центра, так как верхний турникет может быть наложен на поддиафрагмальный отдел НПВ выше устьев главных печеночных вен.

У отобранных больных с верхушкой тромба на уровне диафрагмы диссекция в слое между перикардом и диафрагмой после рассечения ее сухожильного центра дает возможность наложить турникет на НПВ выше верхушки тромба, не вскрывая перикард.

При наддиафрагмальных тромбах трансдиафрагмальным трансперикардиальным доступом мобилизуется интраперикардиальная порция НПВ, вокруг которой накладывается турникет. Важным техническим аспектом данного этапа является пересечение волокон правой ножки диафрагмы, огибающих НПВ. Это позволяет несколько уменьшить естественное сужение НПВ на уровне входа в грудную полость и, при необходимости, дает возможность продлить кавотомический разрез на интраперикардиальный отдел НПВ для безопасного извлечения расположенной выше диафрагмы головки тромба. Давление крови в ПП в совокупности с легкой тракцией за тромб позволяет вывести опухолевые массы из просвета ПП и НПВ, после чего краниальный турникет может быть затянут без риска фрагментации тромба.

При головке тромба, располагающейся ниже устья НПВ, турникет затягивается до кавотомии. При тромбах, проникающих в просвет ПП, после затягивания

каудального и латеральных турникетов на второй ПВ и гепатодуоденальной связке выполняется кавотомия в интраперикардиальном отделе, и верхний турникет затягивается после выведения головки тромба в кавотомический разрез. При фиксированных к эндокарду тромбах верхний турникет затягивается после отсечения головки тромба или его низведения ниже уровня турникета из ПП в условиях СЛШ. Для снижения объема кровопотери из устьев главных печеночных вен на этапе кавотомии при фиксированных тромбах, распространяющихся выше устьев главных печеночных вен, необходимо пережатие гепатодуоденальной связки.

Хотелось бы отметить, что некоторые хирурги также располагают успешным опытом выполнения НЭ, ТЭ с трансабдоминальным контролем верхней границы тромба при протяженном тромбозе. Так, методику трансдиафрагмального трансперикардиального доступа к ПП у отобранных больных использовали G. Ciancio и соавт. (2010) [14] и М.В. Patil и соавт. (2014) [15]. Д.В. Щукин и соавт. (2015) применяли экстраперикардиальный трансдиафрагмальный доступ к наддиафрагмальному сегменту НПВ [16].

При тромбозе, не распространяющемся выше устьев главных печеночных вен, показания к циркуляторной поддержке отсутствуют, так как венозный возврат от печени является достаточным для поддержания нормальной деятельности сердца. Как правило, пациенты с массивными тромбами, длительно нарушавшими ток крови по НПВ, гемодинамически компенсированы за счет cavo-кавальных анастомозов и хорошо переносят полный блок притока крови в ПП из НПВ. При флотирующих протяженных тромбах, не блокирующих НПВ, ТЭ и ушивание кавотомического разреза осуществляются быстро, поэтому массивная инфузия и трансфузия способны компенсировать кратковременное снижение венозного возврата. Однако при прогнозируемом увеличении длительности этапа пережатия НПВ при тромбозе выше устьев главных печеночных вен возможно применение вено-венозного шунтирования. Преимущества этого метода включают предотвращение остановки кровообращения, гипотермии и системной антикоагуляции. По данным некоторых авторов, по сравнению с СЛШ с остановкой кровообращения вено-венозное шунтирование позволяет уменьшить операционное время, длительность анестезии и собственно шунтирования, а также обеспечивает тенденцию к снижению объема интраоперационной кровопотери, необходимости переливания и продолжительности госпитализации [4]. К сожалению, в абсолютном большинстве наблюдений из нашей серии, потенциально подходящих для применения вено-венозного шунтирования, использование данной методики было невозможно в связи с наличием тромбоза инфраренальной порции НПВ, подвздошных и бедренных вен. На наш взгляд,

использование СЛШ целесообразно при необходимости прямого трансатриального удаления головки тромба при фиксации головки тромба к эндокарду, что поддерживается другими хирургами, обладающими опытом выполнения подобных операций [17, 18].

НЭ, ТЭ является длительным травматичным хирургическим вмешательством, ассоциированным с большим объемом кровопотери, высокой частотой осложнений и летальностью. В нашей серии наблюдений медиана операционного времени составила 215 мин, медиана объема операционной кровопотери — 4500 мл, частота интраоперационных осложнений — 60,6 %. В структуре интраоперационных осложнений закономерно доминировала массивная кровопотеря (60,3 %), которая привела к смерти 4 (1,3 %) больных. Весомым доводом противников НЭ, ТЭ без СЛШ является больший объем кровопотери у больных, оперированных без СЛШ. Тем не менее, кровопотеря у пациентов, оперированных в условиях СЛШ, систематически недооценивается из-за прямого возврата значительной части крови. Несмотря на высокую частоту интраоперационных трансфузий при отказе от циркуляторной поддержки, в исследовании М.В. Patil и соавт. (2014) средняя частота послеоперационного переливания компонентов крови равнялась нулю [15].

Специфическим осложнением НЭ, ТЭ является ТЭЛА фрагментами тромба. В нашей серии наблюдений ТЭЛА развилась у 2,0 % пациентов и была фатальной в 1,3 % случаев, что соответствует данным других авторов [19]. Фрагментация тромба во всех наблюдениях была зарегистрирована на этапе мобилизации, что подчеркивает абсолютную необходимость бережного выделения НПВ до ТЭ. Хотелось бы отметить, что частота интраоперационных ТЭЛА одинакова в сериях НЭ, ТЭ, выполненных без циркуляторной поддержки [15], и в условиях СЛШ [20].

Послеоперационные осложнения развились у 35,1 % наших пациентов и достигли III—V степеней тяжести в 22,3 % случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными других крупных специализированных центров [15]. По мнению ряда авторов, частота послеоперационных кровотечений, сердечных осложнений, острой почечной недостаточности, требующей гемодиализа, и неврологических нежелательных явлений ниже при выполнении НЭ, ТЭ без СЛШ [14, 21].

Госпитальная летальность в нашей серии наблюдений составила 10,7 %, что сопоставимо с результатами, опубликованными другими авторами, не применявшими СЛШ [15]. По нашим данным, независимыми факторами риска смерти в стационаре являлись асцит, ТЭЛА до операции, длина опухолевого венозного тромбоза ≥ 11 см и лактацидоз. Интересно, что в исследовании Е.А. Abel и соавт. (2014) предоперационная

ТЭЛА не увеличивала 90-дневную послеоперационную смертность у больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом [20].

Собственно метод сосудистого контроля не оказывал независимого влияния на непосредственные результаты хирургического лечения. Мы зарегистрировали закономерное увеличение операционного времени, объема кровопотери, частоты осложнений и госпитальной летальности при повышении технической сложности методики сосудистого контроля. Наиболее логичным объяснением данному факту служит необходимость применения наиболее травматичной хирургической техники при фиксированных тромбах, распространяющихся выше устьев главных печеночных вен.

В нашей серии наблюдений СЛШ применялось в случаях, представляющих наибольшую техническую сложность, несопоставимых с остальной популяцией больных. В связи с этим непосредственные результаты НЭ, ТЭ с циркуляторной поддержкой закономерно уступают данным группы пациентов, оперированных без СЛШ. В 2 ретроспективных исследованиях, сравнивавших НЭ, ТЭ при ПКР с опухолевым венозным тромбозом, выполненную с СЛШ и без него, не было выявлено различий времени госпитализации, частоты осложнений, объема кровопотери и трансфузий, интраоперационной и 30-дневной летальности между группами [17, 18].

Согласно данным широко цитируемого исследования А.С. Reese и соавт. (2013), медиана ОВ больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, не получавших лечения, составляет 5 мес [22]. В ряде серий наблюдений, существенно различающихся в отношении характеристик оперированных пациентов и методики НЭ, ТЭ, 5-летняя специфическая выживаемость колеблется от 40 до 60 % [2, 3, 23]. В связи с включением в наше исследование значительной доли больных, оперированных в течение последних 3 лет, медиана наблюдения составила 32,3 мес. Специфическая выживаемость наших пациентов достигла 68,3 %, что не противоречит данным других авторов [24, 25]. Медиана общей выживаемости у оперированных больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, по данным ряда исследователей, составляет 24,6—34 мес [17, 27]. В нашей серии наблюдений этот показатель достиг 35,7 мес.

Мы не отметили влияния метода контроля НПВ и СЛШ на выживаемость, что свидетельствует об онкологической безопасности предложенных нами модификаций хирургической техники. Наши результаты подтверждаются данными 2 ретроспективных исследований, не выявивших различий в показателях общей и специфической выживаемости больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых НЭ, ТЭ с СЛШ и без него [17, 18].

Заключение

Мы предлагаем модифицированную хирургическую технику хирургического лечения протяженного опухолевого венозного тромбоза у больных ПКР, определяющуюся соотношением верхней границы тромба с устьями главных печеночных вен и диафрагмой, а также фиксацией тромботических масс к интима

НПВ и эндокарду. Индивидуальный выбор методов сосудистого контроля и циркуляторной поддержки позволяет снизить травматичность НЭ, ТЭ и обеспечить удовлетворительные непосредственные результаты хирургического лечения рака почки с протяженной венозной инвазией без ущерба выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Novick A.C., Montie J.E. Surgery for renal carcinoma involving the inferior vena cava. *Stewart's Operative Urology*, 2nd edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989. Pp. 104–14.
- Pouliot F., Shuch B., Larochelle J.C. et al. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol* 2010;184(3):833–41; quiz 1235. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.071.
- Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU Int* 2004;94(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
- Simon R.M., Kim T., Espiritu P. et al. Effect of utilization of veno-venous bypass vs. cardiopulmonary bypass on complications for high level inferior vena cava tumor thrombectomy and concomitant radical nephrectomy. *Int Braz J Urol* 2015;41(5):911–9. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0371.
- Kumar A.B., Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011;114(4):964–70. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318210f86a.
- Henke K., Eigsti J. After cardiopulmonary bypass: watching for complications. *Nursing* 2003;33(3):32cc1–4.
- Sniesinski R.M., Levy J.H. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2011;142(3):662–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.03.015.
- Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. Хирургическое лечение рака почки, осложненного венозной инвазией (пособие для врачей). М., 2003. 24 с. [Davydov M.I., Matveev V.B., Matveev B.P. Surgical treatment of kidney cancer complicated by venous invasion (manual for doctors). Moscow, 2003. 24 p. (In Russ.)].
- Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987;59(5):390–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1987.tb04832.x.
- Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178(2):440–5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.121.
- Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int* 2011;107(9):1386–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09661.x.
- Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Дземешкевич С.Л. и др. Хирургическое лечение рака почки с опухолевым венозным тромбозом у больных без отдаленных метастазов. Клиническая и экспериментальная хирургия 2015;4(10):18–27. [Davydov M.I., Matveev V.B., Dzemeshkevich S.L. et al. Surgical treatment of kidney cancer with venous tumor thrombosis in patients without distant metastases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya = Clinical and Experimental Surgery* 2015;4(10):18–27. (In Russ.)].
- Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. Онкоурология 2016;12(4):21–34. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor venous thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):21–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-21-34.
- Ciancio G., Shirodkar S.P., Soloway M.S. et al. Renal carcinoma with supradiaphragmatic tumor thrombus: avoiding sternotomy and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):505–10. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.025.
- Patil M.B., Montez J., Loh-Doyle J. et al. Level III–IV inferior vena caval thrombectomy without cardiopulmonary bypass: long-term experience with intrapericardial control. *J Urol* 2014;192(3):682–8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.112.
- Щукин Д.В., Лесовой В.Н., Гарагатый И.А. и др. Доступ к супрадиафрагмальной части нижней полой вены через диафрагму со стороны брюшной полости без вскрытия перикарда у больных, оперированных по поводу почечноклеточного рака. *Клінічна хірургія* 2015;4:59–62. [Shchukin D.V., Lesovoy V.N., Garagatiy I.A. et al. Surgical approach to the supradiaphragmal inferior vena cava through the diaphragm from the abdominal cavity without opening the pericardium in patients operated on for renal cell carcinoma. *Klinichna khirurgiya = Clinical Surgery* 2015;4:59–62. (In Russ.)].
- Nguyen H., Tilki D., Dall'Era M. et al. Does the use of cardiopulmonary by-pass (CPB) impact survival in patients undergoing nephrectomy/level III–IV tumor thrombectomy? A multi-institutional analysis. *J Urol* 2014;191:e645–6. DOI: 10.1016/J.JURO.2014.02.1786.
- Orihashi K., Sueda T., Usui T., Shigeta M. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J* 2008;72(7):1175–7. DOI: 10.1253/circj.72.1175.
- Shuch B., Larochelle J.C., Onyia T. et al. Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol* 2009;181(2):492–8; discussion 498–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.036.
- Abel E.J., Wood C.G., Eickstaedt N. et al. Preoperative pulmonary embolism does not predict poor postoperative outcomes in patients with renal cell carcinoma and venous thrombus. *J Urol* 2013;190(2):452–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.033.
- Carrascal Y., Guerrero A.L. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future. *Neurologist* 2010;16(3):152–64. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181bd602b.
- Reese A.C., Whitson J.M., Meng M.V. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol* 2013;31(7):1305–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.12.006.

23. Hirono M., Kobayashi M., Tsushima T. Impacts of clinicopathologic and operative factors on short-term and long-term survival in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus extension: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BMC Cancer* 2013;13:447. DOI: 10.1186/1471-2407-13-447.
24. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep* 2014;15(5):404. DOI: 10.1007/s11934-014-0404-7.
25. Tilki D., Hu B., Nguyen H.G. et al. Impact of synchronous metastasis distribution on cancer specific survival in renal cell carcinoma after radical nephrectomy with tumor thrombectomy. *J Urol* 2015;193(2):436–42. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.087.
26. Wotkowicz C., Libertino J.A., Sorcini A. et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int* 2006;98(2):289–97. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06272.x

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, Н.Л. Вашакмадзе: сбор материала, написание текста рукописи;
И.С. Стилиди, А.В. Климов, П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, М.И. Давыдов: сбор материала;
М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.К. Бегалиев: сбор материала, получение данных для анализа.

Authors' contributions

V.B. Matveev, N.L. Vashakmadze: collection of material, article writing;
I.S. Stilidi, A.V. Klimov, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, M.I. Davydov: collection of material;
M.I. Volkova: developing the research design, collection of material, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.K. Begaliev: collection of material, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>
М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Н.Л. Вашакмадзе / N.L. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2590>
А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
П.И. Феоктистов / P.I. Feoktistov: <https://orcid.org/0000-0001-6024-5817>
К.П. Кузнецов / K.P. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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: 13.01.2021. Принята к публикации: 24.02.2021.

Article submitted: 13.01.2021. Accepted for publication: 24.02.2021.

Эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: второй анализ данных российского многоцентрового наблюдательного исследования

М.И. Волкова¹, А.С. Калпинский², П.С. Борисов³, О.И. Евсюкова¹, А.С. Ольшанская¹, В.Б. Матвеев¹, Б.Я. Алексеев^{2, 4}, Е.В. Пеганова⁵, А.Ф. Насретдинов⁶, Е.В. Лымарь⁷, Е.Г. Овчинникова⁸, Т.А. Свеклина⁸, Е.А. Усынин⁹, А.М. Абдельгафур¹⁰, Е.А. Тарарова⁸, Л.М. Шумова⁸, А.С. Беленков⁸, И.Ю. Долгов¹⁰, Н.Г. Пономарева⁸, И.В. Евстигнеева¹¹, А.Н. Иванов¹⁰, А.Р. Исаев¹², Р.В. Леоненков¹³, А.В. Меских¹³, М.Р. Мухитова¹⁴, С.А. Орлова¹⁰, И.В. Тесленок¹², М.М. Шегурова⁸, М.Т. Айвазов¹⁵, З.В. Амоев¹⁶, К.Г. Бабина¹⁷, А.А. Воронцова¹⁵, Е.В. Карабина¹⁸, Н.В. Кирдакова¹⁹, И.Э. Шумская¹⁹, Г.П. Колесников²⁰, Е.С. Кузьмина²¹, Д.Х. Латипова², Е.С. Лютова⁸, М.М. Фазль²², А.Н. Чугарова¹¹, А.С. Антипин²³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁵ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;

⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

⁷ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁸ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

¹⁰АО «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Чувашия; Республика Чувашия, 428020 Чебоксары, ул. Гладкова, 31;

¹¹ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

¹²Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

¹³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

¹⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

¹⁵ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115304 Москва, ул. Медиков, 7;

¹⁶ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2;

¹⁷ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

¹⁸ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А;

¹⁹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

²⁰ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

²¹ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

²²ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119331 Москва, ул. Кравченко, 14;

²³ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель. Первичной конечной точкой являлась беспрогрессивная выживаемость, вторичными — общая выживаемость, частота и длительность ответа на лечение и контроля над опухолью, а также профиль безопасности комбинации лenvатиниба и эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование последовательно включены 129 больных диссеминированным почечно-клеточным раком, резистентным к антиангиогенной таргетной терапии. Медиана возраста — 60 лет, соотношение мужчин и женщин — 3,1:1. Соматический статус расценен как ECOG 2–4 у 27 (20,9 %) больных. У 127 (98,4 %) пациентов имелись множественные метастазы. Опухолевые очаги локализовались в >1 органе в 104 (80,6 %) случаях. Первичная опухоль удалена у 110 (85,3 %) больных, в 39 (30,2%) наблюдениях — с циторедуктивной целью. Ранее >1 линии предшествующей терапии получали 70 (54,2 %) больных. На момент включения в исследование к группе благоприятного прогноза по шкале IMDC относились 13 (10,1 %), промежуточного — 86 (66,6 %), неблагоприятного — 29 (22,5 %) больных; группа прогноза не определена у 1 (0,8 %) пациента. Всем больным назначали лenvатиниб 18 мг/сут с эверолимусом 5 мг/сут. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 10,5 (1–30) мес. **Результаты.** Медиана беспрогрессивной выживаемости достигла 14,9 (11,9–17,9) мес, общей выживаемости — 19,9 (15,2–24,6) мес. Частота объективного ответа составила 17,0 % (медиана длительности — 9,7 (2,8–16,5) мес), частота контроля над опухолью — 72,9 % (медиана длительности — 10,0 (2,5–17,5) мес). Нежелательные явления зарегистрированы у 112 (86,8 %), в том числе, III–IV степеней тяжести — у 27 (20,9 %) больных. Госпитализация для коррекции нежелательных явлений потребовалась в 5 (3,9 %) случаях, 1 (0,8 %) пациент умер из-за нежелательных явлений. Нежелательные явления послужили причиной отмены терапии в 4 (3,1 %), перерыва в лечении — в 35 (27,1 %), редукции дозы — в 33 (25,6 %) случаях.

Заключение. Результаты второго анализа наблюдательного исследования ROSLERCM подтвердили ранее полученные результаты применения комбинации лenvатиниба с эверолимусом во 2-й и последующих линиях терапии распространенного почечно-клеточного рака, рефрактерного к антиангиогенному лечению, у неотобранных российских больных.

Ключевые слова: резистентный диссеминированный рак почки, 2-я линия терапии, комбинация лenvатиниба с эверолимусом

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Борисов П.С. и др. Эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: второй анализ данных российского многоцентрового наблюдательного исследования. Онкоурология 2021;17(1):31–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-31-44.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-31-44



Efficacy and safety of lenvatinib and everolimus combination in patients with metastatic renal cell carcinoma progression following targeted antiangiogenic therapy: secondary analysis of data obtained in the Russian multicenter observational study

M.I. Volkova¹, A.S. Kalpinskiy², P.S. Borisov³, O.I. Evsyukova¹, A.S. Olshanskaya¹, V.B. Matveev¹, B.Ya. Alekseev^{2, 4}, E.V. Peganova⁵, A.F. Nasretudinov⁶, E.V. Lyamar⁷, E.G. Ovchinnikova⁸, T.A. Sveklina⁸, E.A. Usynin⁹, A.M. Abdelgafur¹⁰, E.A. Tararova⁸, L.M. Shumova⁸, A.S. Belenkov⁸, I. Yu. Dolgov¹⁰, N.G. Ponomareva⁸, I.V. Evstigneeva¹¹, A.N. Ivanov¹⁰, A.R. Isaev¹², R.V. Leonenkov¹³, A.V. Meskikh¹³, M.R. Mukhitova¹⁴, S.A. Orlova¹⁰, I.V. Teslenok¹², M.M. Shegurova⁸, M.T. Aivazov¹⁵, Z.V. Amoev¹⁶, K.G. Babina¹⁷, A.A. Vorontsova¹⁵, E.V. Karabina¹⁸, N.V. Kirdakova¹⁹, I.E. Shumskaya¹⁹, G.P. Kolesnikov²⁰, E.S. Kuzmina²¹, D.Kh. Latipova², E.S. Lyutova⁸, M.M. Fael²², A.N. Chugarova¹¹, A.S. Antipin²³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, 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;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

⁴Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁵Regional Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;

⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

⁷Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

⁹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

¹⁰Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Chuvashia; 31 Gladkova St., Cheboksary 428020, Republic of Chuvashia;

¹¹Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/37 15 let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

¹²Outpatient Cancer Care Center, D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

¹³Sain-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

¹⁴Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

¹⁵Oncology Center No. 4, Moscow Healthcare Department; 7 Medikov St., Moscow 115304, Russia;

- ¹⁶Volga Regional Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 2 Nizhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;
¹⁷Volgograd Regional Clinical Oncology Center; 78 im. Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;
¹⁸Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia;
¹⁹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;
²⁰Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;
²¹Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;
²²City Polyclinic No. 11, Moscow Healthcare Department; 14 Kravchenko St., Moscow 119331, Russia;
²³Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia

Objective. The primary endpoint was progression-free survival; secondary endpoints included overall survival, objective response rate and duration, tumor control rate and duration, as well as safety profile of lenvatinib with everolimus in consecutive patients with advanced renal cell carcinoma who had disease progression after targeted antiangiogenic therapy.

Materials and methods. This observational study included 129 consecutive patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to targeted antiangiogenic therapy. The median age was 60 years; a male to female ratio was 3.1:1. Twenty-seven patients (20.9 %) had ECOG performance status of 2–4. The majority of study participants ($n = 127$; 98.4 %) had multiple metastases. Tumor lesions were located in >1 organ in 104 cases (80.6 %). The primary tumor was removed in 110 (85.3 %), including 39 (30.2 %) patients undergone cytoreductive surgery. Seventy patients (54.2 %) had earlier received more than one line of therapy. Upon enrollment, there were 13 IMDC favourable-risk patients (10.1 %), 86 IMDC intermediate-risk patients (66.6 %), and 29 IMDC poor-risk patients (22.5 %). In one patient (0.8 %), the IMDC risk was not estimated. All patients received lenvatinib at a dose of 18 mg/day and everolimus at a dose of 5 mg/day. The median follow-up was 10.5 (1–30) months.

Results. Median progression-free survival was 14.9 (11.9–17.9) months; overall survival was 19.9 (15.2–24.6) months. The objective response rate was 17.0 % (median duration 9.7 (2.8–16.5) months); tumor control rate was 72.9 % (median duration 10.0 (2.5–17.5) months). Adverse events were observed in 112 patients (86.8 %) with grade III–IV adverse events registered in 27 participants (20.9 %). Five participants (3.9 %) needed inpatient treatment of adverse events; one patient (0.8 %) died due to adverse events. Adverse events required treatment discontinuation in 4 patients (3.1 %), treatment interruption in 35 patients (27.1 %), and dose reduction in 33 patients (25.6 %).

Conclusion. The results of the secondary analysis in the ROSLERCM observational study confirmed the results obtained earlier on the efficacy and safety of the lenvatinib plus everolimus combination in the second- and subsequent-line therapy for advanced renal cell carcinoma resistant to targeted antiangiogenic therapy in consecutive Russian patients.

Key words: drug-resistant disseminated renal cell carcinoma, second-line therapy, lenvatinib plus everolimus combination

For citation: Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Borisov P.S. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and everolimus combination in patients with metastatic renal cell carcinoma progression following targeted antiangiogenic therapy: secondary analysis of data obtained in the Russian multicenter observational study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):31–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-31-44.

Введение

Рак почки является распространенной злокачественной опухолью. Около 50 % заболевших почечно-клеточным раком (ПКР) нуждаются в проведении системной противоопухолевой терапии на момент первичного обращения или при прогрессировании опухолевого процесса после попытки радикального лечения [1]. На основании результатов ряда положительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) рекомендации по 1-й линии лекарственной терапии распространенных форм ПКР в последние годы претерпели существенные изменения. В группе благоприятного прогноза по шкале International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) режимом предпочтения наряду с монотерапией ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, пазопаниб) стала иммунотаргетная комбинация (пембролизумаб с акситинибом), в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза — иммуноонкологические комбинации (пембролизумаб с акситинибом или ниволумаб с ипилимумабом); в качестве альтернативных режимов в группе благоприятного прогноза может рассматриваться иммунотаргетная комбинация

(бевацизумаб с интерфероном альфа, авелумаб с акситинибом), в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза — монотерапия тирозинкиназным ингибитором или иммунотаргетная терапия (кабозантиниб, авелумаб с акситинибом), в группе неблагоприятного прогноза — монотерапия ингибитором мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсирилимус) [2–5]. Таким образом, несмотря на изменения в рекомендациях, большинство пациентов являются кандидатами для назначения антиангиогенного лечения в качестве 1-й линии терапии. У 15–20 % больных распространенным ПКР имеется первичная резистентность к лечению 1-й линии. Вторичная резистентность развивается практически во всех случаях через 8,5–17,7 мес после инициации лекарственной терапии [2, 3]. В связи с этим преодоление рефрактерности к ингибиторам ангиогенеза сохраняет свою актуальность. Одним из методов, позволяющих добиться противоопухолевого ответа при резистентном ПКР, является использование комбинации тирозинкиназного ингибитора 2-го поколения, ленватиниба, и блокатора mTOR эверолимуса [2–5]. Комбинированная таргетная терапия была зарегистри-

рована в России качестве альтернативного режима для 2-й линии лечения распространенного ПКР на основании РКИ II фазы HOPE 205, продемонстрировавшего высокую противоопухолевую эффективность истораживающий профиль безопасности комбинации [6]. Для оценки эффективности и безопасности лenvатиниба с эверолимусом в российской популяции неотобранных больных резистентным раком почки было инициировано наблюдательное исследование ROSLERCM (Russian Observational Study of Lenvatinib and Everolimus in Renal cell Carcinoma with Metastases). Результаты первого анализа ROSLERCM были опубликованы ранее [7].

Методы

Подробная методология ROSLERCM приведена в предыдущей публикации [7]. Наблюдательное исследование, в котором приняли участие 22 клинических центра России, было инициировано 01.12.2016. Последний сбор данных проводился 01.09.2020. Критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет, подтвержденный диагноз распространенного ПКР, прогрессирование ПКР во время или после завершения не менее одного курса антиангиогенной таргетной терапии и назначение пациенту лenvатиниба в комбинации с эверолимусом. Критерием исключения было наличие противопоказаний для назначения лenvатиниба и/или эверолимуса, указанных в инструкциях по применению препаратов.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка беспрогрессивной выживаемости (БПВ), вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты объективных ответов (ЧОО) и длительности ответа на лечение и контроля над опухолью, а также профиль безопасности комбинации лenvатиниба и эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным ПКР, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала комбинированной таргетной терапии до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от ПКР. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов — по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [8]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью — полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 2 мес и более. Нежелательным явлением (НЯ) считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 [9].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов [10] при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Выживаемость оценивали по методу Каплана—Майера, различия выживаемости в подгруппах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Материалы

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включили медицинские данные 129 больных диссеминированным ПКР с доказанным прогрессированием на фоне или после не менее одной линии антиангиогенной таргетной терапии, соответствующих критериям включения.

Медиана возраста пациентов составила 60 (23–73) лет, соотношение мужчин и женщин — 3,1:1. К моменту начала комбинированной таргетной терапии удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS 0–1) имели 78,3 %, ECOG PS 2–4 — 20,9 % больных; в 1 (0,8 %) случае соматический статус не оценен. У всех пациентов верифицирован ПКР. Доминирующим гистологическим типом опухоли был светлоклеточный вариант (96,1 %) (в 3 (2,3 %) случаях с саркоматоидным компонентом, составлявшим ≥ 10 % удаленной первичной опухоли); в 3 (2,3 %) наблюдениях диагностирован папиллярный, в 2 (1,6 %) — хромофобный ПКР. У 51,2 % больных диссеминация опухолевого процесса развивалась синхронно с опухолью почки. В большинстве случаев метастазы были множественными (98,4 %) и локализовались более чем в одном органе (80,6 %). Чаще всего диагностировалось поражение легких (83,7 %), костей (49,6 %), нергегонарных (47,3 %) и регионарных (36,4 %) лимфатических узлов, надпочечников (44,2 %) и печени (27,9 %). В группу исследования также вошли 7 (5,4 %) пациентов с метастазами в головном мозге (табл. 1).

Первичная опухоль была удалена у большинства (85,3 %) больных, в 39 (30,2 %) случаях — с циторедуктивной целью. Удалению метастазов рака почки подвергнуты 29,5 % пациентов, в том числе для снижения интенсивности симптомов в 33 (25,6 %) наблюдениях. Четверым (3,1 %) больным была проведена стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге.

Одну линию предшествующего лекарственного лечения получили 45,8 %, более одной (2–7) — 54,2 % больных, при этом во всех случаях ранее проводилась анти-VEGF таргетная терапия, 16,3 % пациентов до проведения комбинированной таргетной терапии

Таблица 1. Характеристика больных резистентным распространенным раком почки, получавших комбинацию левватиниба с эверолимусом ($n = 129$)
Table 1. Characteristics of patients with resistant advanced renal cell carcinoma who received lenvatinib and everolimus ($n = 129$)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	60,0 (23–73)
Соотношение мужчин и женщин A male-to-female ratio	3,1:1
Соматический статус по классификации ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):	
0–1	101 (78,3)
2–4	27 (20,9)
не оценен unknown	1 (0,8)
Вариант почечно-клеточного рака, n (%): Variant of renal cell carcinoma, n (%):	
светлоклеточный clear cell	124 (96,1)
несветлоклеточный non-clear cell	5 (3,9)
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	66 (51,2)
Множественные метастазы, n (%) Multiple metastases, n (%)	127 (98,4)
Метастазы в >1 органе, n (%) Metastases in >1 organ, n (%)	104 (80,6)
Локализация метастазов, n (%): Metastatic sites, n (%):	
легкие lungs	108 (83,7)
кости bones	64 (49,6)
надпочечник adrenal gland	57 (44,2)
лимфатические узлы внутригрудные intrathoracic lymph nodes	56 (43,4)
лимфатические узлы забрюшинные retroperitoneal lymph nodes	47 (36,4)
печень liver	36 (27,9)
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	16 (12,4)
местный рецидив local recurrence	12 (9,3)
мягкие ткани soft tissues	9 (7,0)
поджелудочная железа pancreas	8 (6,2)
почка контралатеральная contralateral kidney	8 (6,2)
головной мозг brain	7 (5,4)
лимфатические узлы нерегионарные, иных локализаций non-regional lymph nodes, other locations	5 (3,9)
париетальная брюшина, сальник/асцит parietal peritoneum, omentum/ascites	5 (3,9)
небная миндалина palatine tonsil	1 (0,8)
яичник ovary	1 (0,8)
селезенка spleen	1 (0,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Удаление первичной опухоли, <i>n</i> (%) Primary tumor removal, <i>n</i> (%)	110 (85,3)
Удаление метастазов, <i>n</i> (%) Metastasis removal, <i>n</i> (%)	38 (29,5)
Группа прогноза по шкале IMDC, <i>n</i> (%): IMDC risk category, <i>n</i> (%):	
благоприятный прогноз favorable	13 (10,1)
промежуточный прогноз intermediate	86 (66,6)
неблагоприятный прогноз poor	29 (22,5)
не определена unknown	1 (0,8)

назначались ингибиторы mTOR, 14,7 % больных — ингибиторы PD-1. В большинстве наблюдений (67,4 %) максимальным ответом на предшествующее системное лечение являлась стабилизация с медианой длительности беспрогрессивного периода на фоне 1-й линии терапии 11,6 мес, 2–7-й линий терапии — 3–9,6 мес. Основной причиной отмены предшествующего лечения было

прогрессирование ПКР (93,8 %) и, гораздо реже, — непереносимая токсичность (6,2 %) (табл. 2).

К моменту начала комбинированной таргетной терапии к группе благоприятного прогноза по шкале IMDC относилось 10,1 %, промежуточного — 66,6 %, неблагоприятного — 22,5 % больных; группа прогноза не определена у 1 (0,8 %) пациента (см. табл. 1).

Таблица 2. Предшествующее лечение больных резистентным распространенным раком почки (*n* = 129)

Table 2. Previous therapy in patients with resistant advanced renal cell carcinoma (*n* = 129)

Показатель Parameter	Значение Value
Количество линий предшествующей терапии, <i>n</i> (%): Number of lines of previous therapy, <i>n</i> (%):	
1	59 (45,8)
2	40 (31,0)
3	20 (15,5)
4	7 (5,4)
5	2 (1,6)
7	1 (0,8)
Применявшиеся препараты, <i>n</i> (%): Agents used, <i>n</i> (%):	
анти-VEGF anti-VEGF	129 (100)
анти-mTOR anti-mTOR	21 (16,3)
анти-PD-1 anti-PD-1	19 (14,7)
Максимальный ответ на предшествующее лечение, <i>n</i> (%): Best response to previous therapy, <i>n</i> (%):	
частичный partial response	17 (13,2)
стабилизация stable disease	87 (67,4)
прогрессирование disease progression	15 (11,6)
нет данных no data	10 (7,8)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана длительности терапии 1–4-й линий (min–max), мес: Median duration of first–fourth-line therapy (min–max), months:	
1-я линия first-line	11,6 (1–60)
2-я линия second-line	9,5 (1–59)
3-я линия third-line	9,6 (1–28)
4-я линия fourth-line	7,0 (2–16)
5-я линия fifth-line	4,4 (2,5–8)
7-я линия seventh-line	3 (3–6)
Причина отмены предшествующей терапии, n (%): Causes of previous therapy cessation, n (%):	
прогрессирование disease progression	121 (93,8)
непереносимая токсичность intolerable toxicity	8 (6,2)

Всем пациентам назначалась комбинированная таргетная терапия в стандартном режиме: ленватиниб 18 мг/сут и эверолимус 5 мг/сут, однако 125 (96,8 %) больных фактически принимали эверолимус в дозе 10 мг через сутки в связи с отсутствием эверолимуса в дозировке 5 мг. Коррекция режима терапии производилась согласно инструкциям к препаратам [11, 12].

Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным стандартам каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную томографию, или магнитно-резонансную томографию (МРТ) груди, живота, таза с контрастированием, или ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с метастазами в костях выполнялось скенирование, МРТ или рентгенография костей. Больным с метастазами в головном мозге производилась МРТ или компьютерная томография головы с контрастированием.

Результаты

При медиане наблюдения 10,5 (1–30) мес 64 (49,6 %) пациента продолжают лечение, 65 (50,4 %) больных завершили терапию. Причинами прекращения лечения послужили прогрессирование в 38 (29,4 %), смерть в 22 (17,1 %), непереносимая токсичность в 4 (3,1 %), отсутствие препаратов в 1 (0,8 %) случае. Медиана продолжительности комбинированной таргетной терапии у 65 больных, завершивших лечение, равнялась 8,4 (1,0–22,5) мес, медиана количества завершенных

циклов терапии – 9 (1–23). Медиана длительности терапии во всей группе исследования составила 8,9 (1+...30,5+) мес, медиана завершенных циклов лечения – 9 (1–30).

Последующую противоопухолевую терапию получали 16 (37,2 %) из 43 выживших пациентов, завершивших терапию (1 линию – 14 (32,5 %), 2 линии – 4 (9,3 %)). Для последующих линий терапии применяли МЕТ-ингибиторы кабозантиниб и кризотиниб (9 (21,0 %)), ниволумаб (4 (9,3 %)), акситиниб (2 (4,7 %)), эверолимус (1 (0,8 %)), пембролизумаб с акситинибом (1 (2,4 %)) и бевацизумаб с интерфероном альфа (1 (2,4 %)).

На момент анализа данных из 129 больных 89 (69,0 %) живы с метастазами, 40 (31,0 %) умерли (36 (27,9 %) – от прогрессирования рака почки, 3 (2,3 %) – с метастазами, от другой причины, 1 (0,8 %) – с метастазами, от осложнений лечения).

Медиана БПВ составила 14,9 (11,9–17,9) мес, 6- и 12-месячная БПВ – 81,3 и 56,6 % соответственно (табл. 3). Проведен анализ влияния характеристик пациентов, признаков опухоли, особенностей предшествующего лечения и терапии ленватинибом с эверолимусом на выживаемость больных группы исследования. Единственным независимым фактором риска БПВ являлся соматический статус ECOG >1 (отношение шансов (ОШ) 2,142; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,162–3,948; $p = 0,015$).

Медиана ОВ составила 19,9 (15,2–24,6) мес; 6- и 12-месячная ОВ – 88,7 и 74,8 % соответственно (см. табл. 3). Независимым неблагоприятным влиянием на ОВ обладали соматический статус ECOG >1

Таблица 3. Эффективность комбинации лenvатиниба с эверолимусом у больных резистентным распространенным раком почки ($n = 129$)
Table 3. Efficacy of the lenvatinib plus everolimus combination in patients with drug-resistant advanced renal cell carcinoma ($n = 129$)

Показатель Parameter	Значение Value
Наилучший ответ на лечение, n (%): Best response to therapy, n (%):	
полный complete response	0
частичный partial response	23 (17,8)
стабилизация stable disease	71 (55,0)
прогрессирование disease progression	8 (6,2)
не оценен unknown	27 (20,9)
объективный ответ objective response	23 (17,0)
контроль над опухолью tumor control	94 (72,9)
Характеристика ответа на лечение Characteristics of response to therapy	
Медиана времени до объективного ответа (95 % ДИ), мес Median time to objective response (95 % CI), months	2,5 (1,0–4,0)
Медиана длительности объективного ответа (95 % ДИ), мес Median duration of objective response (95 % CI), months	9,7 (2,8–16,5)
Медиана длительности контроля над опухолью (95 % ДИ), мес Median duration of tumor control (95 % CI), months	10,6 (1,0–30,4)
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	
Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	14,9 (11,9–17,9)
6-месячная, % 6-month, %	81,3
12-месячная, % 12-month, %	56,6
Общая выживаемость Overall survival	
Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	19,9 (15,2–24,6)
6-месячная, % 6-month, %	88,7
12-месячная, % 12-month, %	74,8

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.

(ОШ 3,169; 95 % ДИ 1,556–6,453; $p = 0,001$) (см. табл. 3, рис. 1, а) и проведение <2 линий лечения до комбинированной таргетной терапии (ОШ 0,465; 95 % ДИ 0,240–0,903; $p = 0,024$) (см. табл. 3, рис. 1, б).

Ответ на лечение оценен исследователями у 102 (79,1 %) пациентов. Наилучший ответ расценен как частичный в 23 (17,8 %), стабилизация – в 71 (55,0 %),

прогрессирование – в 8 (6,2 %) случаях; полных эффектов не зарегистрировано. Медиана времени до развития наилучшего ответа составила 2,5 (1–4) мес. ЧОО составила 17,0 % (медиана длительности – 9,7 (2,8–16,5) мес), частота контроля над опухолью – 72,9 % (медиана длительности – 10,0 (2,5–17,5) мес) (см. табл. 3).

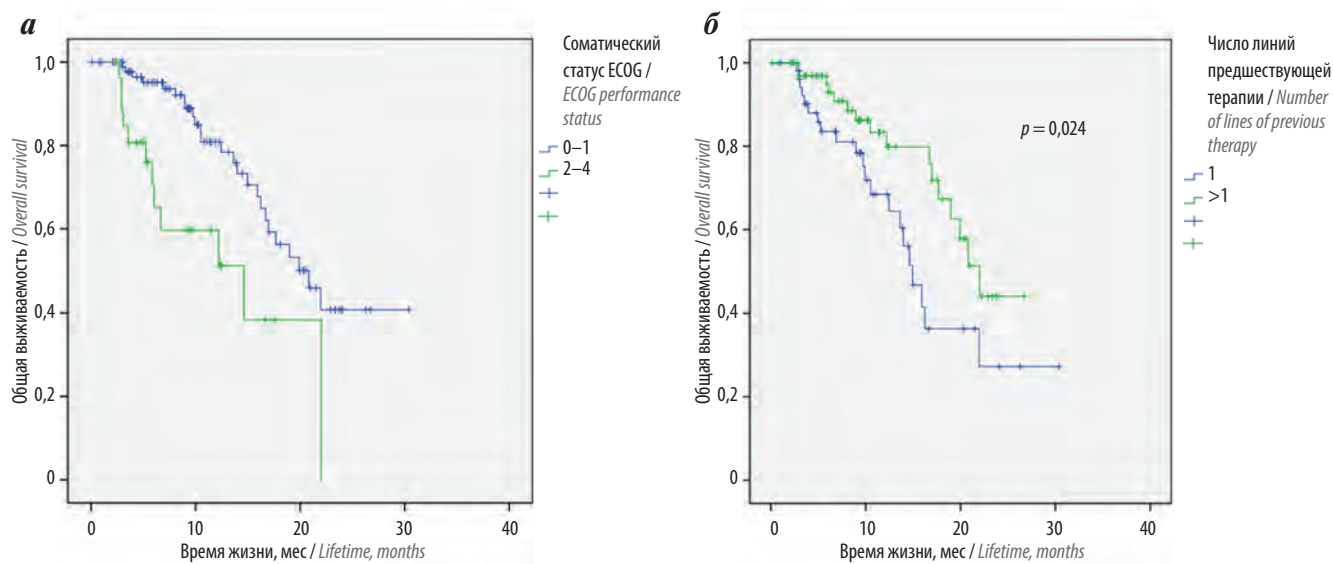


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию, в зависимости от соматического статуса (а) и числа линий предшествующей терапии (б)

Fig. 1. Overall survival of patients with renal cell carcinoma who received combination targeted therapy, depending on their performance status (a) and the number of lines of previous therapy (b)

Измеряемые очаги с репортированной динамикой размеров имели место у 73 (56,6 %) из 129 пациентов. По критериям RECIST наилучший ответ расценен как частичный у 17 (23,3 %), стабилизация — у 47 (64,4 %), прогрессирование — у 9 (12,3 %) из 73 больных. Уменьшение измеряемых опухолевых очагов имело место у 50 (68,5 %) из 73 пациентов (на $<30\%$ — 34 (46,6 %), на $\geq 30\%$ — 17 (23,3 %), на $\geq 50\%$ — 5 (6,8 %)). Медиана доли уменьшения размеров составила 26,5 (2–80) % (рис. 2).

Нежелательные явления зарегистрированы у 112 (86,8 %), в том числе III–IV степеней тяжести — у 27 (20,9 %) из 129 больных. Госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась в 5 (3,9 %) случаях (в связи с диареей — 2 (1,6 %), сердечной недостаточностью — 1 (0,8 %), повышением уровней креатинина и мочевины — 1 (0,8 %), пневмонитом, сочетавшимся с пневмонией, — 1 (0,8 %)). НЯ послужило причиной смерти 1 (0,8 %) пациента, у которого развился пневмонит с пневмонией [13]. Отмена

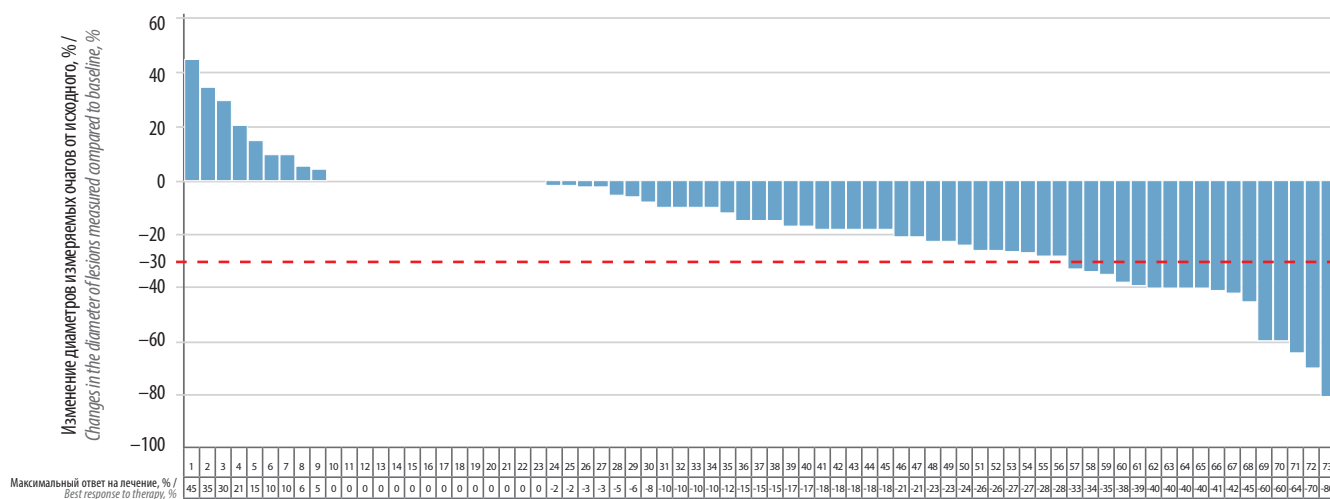


Рис. 2. Изменение размеров измеряемых опухолевых очагов у 73 больных резистентным распространенным раком почки, получавших комбинацию левнатиниба с эверолимусом

Fig. 2. Changes of measured lesions diameter in 73 patients with resistant advanced renal cell carcinoma who received the lenvatinib plus everolimus combination

обоих препаратов из-за непереносимой токсичности потребовалась в 4 (3,1 %), эверолимуса — в 1 (0,8 %) случае. Перерывы в лечении из-за НЯ потребовались 35 (27,1 %) пациентам: терапия левватинибом прерывалась в 35 (27,1 %), эверолимусом — в 7 (5,4 %) наблюдениях, в среднем на 2 (1–30) и 14 (7–30) сут соответственно. У 33 (25,6 %) больных была редуцирована доза левватиниба (до 14 мг/сут — 25 (19,4 %), до 10 мг/сут — 8 (6,2 %)), при этом в 6 (4,7 %) наблюдениях после регрессии симптомов НЯ до $\leq$ I степени тяжести доза левватиниба повышалась до 18 мг/сут.

В структуре токсичности комбинированной таргетной терапии доминировали гастроинтестинальные (диарея (50,4 %), тошнота и рвота (3,9 %)), общие (слабость (27,9 %), снижение массы тела (26,4 %)), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия (АГ) (49,6 %), нарушение мозгового кровообращения (1,6 %), сердечная недостаточность (0,8 %)) НЯ и осложнения со стороны кожи и слизистых оболочек (ладонно-подошвенный синдром (24,8 %), сыпь (5,4 %), мукозит (26,4 %)). Легочные НЯ регистрировались редко (2,4 %). У 8,5 % больных персистировал требующий гормонозаместительной терапии гипотиреоз, зарегистрированный ранее на фоне лечения анти-VEGF-агентами. Среди лабораторных отклонений чаще всего отмечались анемия (14,0 %) и повышение уровней трансаминаз сыворотки крови (9,3 %). Реже регистрировались гиперхолестеринемия (6,2 %), гиперазотемия (1,6 %), гипергликемия (1,6 %), нейтропения (0,8 %) и протеинурия (0,8 %). Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея (12,4 %) и АГ (6,2 %). Помимо этого, менее чем в 5 % случаев, III–V степеней тяжести достигали другие гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения, слабость, снижение массы тела, кожная токсичность, пульмонит, а также ряд лабораторных отклонений (анемия, повышение уровня креатинина, повышение уровней трансаминаз, гиперхолестеринемия) (табл. 4). Корреляции частоты, степени тяжести НЯ и их структуры с характеристиками больных, опухолевого процесса и особенностями предшествующей терапии не выявлено.

Данные о медикаментозной коррекции НЯ репортированы для 77 (59,7 %) из 129 больных. Лекарственную терапию для снижения интенсивности симптомов НЯ получали 56 (72,7 %) из 77 пациентов, при этом 55 (70,1 %) больным назначали более одного препарата. Группы лекарственных средств, применявшихся для коррекции НЯ, включали антигипертензивные, антидиарейные, противорвотные, гормонозаместительные, анаболические препараты, гепатопротекторы, препараты железа и компоненты крови, а также статины.

У 108 (83,7 %) из 129 больных зарегистрирована динамика соматического статуса ECOG в процессе комбинированной таргетной терапии. Улучшение

соматического статуса по сравнению с исходным отмечено у 28 (25,9 %), стабилизация — у 64 (59,3 %), ухудшение — у 16 (14,8 %) из 108 пациентов.

Обсуждение

Эффективность комбинации левватиниба с эверолимусом при распространенном ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, доказана в двух РКИ II фазы. В регистрационном РКИ 205 ($n = 153$) ЧОО в группе комбинированной таргетной терапии составила 43 %, медиана БПВ — 14,6 мес, ОВ — 25,5 мес, что было достоверно больше, чем в группе контроля, получавшей монотерапию эверолимусом (6 %, 5,5 и 15,4 мес соответственно). Профиль безопасности комбинированной таргетной терапии в РКИ 205 оказался настораживающим: частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 72,5 %, перерывы и отмена терапии из-за НЯ потребовались 66,7 и 23,5 % пациентов в группе левватиниба с эверолимусом соответственно [6, 14]. Было высказано предположение о том, что назначение левватиниба в стартовой дозе, сниженной на 1 уровень, с последующей эскалацией дозировки препарата при отсутствии непереносимой токсичности потенциально способно повысить безопасность комбинированной таргетной терапии. Для подтверждения данной гипотезы было инициировано РКИ 218 ($n = 343$), сравнивавшее эффективность и безопасность лечения левватинибом 18 мг/сут с эверолимусом и левватинибом в стартовой дозе 14 мг/сут с эверолимусом. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ низкой стартовой дозы в отношении безопасности и настораживающие показатели эффективности низкодозного режима. Тем не менее результаты, полученные в группе, получавшей левватиниб 18 мг/сут, полностью подтвердили данные регистрационного РКИ 205: ЧОО составила 40,6 %, медиана БПВ — 14,7 мес, медиана ОВ не достигнута (95 % ДИ 23,8 мес — не достигнута). Частота НЯ III–IV степеней тяжести равнялась 67,3 %, перерывы и отмена терапии из-за НЯ потребовались 83,3 и 26,8 % пациентов соответственно [15].

Для оценки эффективности и безопасности комбинированной таргетной терапии в популяции неоперабельных российских пациентов с резистентным распространенным ПКР 01.12.2016 было инициировано российское многоцентровое наблюдательное исследование ROSLERCM. В первом анализе данных (05.07.2019), полученных в наблюдательной программе ($n = 73$), показатели БПВ (16,9 мес; 95 % ДИ 12,1–20,6 мес) и ОВ (20,8 мес; 95 % ДИ 15,7–25,9 мес) были сопоставимы с результатами РКИ 205 и РКИ 218. Частота контроля над опухолью достигла 93,2 %, однако ЧОО оказалась неожиданно низкой и составила 11 %. Профиль безопасности, напротив, был более благоприятным по сравнению с РКИ: НЯ III–V степеней

Таблица 4. Нежелательные явления и лабораторные отклонения на фоне терапии лenvатиниба с эверолимусом у больных резистентным распространенным раком почки (n = 129), n (%)

Table 4. Adverse events and laboratory abnormalities registered in patients with resistant advanced renal cell carcinoma receiving lenvatinib plus everolimus combination (n = 129), n (%)

Нежелательное явление/лабораторное отклонение Adverse event/abnormal laboratory parameters	Всех степеней тяжести Any grade	III–IV степеней тяжести Grade III–IV
Нежелательные явления Adverse events		
Диарея Diarrhea	65 (50,4)	16 (12,4)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	64 (49,6)	8 (6,2)
Слабость Fatigue	36 (27,9)	4 (3,2)
Снижение массы тела Weight loss	34 (26,4)	3 (2,4)
Мукозит Mucositis	34 (26,4)	1 (0,8)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	32 (24,8)	3 (2,4)
Гипотиреоз Hypothyroidism	11 (8,5)	0
Сыпь Rash	7 (5,4)	0
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	5 (3,9)	1 (0,8)
Пулмонит, пневмония Pulmonitis, pneumonia	3 (2,4)	1 (0,8)*
Нарушение мозгового кровообращения Stroke	2 (1,6)	2 (1,6)
Сердечная недостаточность Heart failure	1 (0,8)	1 (0,8)
Лабораторные отклонения Abnormal laboratory parameters		
Анемия Anemia	18 (14,0)	4 (3,2)
Нейтропения Neutropenia	1 (0,8)	0
Повышение уровня креатинина Elevated creatinine	2 (1,6)	2 (1,6)
Протеинурия Proteinuria	1 (0,8)	0
Увеличение уровней трансаминаз Elevated transaminases	12 (9,3)	2 (1,6)
Гипергликемия Hyperglycemia	2 (1,6)	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	8 (6,2)	5 (3,9)

*V степени тяжести.

*Grade V.

тяжести зарегистрированы в 23,3 % случаев, перерыв в лечении потребовался в 30,1 %, отмена комбинированной таргетной терапии — в 4,2 % наблюдений [7].

Настоящая публикация отражает результаты второго анализа ROSLERCM, включившего медицинские данные 129 неотобранных больных распространенным ПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, получавших ленватиниб с эверолимусом в широкой клинической практике.

Популяция наших пациентов по демографическим показателям, частоте удаления первичной опухоли, распределению в группы прогноза по шкале IMDC сопоставима с группой комбинированной терапии в регистрационном РКИ 205, однако включила большую долю больных с низким соматическим статусом (20,9 % vs 0 % соответственно), более чем одним метастазом (98,4 % vs 35 % соответственно), метастазами в костях (49,6 % vs 24 % соответственно), печени (27,9 % vs 20 % соответственно), получивших >1 линии предшествующей терапии (64,2 % vs 0 %), включая ингибиторы mTOR (16,3 % vs 0 % соответственно) и PD-1 (14,7 % vs 0 % соответственно) [6].

Во втором анализе данных ROSLERCM медиана БПВ составила 14,9 мес, что несколько ниже по сравнению с показателем, зарегистрированным при анализе данных первых 73 больных, включенных в программу (16,9 мес) [7]. Тем не менее, на наш взгляд, эти результаты, полученные у тяжело предлеченных больных, можно признать удовлетворительными и полностью согласующимися с данными группы комбинации РКИ 205 (14,6 мес) [6, 14] и группы стандартного дозового режима РКИ 218 (14,7 мес) [15]. Так же, как и в первом анализе ROSLERCM, у неотобранных пациентов независимым фактором риска БПВ являлся низкий соматический статус, повышавший риск смерти в 2 раза ($p = 0,015$). Ранее отмечавшееся улучшение прогноза БПВ при назначении комбинации в 3-й и последующих линиях терапии по сравнению со 2-й не подтвердилось при дополнительном наборе пациентов.

Принимая во внимание сопоставимые медианы БПВ в ROSLERCM и РКИ 205, в популяциях этих исследований можно было ожидать получения сходных показателей ОВ. Однако медиана ОВ у неотобранных российских больных составила 19,9 мес. Это существенно ниже, чем у пациентов группы комбинации в регистрационном исследовании (25,5 мес) [6, 14]. Не исключено, что снижение ОВ в российской практике может быть связано с низкой частотой назначения последующего лечения (37,2 %). Также возможный вклад в уменьшение ОВ могла внести специфика локальных протоколов контроля эффективности лекарственного лечения, ассоциированная с поздней регистрацией прогрессирования заболевания (более редкие контрольные обследования, применение

методов обследования с низкой диагностической эффективностью, выполнение исследования только областей с ранее выявленными очагами поражения). Низкое качество и поздние сроки регистрации прогрессирования — потенциальные причины искусственного завышения показателей БПВ, не влияющие на оценку ОВ.

Второй анализ данных ROSLERCM подтвердил независимое неблагоприятное влияние на ОВ низкого соматического статуса ($p = 0,001$) и назначения комбинации в >2 линии терапии ($p = 0,030$). Как было отмечено ранее [7], возможным объяснением увеличения ОВ у больных, получивших комбинированную таргетную терапию в 3–8 линиях лечения, является обратная причинно-следственная связь: пациенты с торпидным течением заболевания переживали больше линий терапии и имели больший выигрыш от назначения ленватиниба с эверолимусом.

Частота и качество оценки ответа на лечение в рамках наблюдательной программы были низкими: ответ на лечение зарегистрирован у 79,1 % больных, оценка ответа со стороны измеряемых очагов по критериям RECIST 1.1 произведена у 56,6 % пациентов. По данным второго анализа ROSLERCM, ЧОО составила 17,8 % и достигла 23,3 % в подгруппе больных с репортированным эффектом, оцененным по критериям RECIST 1.1. Однако эти показатели по-прежнему уступают результатам, полученным в группе комбинации РКИ 205 (43 %) [6, 14] и в группе стандартного режима дозирования РКИ 218 (40,6 %) [15]. Любое уменьшение размеров таргетных очагов было отмечено у 68,5 % больных из популяции ROSLERCM с репортированной динамикой размеров опухоли, что меньше, чем в РКИ 205 (90 %). Тем не менее медиана доли сокращения размеров опухолевых очагов в нашей серии наблюдений была сопоставима с данными регистрационного исследования (28,8 %) [7]. Скорость реализации ответа на комбинированную таргетную терапию в широкой практике высокая: медиана времени до развития наилучшего ответа составила 2,5 мес, что подтверждает результаты РКИ 205 (1,9 мес) [6, 14]. Медиана длительности объективного ответа в ROSLERCM была незначительно меньше по сравнению с регистрационным исследованием (10,5 мес vs 13,0 мес соответственно) [6, 14]. Показатели контроля над опухолью в нашей серии наблюдений также оказались несколько ниже, чем в РКИ 205 (72,9 % vs 84 % соответственно) [6, 14]. Одним из возможных объяснений снижения ЧОО и контроля над опухолью в широкой практике служит вынужденное использование эверолимуса в дозовом режиме с недоказанной эффективностью (10 мг через сутки). Кроме того, нельзя исключить влияние на результаты преобладания пациентов с прогностически неблагоприятными характеристиками среди больных в когорте ROSLERCM. Также, вероятно, свой вклад

в полученные данные внесло отсутствие централизованного пересмотра результатов и необъективная оценка лечебного эффекта.

Во втором анализе ROSLERCM подтвержден приемлемый профиль безопасности, зарегистрированный у первых 73 пациентов, включенных в наблюдательную программу [7]. В популяции ROSLERCM по сравнению с группой комбинации РКИ 205 отмечена более низкая частота любых НЯ (86,8 % vs 100 %), в том числе тяжелых (21,7 % vs 72,5 %). Отмена терапии (3,1 % vs 23,5 %), перерывы в лечении (27,1 % vs 68,6 %) и редукция дозы (25,6 % vs 66,7 %) также требовались гораздо реже [6, 14]. На наш взгляд, результаты наблюдательного исследования свидетельствуют о недостатках активного выявления проявлений токсичности у больных, получающих комбинированную таргетную терапию в широкой клинической практике. Тем не менее более низкая частота активного предъявления жалоб, обусловленных НЯ, подтверждает приемлемую переносимость леватиниба с эверолимусом. Косвенным свидетельством удовлетворительной переносимости режима является тот факт, что, несмотря на высокую частоту НЯ, у 85 % пациентов, вошедших в наблюдательное исследование, не снизился соматический статус.

Изменений структуры НЯ во втором анализе ROSLERCM не зарегистрировано. Спектр проявлений токсичности аналогичен данным РКИ 205 и РКИ 218 [6, 14, 15]. Новых видов НЯ в наблюдательной программе не зарегистрировано. Подробный анализ спектра

НЯ на фоне терапии леватинибом и эверолимусом опубликован ранее [7, 13].

Заключение

Результаты второго анализа наблюдательного исследования ROSLERCM подтвердили ранее полученные результаты применения комбинации леватиниба с эверолимусом во 2-й и последующих линиях терапии распространенного ПКР, рефрактерного к антиангиогенному лечению, у неотобранных российских больных. Назначение комбинированной таргетной терапии при рефрактерном распространенном ПКР ассоциировано с высокой эффективностью, предсказуемым спектром НЯ и удовлетворительным профилем безопасности. ЧОО на лечение составила 17 %, контроля над опухолью — 72,9 %. Медиана БПВ достигла 14,9 мес, ОВ — 19,9 мес. НЯ развились у 86,8 % пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 21,7 % случаев. Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея и АГ. Непереносимая токсичность послужила причиной для отмены комбинированной таргетной терапии в 3,1 %, перерыва в лечении — в 27,1 % и редукции дозы — в 25,6 % случаев. При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечаются более низкая ЧОО и ОВ, сопоставимая БПВ и лучшая переносимость терапии леватинибом с эверолимусом у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. РМЖ 2007;(14):1094–9. [Matveev V.B., Volkova M.I. Kidney cancer. RMJ 2007;(14):1094–9. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации «Рак parenхимы почки». Научный совет Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_parenhimy_pochki.pdf. [Clinical guidelines “Cancer of the renal parenchyma”. Scientific Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_parenhimy_pochki.pdf. (In Russ.)].
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 1.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
5. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2018. Pp. 34–40.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
7. Волкова М.И., Абдельгафур А.М., Айвазов М.Т. и др. Эффективность и безопасность комбинации леватиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования ROSLERCM. Онкоурология 2019;15(3):56–69. [Volkova M.I., Abdelgafur A.M., Aivazov M.T. et al. Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):56–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-56-69.
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
9. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
10. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398 (с изменениями от 06.12.2016). [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number: ЛП-003398 (as amended on 06.12.2016). (In Russ.)].
12. Инструкция по медицинскому применению препарата эверолимус. Регистраци-

онный номер: ЛП-002288. [Instruction on medical use of everolimus. Registration number: ЛП-002288. (In Russ.)].

13. Волкова М.И., Евсюкова О.И., Ольшанская А.С., Матвеев В.Б. Первый опыт применения комбинации ленватиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. Онкоурология

2018;14(1):76–86. [Volkova M.I., Evsyukova O.I., Olshanskaya A.S., Matveev V.B. Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):76–86. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-76-86.

14. Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus

everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2016;17(1):e4–5. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4.

15. Pal S., Puente J., Heng D.Y.C. et al. Phase 2 trial of lenvatinib at 2 starting doses + everolimus in renal cell carcinoma. Presented at: International Kidney Cancer Symposium 2020. November 6–7, 2020; Virtual. Available at: <https://bit.ly/3eBUijZ>–7, 2020.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи;

А.С. Калпинский, А.С. Ольшанская: сбор данных, написание текста статьи;

П.С. Борисов, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, Е.В. Пеганова, А.Ф. Насретдинов, Е.В. Лымарь, Е.Г. Овчинникова, Т.А. Свеклина, Е.А. Усыннин, А.М. Абдельгафур, Е.А. Тарарова, Л.М. Шумова, А.С. Беленков, И.Ю. Долгов, Н.Г. Пономарева, И.В. Евстигнеева, А.Н. Иванов, А.Р. Исаев, Р.В. Леоненков, А.В. Меских, М.Р. Мухитова, С.А. Орлова, И.В. Тесленок, М.М. Шегурова, М.Т. Айвазов, З.В. Амоев, К.Г. Бабина, А.А. Воронцова, Е.В. Карабина, Н.В. Кирдакова, И.Э. Шумская, Г.П. Колесников, Е.С. Кузьмина, Д.Х. Латипова, Е.С. Лютова, М.М. Фазль, А.Н. Чугарова, А.С. Антипин: сбор данных;

О.И. Евсюкова: сбор и анализ данных.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, data collection and analysis, article writing;

A.S. Kalpinskiy, A.S. Olshanskaya: data collection, article writing;

P.S. Borisov, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev, E.V. Peganova, A.F. Nasretidinov, E.V. Lyamar, E.G. Ovchinnikova, T.A. Sveklina, E.A. Usynin, A.M. Abdelgafur, E.A. Tararova, L.M. Shumova, A.S. Belenkov, I.Yu. Dolgov, N.G. Ponomareva, I.V. Evstigneeva, A.N. Ivanov, A.R. Isaev, R.V. Leonenkov, A.V. Mesikh, M.R. Mukhitova, S.A. Orlova, I.V. Teslenok, M.M. Shegurova, M.T. Ayvazov, Z.V. Amoev, K.G. Babina, A.A. Vorontsova, E.V. Karabina, N.V. Kirdakova, I.E. Shumskaya, G.P. Kolesnikov, E.S. Kuzmina, D.Kh. Latipova, E.S. Lyutova, M.M. Fael, A.N. Chugarova, A.S. Antipin: data collection;

O.I. Evsyukova: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

П.С. Борисов / P.S. Borisov: <https://orcid.org/0000-0003-4267-2799>

О.И. Евсюкова / O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>

А.С. Ольшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

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

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretidinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

Е.Г. Овчинникова / E.G. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-9254-8916>

Е.А. Усыннин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

А.М. Абдельгафур / A.M. Abdelgafur: <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>

Р.В. Леоненков / R.V. Leonenkov: <https://orcid.org/0000-0001-9710-2406>

М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>

М.Т. Айвазов / M.T. Aivazov: <https://orcid.org/0000-0003-3293-1697>

З.В. Амоев / Z.V. Amoev: <https://orcid.org/0000-0003-3510-4611>

Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>

Н.В. Кирдакова / N.V. Kirdakova: <https://orcid.org/0000-0001-8233-9224>

Г.П. Колесников / G.P. Kolesnikov: <https://orcid.org/0000-0002-1272-9136>

Е.С. Кузьмина / E.S. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-8979-2208>

Д.Х. Латипова / D.Kh. Latipova: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>

М.М. Фазль / M.M. Fael: <https://orcid.org/0000-0001-7588-665X>

А.С. Антипин / A.S. Antipin: <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

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: 15.02.2021. **Принята к публикации:** 19.03.2021.

Article submitted: 15.02.2021. **Accepted for publication:** 19.03.2021.

Сравнение эффективности лапароскопической и открытой радикальной простатэктомии: объединенный анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в 3 федеральных центрах

К.М. Ньюшко^{1,2}, В.П. Перепухов¹, П.С. Козлова¹, В.С. Чайков¹, Е.О. Щукина¹, И.О. Дементьев¹, А.А. Крашенинников¹, И.М. Шевчук¹, Б.Я. Алексеев^{1,2}, А.Д. Каприн¹, С.А. Иванов¹, О.Б. Карякин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко Kirandja@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии по причине неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии в России. Хирургическое лечение остается одним из наиболее радикальных вариантов терапии больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы во всех прогностических группах риска. Многочисленные исследования сконцентрировались на сравнительной оценке отдаленных и функциональных результатов операции в зависимости от применяемого хирургического доступа. Во всех исследованиях продемонстрированы схожие отдаленные и функциональные результаты как открытой, так и лапароскопической и робот-ассистированной операции.

Цель работы — обзор литературы, посвященный данному вопросу, а также анализ собственных результатов хирургического лечения больных с применением открытого и лапароскопического доступов на базе 3 федеральных центров России в составе НМИЦ радиологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 2772 больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы, которым выполнено хирургическое лечение на базе 3 федеральных центров.

Результаты. Оценены непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической и открытой позадилоной радикальной простатэктомии (РПЭ), проведенных на базе 3 федеральных центров НМИЦ радиологии. Продemonстрировано, что проведение лапароскопической РПЭ ассоциировано с большей продолжительностью операции, меньшим объемом кровопотери и меньшим количеством удаляемых лимфатических узлов, чем при выполнении открытой РПЭ. Отдаленные онкологические и функциональные результаты (показатели безрецидивной выживаемости по уровню простатического специфического антигена, сроки восстановления мочеиспускания) значимо не различались в когортах больных, перенесших лапароскопическую или открытую РПЭ.

Заключение. Открытая и лапароскопическая РПЭ являются равноэффективными методами хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, хирургическое лечение, открытая радикальная простатэктомия, лапароскопическая радикальная простатэктомия, отдаленные результаты, функциональные результаты

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.П., Козлова П.С. и др. Сравнение эффективности лапароскопической и открытой радикальной простатэктомии: объединенный анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в 3 федеральных центрах. Онкоурология 2021;17(1):45–53. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53



Comparing the efficacy of laparoscopic and open radical prostatectomy: analysis of treatment outcomes in patients with prostate cancer treated in three federal centers

K.M. Nyushko^{1,2}, V.P. Perepukhov¹, P.S. Kozlova¹, V.S. Chaykov¹, E.O. Shchukina¹, I.O. Dementyev¹, A.A. Krashennnikov¹, I.M. Shevchuk¹, B.Ya. Alekseev^{1,2}, A.D. Kaprin¹, S.A. Ivanov¹, O.B. Karyakin¹

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

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Background. Prostate cancer is currently one of the most challenging problems in urological oncology due to its constantly increasing incidence and mortality in Russia. Surgery remains one of the most radical treatment options for patients with localized and locally advanced prostate cancer of any risk. Multiple studies have compared long-term and functional outcomes of surgeries performed using different surgical

approaches. All studies have demonstrated similar long-term and functional outcomes of open, laparoscopic, and robot-assisted surgeries. **Objective:** to review the existing literature on this problem and analyze outcomes of surgical treatment in patients who had undergone open or laparoscopic prostatectomy in one of three federal centers of the National Medical Research Radiology Center. **Materials and methods.** This retrospective study included 2,772 patients with localized and locally advanced prostate cancer who had undergone surgery in one of the three federal centers. **Results.** We evaluated short-term and long-term outcomes of laparoscopic and open radical retropubic prostatectomy (RRP) performed at three federal centers of the National Medical Research Radiology Center. We found that laparoscopic RRP was associated with a longer surgery, lower blood loss, and fewer lymph nodes removed compared to open RRP. Long-term oncological and functional outcomes (prostate-specific antigen relapse-free survival, time to urination recovery) did not significantly differ between patients who had laparoscopic or open RRP. **Conclusion.** Both open and laparoscopic RRP are equally effective surgical methods for patients with localized and locally advanced prostate cancer. **Key words:** prostate cancer, surgical treatment, open radical prostatectomy, laparoscopic radical prostatectomy, long-term outcomes, functional outcomes

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.P., Kozlova P.S. et al. Comparing the efficacy of laparoscopic and open radical prostatectomy: analysis of treatment outcomes in patients with prostate cancer treated in three federal centers. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53.

Введение и обзор литературы

В России в 2019 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 1-е место по распространенности среди мужчин. Заболеваемость РПЖ неуклонно растет. Среди всех злокачественных новообразований данная патология занимает 3-е место (6,6 %) после рака молочной железы (18,3 %), тела матки (7,0 %). В 2019 г. было выявлено 40986 новых случаев РПЖ, а общее число мужчин с этим диагнозом составило 258794 [1]. Одним из основных методов лечения больных РПЖ является хирургический — радикальная простатэктомия (РПЭ). РПЭ — вариант лечения пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ наряду с дистанционной лучевой терапией, брахитерапией и в некоторых случаях активным наблюдением. Данное оперативное вмешательство обычно не показано пациентам с отдаленными метастазами, хотя в новых клинических испытаниях оценивается его роль как части мультимодального подхода у мужчин с олигометастатическим заболеванием [2].

В настоящее время пациенту могут предложить на выбор 3 основных варианта хирургического лечения: открытую (ОРПЭ), лапароскопическую (ЛРПЭ) и робот-ассистированную (РАРПЭ) РПЭ. Также выделяют промежностную простатэктомию, при которой доступ к пораженному органу осуществляется трансперинеально. Перечисленные варианты РПЭ имеют сходные периоперационные, послеоперационные, онкологические и функциональные результаты. На данный момент не доказано преимуществ конкретной методики вмешательства, выбор техники зависит от опыта хирурга и технического оснащения стационара. Были проведены многочисленные клинические исследования, посвященные сравнению безопасности и эффективности разных подходов.

Впервые ОРПЭ начал применять Н.Н. Young в больнице Джона Хопкинса в 1904 г. с использованием

промежностного доступа [3], а в 1947 г. Т. Millin предложил позадилобный доступ [4]. Основополагающая работа Р. Walsh и соавт., опубликованная в 1998 г., сделала ОРПЭ «золотым стандартом» лечения локализованного РПЖ [5]. С тех пор техника операции непрерывно совершенствуется.

Первую ЛРПЭ выполнили и описали в 1991 г. W.W. Schuessler и соавт. [6]. В период с 1991 по 1995 г. было выполнено только 9 ЛРПЭ, операция считалась сложной, длительной и не дающей преимуществ перед ОРПЭ. В. Guillonneau и соавт. опубликовали свои результаты выполнения ЛРПЭ в 1998 г., которые были сопоставимыми с результатами ОРПЭ в то время [7]. С тех пор во многих исследованиях сравнивали ОРПЭ и ЛРПЭ с различными итоговыми результатами.

Первую РАРПЭ выполнил в больнице Генри Форда хирург М. Menon 23 октября 2000 г. [8]. В дальнейшем М. Menon и соавт. провели исследование, в котором сравнили ОРПЭ и РАРПЭ, продемонстрировав, что по ряду показателей роботическая операция превосходит открытую [9].

В своем метаанализе Т. Wang и соавт. сравнили эффективность и безопасность ЛРПЭ и РАРПЭ. Они использовали программное обеспечение Review Manager v5.3, были отобраны исследования, опубликованные с 2000 по 2018 г., найденные в базах данных PubMed, Ovid, Science Direct и Embase. Метаанализ включил 16 исследований, в которых участвовали 7952 пациента, 5170 из них после РАРПЭ и 2782 — после ЛРПЭ [10]. Об объеме интраоперационной кровопотери сообщалось в 9 исследованиях. Согласно проведенному анализу разница между РАРПЭ и ЛРПЭ не была значимой. О количестве послеоперационных осложнений сообщалось в 8 исследованиях. Согласно анализу разница по количеству послеоперационных осложнений между РАРПЭ и ЛРПЭ была значимой в пользу РАРПЭ. Качество удержания мочи через 1 год после операции

рассматривалось в 8 исследованиях. Пациенты после РАРПЭ имели значительно лучшие показатели послеоперационного удержания мочи через 1 год по сравнению с ЛРПЭ. О частоте положительного хирургического края (ПХК) сообщалось в 12 исследованиях. Метаанализ показал, что разница между РАРПЭ и ЛРПЭ не была значимой в отношении частоты выявления ПХК.

A. Basiri и соавт. в своем обзоре рассмотрели разницу между ОРПЭ, ЛРПЭ и РАРПЭ. В обзор вошли 104 исследования с участием 227400 пациентов в период с 2002 по 2009 г. Данные были взяты в базах данных PubMed/Medline, Scopus, Google Scholar, Embase и Cochrane. По данным авторов, ЛРПЭ ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре, большим объемом кровопотери, более высокой общей стоимостью и более высокой частотой развития эректильной дисфункции в послеоперационном периоде, а также недержания мочи. Наличие ПХК, частота серьезных осложнений, время операции и потребность в переливании крови были сопоставимы между ЛРПЭ и РАРПЭ [11].

Исследования, сравнивающие эффективность ЛРПЭ и РАРПЭ, включенные в метаанализ, демонстрируют зачастую противоречивые результаты. Так, согласно исследованиям F. Rozet и соавт., E.J. Trabulsi и соавт. экстраперитонеальная ЛРПЭ имеет незначительно лучшие, чем РАРПЭ, показатели продолжительности операции, объема интраоперационной кровопотери, длительности пребывания в стационаре и катетеризации мочевого пузыря [12, 13]. F. Porpiglia и соавт. не обнаружили различий с точки зрения периоперационных и патоморфологических результатов, частоты осложнений или рисков выявления ПХК в рандомизированном исследовании с участием 120 пациентов, разделенных на 2 группы: ЛРПЭ ($n = 60$) и РАРПЭ ($n = 60$) [14]. Однако A.A. Nakimi и соавт. показали значительные различия между ЛРПЭ и РАРПЭ в тех же параметрах в пользу РАРПЭ [15]. A. Tewari и соавт. сообщили о единственном значимом различии между РАРПЭ и ЛРПЭ в отношении ПХК — у пациентов после РАРПЭ он встречался значимо реже [16]. Разницу в полученных результатах авторы метаанализа объясняют различием в опыте хирургов. Количество осложнений при проведении РАРПЭ с 2002 по 2006 г. уменьшалось, после 2006 г. отмечена относительная стабильность в эффективности и количестве осложнений при применении данных техник операции [11].

Результаты более поздних исследований демонстрируют, что континенция была лучше в группе РАРПЭ (через 3 мес 80 % в группе РАРПЭ и 61,6 % в группе ЛРПЭ, через 1 год — 95,0 и 83,3 % соответственно). Скорость восстановления эрекции составила 80,0 и 54,2 % соответственно. Частота выявления ПХК — 13–77 % случаев. Не выявлено различий в отношении выживаемости без биохимического рецидива между двумя методами.

Несколько крупных исследований и метаанализов сконцентрировались на оценке и сравнении эффективности открытого и лапароскопического доступов при проведении РПЭ. Целью исследования D.M. Dahl и соавт. было сравнение клиничко-патологических данных после 286 ЛРПЭ и 714 ОРПЭ, выполненных в период с 2001 по 2005 г. Всего было проанализировано 1000 операций. Средний возраст пациентов составил 58,6 и 59,1 года для групп ЛРПЭ и ОРПЭ соответственно. Средний предоперационный уровень простатического специфического антигена (ПСА) — 5,96 и 6,00 нг/мл соответственно. Клиническая стадия T1c наблюдалась у 86,4 % пациентов группы ЛРПЭ и у 90,5 % пациентов группы ОРПЭ. Дифференцировка опухоли по шкале Глисона составила ≤ 7 баллов у 97,5 % пациентов после ЛРПЭ и у 96,9 % пациентов после ОРПЭ. Средний объем предстательной железы составил 46,8 см³ для группы ЛРПЭ и 46,0 см³ для группы ОРПЭ. В операционных образцах у 86,0 % пациентов после ЛРПЭ и у 81,7 % пациентов после ОРПЭ была обнаружена стадия pT2. Частота ПХК составила 15,0 и 17,4 % для групп ЛРПЭ и ОРПЭ соответственно. ПХК наблюдались в основном в периферической и апикальной областях в обеих группах. Не обнаружено значительных различий в дооперационных переменных или окончательных патологических данных между двумя хирургическими группами. Таким образом, обе методики продемонстрировали одинаковые результаты по клиничко-патоморфологическим данным [17].

J.W. Yaxley и соавт. сравнили ЛРПЭ/РАРПЭ и ОРПЭ с точки зрения функциональных и онкологических результатов. В исследование были включены 326 мужчин, 163 из них случайным образом были распределены для проведения ОРПЭ и 163 — для РАРПЭ. В результате показатели функции мочеиспускания существенно не различались в обеих группах через 6 нед ($p = 0,09$) и 12 нед ($p = 0,48$) после операции. Показатели сексуальной функции существенно не различались между группами ОРПЭ и РАРПЭ через 6 нед ($p = 0,45$) и 12 нед ($p = 0,18$) после операции. Частота ПХК при гистологическом исследовании также значимо не различалась в 2 группах ($p = 0,21$). Послеоперационные осложнения имели 14 (9 %) пациентов группы ОРПЭ по сравнению с 6 (4 %) больными группы РАРПЭ ($p = 0,052$). Таким образом, обе техники продемонстрировали одинаковые функциональные результаты через 12 нед наблюдения [4]. Через 24 мес был проведен повторный контроль, после чего авторы подтвердили полученные ранее результаты [18].

A. Magheli и соавт. провели исследование, в котором результаты лечения 168 пациентов, которым была проведена ОРПЭ, сравнивались с результатами лечения 171 пациента, перенесшего ЛРПЭ [19]. Оценивались онкологические и функциональные исходы, включая послеоперационное недержание мочи и эректильную

дисфункцию в двух когортах. Частота ПХК составила 22,2 % у пациентов, перенесших ОРПЭ, по сравнению с 26,5 % пациентов, перенесших ЛРПЭ ($p = 0,435$). На основании количества используемых прокладок в день после операции удержание мочи было достигнуто у 83,2 и 82,8 % пациентов групп ОРПЭ и ЛРПЭ соответственно ($p = 0,872$). Анализ послеоперационной эректильной дисфункции был ограничен из-за отсутствия информации о дооперационной сексуальной функции. Однако в послеоперационном периоде различий в отношении эректильной дисфункции между двумя когортами не было ($p = 0,151$). Согласно опроснику ICIQ у хирургов с большим опытом была более низкая частота послеоперационного недержания мочи независимо от хирургической техники ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ для непрерывных и стратифицированных данных соответственно). Так, обе техники представляют собой эффективные подходы для лечения РПЖ. Обе методики демонстрируют одинаковые показатели безрецидивной выживаемости, а также сопоставимые функциональные исходы, включая послеоперационное недержание мочи и эректильную дисфункцию. Отмечено, что опыт хирурга важнее применяемой хирургической техники [19, 20].

Целью метаанализа D. Пис и соавт. явилось сравнение результатов РАРПЭ/ЛРПЭ с таковыми после ОРПЭ у больных локализованным РПЖ. Авторы включили все рандомизированные контролируемые исследования со сравнением эффективности с открытой операцией, включая псевдорандомизированные контролируемые исследования. Основными конечными точками были опухолевоспецифическая выживаемость, качество жизни, качество мочеиспускания и качество сексуальной жизни. Вторичными конечными точками были безрецидивная выживаемость (оценивалась по уровню ПСА), общая выживаемость, наличие хирургических осложнений, послеоперационного болевого синдрома, длительность пребывания в стационаре, а также наличие гемотрансфузий. Были включены 2 рандомизированных исследования, в которые вошли 446 участников с клинически локализованным РПЖ. В ходе анализа выявлено, что по данным одного исследования РАРПЭ не улучшала качество послеоперационного мочеиспускания (отношение шансов (ОШ) 1,30; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–2,05) и сексуальную функцию (ОШ 1,90; 95 % ДИ 0,84–3,64) (среднее качество доказательств). По данным одного исследования отмечены незначительные различия в общих хирургических осложнениях (ОШ 0,41; 95 % ДИ 0,16–1,04) или серьезных послеоперационных осложнениях (ОШ 0,16; 95 % ДИ 0,02–1,32) (низкое качество доказательств). Таким образом, на основании результатов 2 исследований ЛРПЭ и РАРПЭ могли приводить к незначительному уменьшению послеоперационного болевого синдрома (ОШ 1,05; 95 % ДИ 0,68–1,42) (низкое качество доказательств). Согласно данным

другого исследования РАРПЭ практически не приводила к уменьшению послеоперационного болевого синдрома (ОШ 0,01; 95 % ДИ 0,32–0,34) (умеренное качество доказательств). Также показано, что проведение РАРПЭ, вероятно, сокращало продолжительность пребывания в стационаре (ОШ 1,72; 95 % ДИ 2,19–1,25) (умеренное качество доказательств). На основании результатов 2 исследований ЛРПЭ и РАРПЭ могли снизить частоту гемотрансфузий (ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,12–0,46) (низкое качество доказательств). Таким образом, метаанализ показал, что нет высококачественных доказательств, демонстрирующих преимущества лапароскопического или роботического доступа перед открытым при оценке как непосредственных, функциональных, так и отдаленных онкологических результатов. Отмечено, что качество жизни и частота послеоперационных осложнений у пациентов были примерно одинаковыми, а болевой синдром может быть минимальным при всех доступах. Однако есть данные, что пациенты, которым выполнялась ЛРПЭ или РАРПЭ, имели менее длительный срок пребывания в стационаре и им реже выполнялись гемотрансфузии [21].

В обзор L. Сао и соавт. были включены 2 рандомизированных контролируемых исследования и 9 проспективных исследований. По их результатам не наблюдалось значимых различий между РАРПЭ/ЛРПЭ и ОРПЭ по общей частоте осложнений, наличию ПХК, а также выявлению биохимического рецидива. Удержание мочи и сексуальная функция через год после операции также были сопоставимы. Однако РАРПЭ/ЛРПЭ были ассоциированы с меньшим объемом кровопотери ($p = 0,001$) и меньшей продолжительностью госпитализации (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,19–2,18; $p = 0,02$). Кроме этого, отмечено увеличение времени операции при проведении РАРПЭ/ЛРПЭ ($p = 0,02$) и финансовых затрат. Таким образом, не получено достаточно данных для доказательства превосходства любого хирургического доступа с точки зрения послеоперационных осложнений, функциональных и онкологических исходов [22].

Таким образом, несмотря на тот факт, что, по данным ряда некоторых исследований, РАРПЭ и ЛРПЭ демонстрируют лучшие, чем ОРПЭ, функциональные результаты и несколько меньшее количество осложнений, отдаленные онкологические результаты операции при применении данных 3 методов доступа являются сопоставимыми. При этом стоимость РАРПЭ во многих странах мира не позволяет широко применять этот подход в лечении локализованного РПЖ.

Цель исследования — анализ собственных результатов применения методик ЛРПЭ и ОРПЭ в 3 крупнейших федеральных центрах России.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 2772 доступных для наблюдения историй болезней больных,

прооперированных в 3 федеральных центрах НМИЦ радиологии: 2255 (81,3 %) больных на базе отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена с 1998 по 2018 г., 301 (10,9 %) больного на базе НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина и 216 (7,8 %) больных, прооперированных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Средний возраст больных, прооперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена, составил $63,1 \pm 6,2$ (41–79) года. Средний уровень ПСА до операции – $15,4 \pm 13,5$ (0,14–113,0) нг/мл. Средний объем предстательной железы – $41,5 \pm 32,1$ см³. Распределение больных, прооперированных на базе МНИОИ им. П.А. Герцена, по клинической стадии представлено в таблице.

Распределение больных, прооперированных на базе МНИОИ им. П.А. Герцена, по клинической стадии

Distribution of patients underwent surgery at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute by their clinical stage

Стадия рака предстательной железы Prostate cancer stage	n	%
Локализованный: Localized:		
T1aN0M0–T2aN0M0	527	23,4
T2bN0M0	319	14,1
T2cN0M0	883	39,2
Местно-распространенный: Locally advanced:		
T3aN0M0	316	14,0
T3bN0M0	210	9,3
Всего Total	2255	100

В зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона больные распределились следующим образом: сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 верифицирована у 1242 (55,1 %) больных, 7 (3 + 4) – у 455 (20,2 %), 7 (4 + 3) – у 278 (12,3 %), 8–10 – у 280 (12,4 %). В среднем процент положительных биоптатов у больных составил $47,8 \pm 30,4$ (0,17–100) %. Таким образом, на основании комплексной предоперационной оценки РПЖ низкого риска диагностирован у 306 (14,5 %), промежуточного риска – у 463 (20,5 %), высокого риска – у 1486 (65,9 %) больных, которым проведено хирургическое лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Среди 301 больного, прооперированного в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина, РПЖ низкого риска обнаружен у 78 (25,9 %), промежуточного риска – у 120 (39,9 %), высокого риска – у 103 (34,2 %) пациентов. Средний возраст больных в этой группе составил $63,4 \pm 6,2$ (46–79) года, средний уровень ПСА до операции – $12,7 \pm 10,9$ (0,35–95,0) нг/мл. Средний объем предстательной железы – $48,4 \pm 42,1$ см³. В зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона больные распределились следующим образом:

сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 верифицирована у 144 (47,8 %) больных, 7 (3 + 4) – у 86 (28,6 %), 7 (4 + 3) – у 30 (10,0 %), 8–10 – у 41 (13,6 %). В среднем процент положительных биоптатов у больных, прооперированных в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина, составил $22,4 \pm 21,5$ (1–100) %.

Среди 216 больных, прооперированных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, РПЖ низкого риска обнаружен у 36 (16,7 %), промежуточного риска – у 45 (20,8 %), высокого риска – у 135 (62,5 %) пациентов. Средний возраст больных в этой группе составил $61,1 \pm 5,5$ (42–75) года, средний уровень ПСА до операции – $14,6 \pm 14,4$ (1,4–99,0) нг/мл. Средний объем предстательной железы – $37,2 \pm 27,4$ см³. В зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона больные распределились следующим образом: сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 верифицирована у 106 (49,1 %) больных, 7 (3 + 4) – у 48 (22,2 %), 7 (4 + 3) – у 36 (16,7 %), 8–10 – у 26 (12,0 %). В среднем процент положительных биоптатов у больных, прооперированных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, составил $39,4 \pm 30,1$ (0,5–100) %.

При проведении сравнительного подгруппового анализа данных больных, прооперированных в 3 различных федеральных центрах, в зависимости от основных предоперационных характеристик (уровня ПСА, объема предстательной железы, дифференцировки опухоли по шкале Глисона, клинической стадии и группы риска) достоверных различий в структуре заданных параметров не отмечено ($p > 0,05$) (рис. 1–3).

Таким образом, достоверных различий между когортами больных, прооперированных в 3 федеральных центрах в структуре НМИЦ радиологии, по основным клинко-морфологическим параметрам не выявлено.

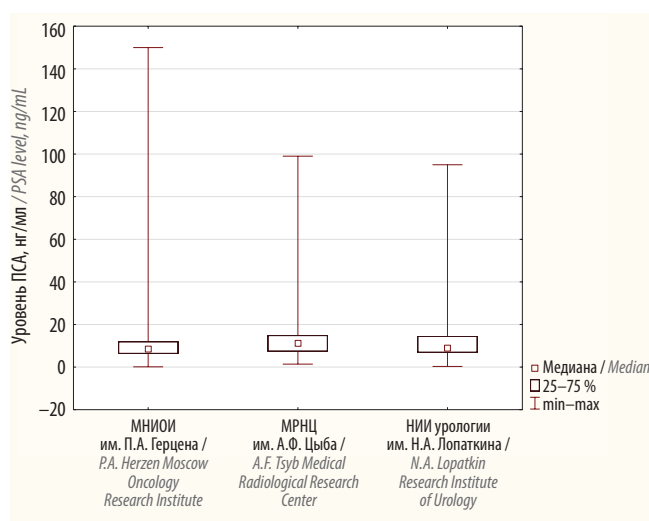


Рис. 1. Значения уровней простатического специфического антигена (ПСА) у больных, прооперированных в 3 федеральных центрах

Fig. 1. Levels of prostate specific antigen (PSA) in patients underwent surgery at three federal centers

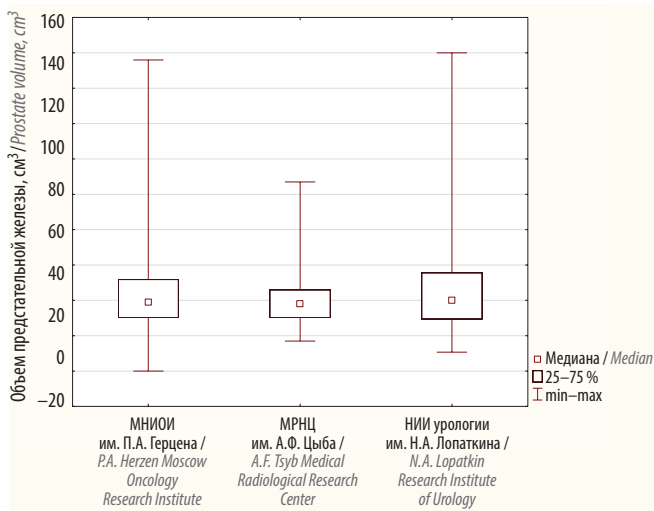


Рис. 2. Объем предстательной железы у больных, прооперированных в 3 федеральных центрах

Fig. 2. Prostate volume in patients underwent surgery at three federal centers

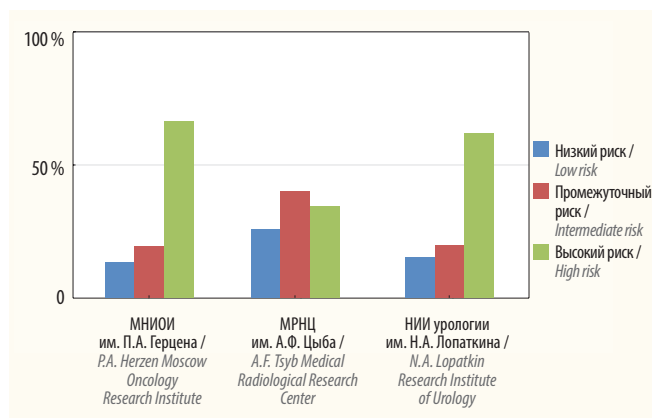


Рис. 3. Соотношение больных, прооперированных в 3 федеральных центрах, в зависимости от группы риска прогрессирования

Fig. 3. Ratio of patients underwent surgery at three federal centers, depending on their risk of progression

При совместном анализе общего числа больных в зависимости от применяемого хирургического доступа установлено, что РПЭ выполнена с использованием лапароскопического доступа у 255 (9,2 %) пациентов, позадилоночная ОРПЭ — у 2517 (90,8 %). В МНИОИ им. П.А. Герцена все больные, включенные в анализ, были прооперированы с использованием открытого позадилоночного доступа. Лапароскопический доступ у большинства больных (98 % больных, включенных в анализ) применен в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина использован как лапароскопический (21 % больных), так и открытый (79 % больных) доступ.

Результаты и обсуждение

При сравнении результатов РПЭ, проведенных в 3 федеральных центрах с применением лапароскопического и открытого доступов, установлены достоверные различия в когортах больных, прооперированных в различных центрах, в зависимости от длительности операции и объема кровопотери.

Различия в объеме кровопотери у больных, прооперированных в 3 федеральных центрах, представлены на рис. 4.

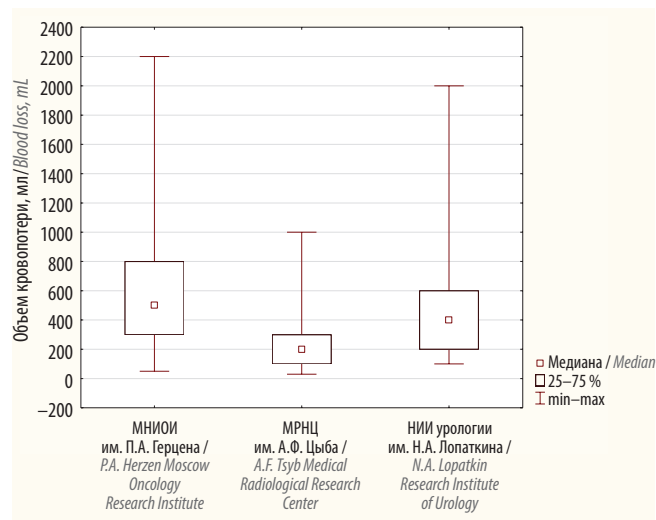


Рис. 4. Объем интраоперационной кровопотери у больных, прооперированных в 3 федеральных центрах

Fig. 4. Intraoperative blood loss in patients underwent surgery at three federal centers

Таким образом, при анализе объема кровопотери установлено, что применение лапароскопического доступа (98 % больных, прооперированных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба) приводило к существенному сокращению объема кровопотери ($p < 0,0001$). Так, при использовании открытого доступа медиана объема интраоперационной кровопотери у больных, прооперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена, составила 500 мл, в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (79 % случаев) — 400 мл, в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — только 200 мл (см. рис. 4).

В то же время длительность хирургического вмешательства при применении лапароскопического доступа существенно увеличивалась ($p < 0,0001$). Так, медиана продолжительности операции в МНИОИ им. П.А. Герцена составила 160 мин, в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина — 150 мин, в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — 300 мин (рис. 5).

Вероятность развития интраоперационных осложнений значимо не различалась в когортах больных, прооперированных в 3 федеральных центрах ($p > 0,05$). Общая частота интраоперационных осложнений у больных в 3 группах была низкой и не превышала 3 %.

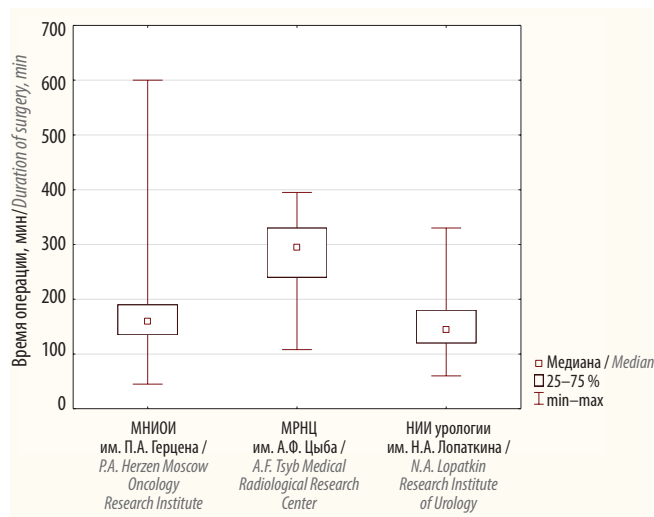


Рис. 5. Медиана продолжительности операции у больных, прооперированных в 3 федеральных центрах

Fig. 5. Median duration of surgery in patients underwent surgery at three federal centers

При оценке морфологических результатов после проведенного хирургического лечения установлено, что применение лапароскопического доступа при выполнении РПЭ приводило к достоверному статистически значимому сокращению количества удаленных лимфатических узлов ($p = 0,0001$), а также к снижению частоты выявления метастазов в лимфатических узлах у больных при схожих клинко-морфологических параметрах в группах (рис. 6).

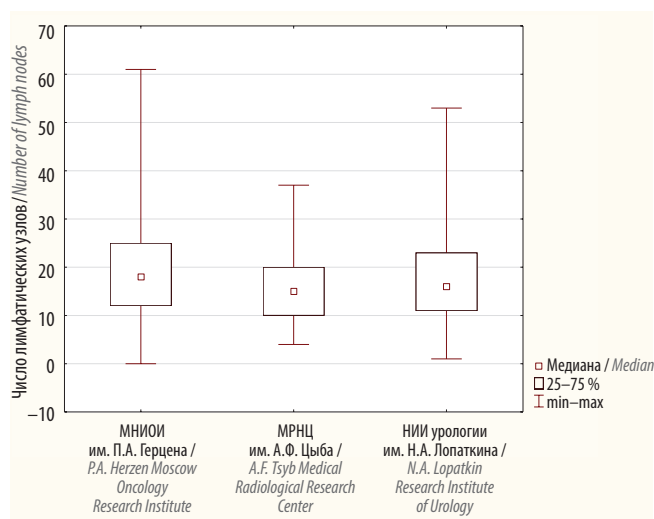


Рис. 6. Число удаленных лимфатических узлов при проведении расширенной тазовой лимфаденэктомии в подгруппах больных, прооперированных в 3 федеральных центрах

Fig. 6. Number of lymph nodes removed during extended pelvic lymphadenectomy in subgroups of patients underwent surgery at three federal centers

Так, медиана количества удаленных лимфатических узлов в когорте больных, прооперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена с применением открытого доступа, составила 19, метастазы в лимфатических узлах выявлены у 437 (19,4 %) из 2255 больных. В когорте больных, прооперированных в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина с применением как лапароскопического, так и открытого доступа, медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 16, метастазы выявлены у 41 (13,6 %) из 301 больного. В группе больных, прооперированных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в основном с применением лапароскопического доступа, медиана количества удаленных лимфатических узлов составила только 14, при этом метастазы обнаружены только у 11 (5,1 %) из 216 больных. При подгрупповом сравнении частоты выявления метастазов в лимфатических узлах в группах больных, прооперированных в 3 центрах, отмечены статистически достоверные различия ($p = 0,001$, точный критерий Фишера). Возможно, факт выявления меньшего количества метастазов в 3 группах больных, сопоставимых по основным клинко-морфологическим параметрам, можно объяснить тем, что при применении лапароскопического доступа хирурги сокращают объем выполненной тазовой лимфаденэктомии. Тем не менее существенным ограничением настоящего исследования является его нерандомизированный характер, поэтому, возможно, на данные результаты могли оказать влияние и другие факторы.

Сравнительная оценка показателей ПСА-безрецидивной выживаемости в когортах больных в зависимости от вида используемого доступа не выявила значимых различий. Так, 5-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость у больных, прооперированных с применением лапароскопического доступа, составила $64,7 \pm 11,1$ %, у больных, прооперированных открытым доступом, — $74,4 \pm 1,7$ % ($p = 0,6$) (рис. 7).

Отдаленные функциональные результаты операции также значимо не различались в группах больных, прооперированных открытым и лапароскопическим доступом ($p > 0,05$). Так, полное восстановление континентного мочеиспускания в группе больных, перенесших ОРПЭ, отмечено в 99 % случаев на 3-й месяц после проведенной операции. После ЛРПЭ 100 % больных были полностью континентны через 2 мес после проведенного хирургического лечения. Качество жизни больных, а также качество мочеиспускания в когортах больных после ЛРПЭ и ОРПЭ на основании анкетирования с применением опросников EQ-5D, FACT-P и IPSS также значимо не различались ($p > 0,05$).

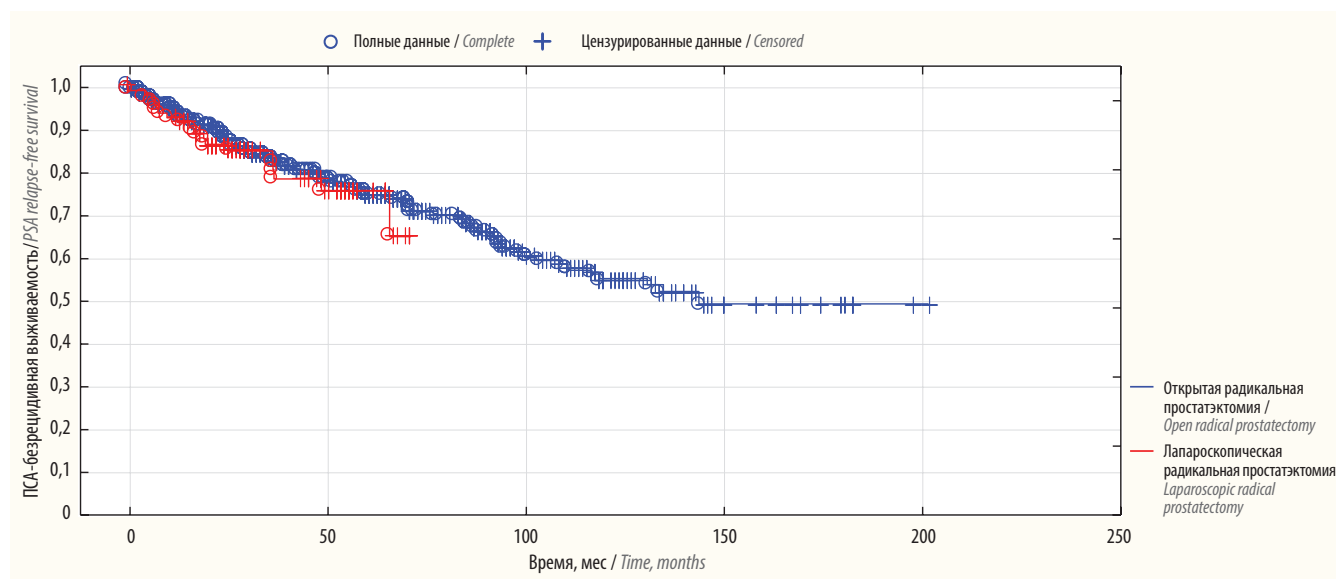


Рис. 7. Отдаленные результаты операции (ПСА-безрецидивная выживаемость) в когортах больных в зависимости от хирургического доступа. ПСА — простатический специфический антиген

Fig. 7. Long-term outcomes of surgeries (PSA relapse-free survival) in cohorts of patients depending on the surgical approach used. PSA — prostate specific antigen

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение является эффективным и безопасным методом терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ во всех прогностических группах риска вне зависимости от применяемого доступа (открытый

или лапароскопический). Лапароскопическая операция ассоциирована с большей продолжительностью, но меньшим объемом кровопотери. Функциональные и онкологические результаты ЛРПЭ и ОРПЭ статистически значимо не различаются.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
2. O'Shaughnessy M.J., McBride S.M., Vargas H.A. et al. A pilot study of a multimodal treatment paradigm to accelerate drug evaluations in early-stage metastatic prostate cancer. *Urology* 2017;102:164–72. DOI: 10.1016/j.urol.2016.10.044.
3. Young H.H. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: being a study of 40 cases and presentations of a radical operation which was carried out in 4 cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315–21.
4. Millin T. Retropubic Urinary Surgery. London: Livingstone, 1947.
5. Walsh P. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Campbell's urology. Eds.: P. Walsh, A. Retik, E. Vaughan, A. Wein. Philadelphia: Saunders, 1998. Pp. 2565–2588.
6. Schuessler W.W., Schulam P.G., Clayman R.V., Kavouss, L.R. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50(6):854–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8.
7. Guillonneau B., Cathelineau X., Barret E. et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions. *Presse Med* 1998;27(31):1570–4.
8. Menon M., Tewari A., Baize B. et al. A prospective comparison of robot assisted anatomic prostatectomy and conventional radical retropubic prostatectomy: the early experience at the Vattikuti Urology Institute. Unpublished data.
9. Menon M., Tewari A., Baize B. et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002;60(5):864–8. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01881-2.
10. Wang T., Wang Q., Wang S. A meta-analysis of robot assisted laparoscopic radical prostatectomy versus laparoscopic radical prostatectomy. *Open Med (Wars)* 2019;14:485–90. DOI: 10.1515/med-2019-0052.
11. Basiri A., de la Rosette J.J., Tabatabaei S. et al. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 2018;36(4):609–21. DOI: 10.1007/s00345-018-2174-1.
12. Rozet F., Jaffe J., Braud G. et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007;178(2):478–82. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.111.
13. Trabulsi E.J., Zola J.C., Gomella L.G., Lallas C.D. Transition from pure

- laparoscopic to robotic-assisted radical prostatectomy: a single surgeon institutional evolution. *Urol Oncol* 2010;28(1):81–5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.07.002.
14. Porpiglia F., Morra I., Chiarissi M.L. et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013;63(4):606–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.007.
 15. Hakimi A.A., Blitstein J., Feder M. et al. Direct comparison of surgical and functional outcomes of robotic-assisted *versus* pure laparoscopic radical prostatectomy: single-surgeon experience. *Urology* 2009;73(1):119–23. DOI: 10.1016/j.urology.2008.08.491.
 16. Tewari A., Sooriakumaran P., Bloch D.A. et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.029.
 17. Dahl D.M., He W., Lazarus R. et al. Pathologic outcome of laparoscopic and open radical prostatectomy. *Urology* 2006;68(6):1253–6. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1054.
 18. Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X.
 19. Magheli A., Busch J., Leva N. et al. Comparison of surgical technique (open *vs.* laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy. *BMC Urol* 2014;14(1):18. DOI: 10.1186/1471-2490-14-18.
 20. Coughlin G.D., Yaxley J.W., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1051–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7.
 21. Ilic D., Evans S.M., Allan C.A. et al. Laparoscopic and robotic-assisted *versus* open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9(9):CD009625. DOI: 10.1002/14651858.CD009625.pub2.
 22. Cao L., Yang Z., Qi L., Chen M. Robot-assisted and laparoscopic *vs* open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98(22):e15770. DOI: 10.1097/MD.00000000000015770.

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: написание текста рукописи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;
В.П. Перепухов, П.С. Козлова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
В.С. Чайков, Е.О. Шукина, И.О. Деметьев, А.А. Крашенинников, И.М. Шевчук: получение данных для анализа;
Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, С.А. Иванов: разработка дизайна исследования;
О.Б. Карякин: получение данных для анализа, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

K.M. Nyushko: article writing, analysis of the obtained data, developing the research design;
V.P. Perepukhov, P.S. Kozlova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
V.S. Chaykov, E.O. Shchukina, I.O. Dementyev, A.A. Krashennnikov, I.M. Shevchuk: obtaining data for analysis;
B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: developing the research design;
O.B. Karyakin: obtaining data for analysis, developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
А.А. Крашенинников / A.A. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 22.12.2020. Принята к публикации: 04.03.2021.

Article submitted: 22.12.2020. Accepted for publication: 04.03.2021.

Оригинальный хирургический способ формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии

Ю.Н. Юргель¹, Б.Я. Алексеев^{2, 3}, Е.И. Копыльцов^{1, 4}, О.В. Леонов^{1, 4}, И.А. Сихвардт^{1, 4}, А.О. Леонова¹, В.А. Водолазский¹, И.А. Дурнев¹, Н.Ю. Юргель⁵

¹БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9/1;

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

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта»; Россия, 644009 Омск, ул. Масленникова, 144;

⁵БУЗ ОО «Городская больница № 2»; Россия, 644021 Омск, ул. 3-я Транспортная, 1

Контакты: Олег Владимирович Леонов leonov_oleg@mail.ru

Введение. Интраоперационное повреждение прямой кишки у пациентов, перенесших простатэктомию, является тяжелым осложнением, ухудшает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации.

Цель исследования — разработать, обосновать воспроизводимость и безопасность методики формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии.

Материалы и методы. Описана методика и представлен собственный опыт позадилоной простатэктомии с формированием фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки у 2 пациентов с раком предстательной железы промежуточного риска развития рецидива и прогрессирования в соответствии с критериями D'Amico. Период наблюдения составил 6 и 11 мес.

Результаты. При простатэктомии выявлены повреждение передней стенки прямой кишки и разрушение наружного продольного мышечного слоя прямой кишки. Дефект прямой кишки устраняли по оригинальной методике. Продолжительность операции составила 160 и 140 мин. Объем интраоперационной кровопотери — 350 и 150 мл. Первая дефекация отмечена на 5-е сутки. Уретральный катетер удален на 10-е сутки. Период госпитализации составил 11 и 14 сут, послеоперационной летальности не зафиксировано. Летальных исходов не зарегистрировано.

Заключение. Разработан и внедрен в клиническую практику конструктивно простой хирургический прием формирования фасциальной дубликатуры местными тканями при интраоперационном ранении прямой кишки при простатэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатэктомия, интраоперационное осложнение, повреждение прямой кишки

Для цитирования: Юргель Ю.Н., Алексеев Б.Я., Копыльцов Е.И. и др. Оригинальный хирургический способ формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии. Онкоурология 2021;17(1):54–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-54-61.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-54-61



An original surgical method for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy

Yu.N. Yurgel¹, B.Ya. Alekseev^{2, 3}, E.I. Kopyltsov^{1, 4}, O.V. Leonov^{1, 4}, I.A. Sikhvardt^{1, 4}, A.O. Leonova¹, V.A. Vodolazskiy¹, I.A. Durnev¹, N.Yu. Yurgel⁵

¹Omsk Clinical Oncological Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

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

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴Siberian State University of Physical Education and Sports; 144 Maslennikova St., Omsk 644009, Russia;

⁵City hospital No. 2; 1 3rd Transportnaya St., Omsk 644021, Russia

Background. Intraoperative rectal injury in patients undergoing prostatectomy is a severe complication, worsens the quality of life and leads to social maladjustment.

Objective. To develop, substantiate the reproducibility and safety of the technique for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy.

Materials and methods. The authors present a description of the technique and their own experience of retropubic prostatectomy with the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall in 2 patients with prostate cancer. Patients with intermediate risk of recurrence and progression according to the D'Amico index. The observation period is 6 and 11 months.

Results. Prostatectomy revealed damage to the anterior rectal wall and destruction of the external longitudinal muscular layer of the rectum. The rectal defect was eliminated according to the original method. The duration of the operation is 160 and 140 min. Intraoperative blood loss 350 and 150 ml. The first bowel movement on the 5th day. Removal of the urethral catheter on day 10. The period of hospitalization was 11 and 14 days, no postoperative mortality was noted. No lethal outcomes were noted.

Conclusion. A constructively simple surgical technique for the formation of fascial duplication by local tissues in case of intraoperative injury of the rectum during prostatectomy has been developed and implemented into clinical practice.

Key words: prostate cancer, prostatectomy, intraoperative complication, rectal injury

For citation: Yurgel Yu.N., Alekseev B.Ya., Kopyltsov E.I. et al. An original surgical method for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-54-61.

Введение

Рак предстательной железы — важная медицинская и социальная проблема современности, одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста [1, 2]. За последнее десятилетие во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости и смертности мужского населения от этого заболевания [3]. По единому мнению отечественных [4] и зарубежных [5] авторов, оперативное лечение рака предстательной железы в сочетании с лимфодиссекцией — наиболее радикальный метод терапии [6]. Длительность операции составляет 2,0–3,5 ч [7]. Хирургическое вмешательство по удалению предстательной железы сопряжено с риском повреждения окружающих тканей и органов, в частности прямой кишки [8]. Интраоперационное повреждение прямой кишки у пациентов, перенесших простатэктомию, является тяжелым осложнением, значительно ухудшает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации [9].

В настоящее время имеются лишь ограниченные данные, описывающие частоту, факторы риска, лечение и осложнения повреждений прямой кишки при простатэтомии. Накопление клинической информации и разработка новых видов хирургической реабилитации — объективная реальность.

Цель исследования — разработать, обосновать воспроизводимость и безопасность методики формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэтомии.

Материалы и методы

Нами изучены результаты лечения 2 пациентов с раком предстательной железы, которым выполнялась позадилоная простатэктомия. Возраст пациентов

на момент диагностики рака предстательной железы составил 62 и 70 лет. Уровень простатического специфического антигена — 16,4 и 13,2 нг/мл. Первичное морфологическое подтверждение диагноза получено при трансректальной везерной мультифокальной биопсии предстательной железы с наведением иглы биопсийного пистолета с помощью ультразвукового датчика. Во всех 2 наблюдениях диагностирована эпителиальная опухоль предстательной железы — аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) и 7 (4 + 3). Дополнительными объективными методами диагностики — остеосцинтиграфией и магнитно-резонансной томографией органов малого таза — доказано отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования. С учетом предоперационных данных обследования установлен промежуточный риск возникновения рецидива и прогрессирования в соответствии с критериями D'Amico.

Пациентам выполнена позадилоная простатэктомия с тазово-подвздошной лимфодиссекцией с формированием фасциальной дубликатуры по оригинальной методике (патент на изобретение № 2735904 от 10.11.2020 «Способ формирования фасциальной дубликатуры при устранении дефекта передней стенки прямой кишки после простатэтомии»). В качестве анестезиологического пособия пациенты получали комбинированную ингаляционно-внутривенную анестезию в условиях миоплегии и искусственной вентиляции легких. Исследование было одобрено на заседании этического комитета Клинического онкологического диспансера г. Омска в декабре 2019 г. Период наблюдения после операции составил 6 и 11 мес.

Методика операции. При интраоперационном ранении передней стенки прямой кишки производят ушивание дефекта передней стенки прямой кишки путем наложения классического двухрядного узлового шва Альберта в поперечном направлении.

Острым путем от линии пересечения перехода париетальной фасции малого таза в висцеральную простатическую фасцию на уровне лонного сочленения производят полукруглый разрез париетальной фасции малого таза по верхнему краю лобковой кости и мышце, поднимающей прямую кишку до сухожильной дуги малого таза. Тупым и острым путем выделяют париетальный листок тазовой фасции, покрывающей ветви лобковой кости, и мышцы, поднимающей прямую кишку с двух сторон. В результате в ране имеется 2, справа и слева от прямой кишки, свободно смещаемых париетальных тазовых фасциальных листка, фиксированных по линии сухожильной дуги малого таза (рис. 1, а).

Свободный выделенный по линии сухожильной дуги малого таза париетальный фасциальный листок слева укладывают слева направо на переднюю поверхность прямой кишки, перекрывая на 3–5 мм ушитый дефект кишечной стенки. Для создания первой линии швов фасциальной дубликатуры слева вкол иглы производят с мышечной стороны у основания свободного париетального фасциального листка слева на 3–5 мм латеральнее ушитого края дефекта передней стенки прямой кишки слева. Пройдя насквозь иглой у основания свободного париетального фасциального листка слева, накладывают серозно-мышечный шов на стенке прямой кишки на 3–5 мм латеральнее ушитого края дефекта передней стенки прямой кишки слева. Выкол иглы заканчивают с мышечной стороны у основания свободного париетального фасциального листка слева рядом с первым вколом (рис. 1, б). Сформированный шов не завязывают, нить не срезают и берут на держалку. Выполняют наложение 4 отдельных фасциально-кишечных швов, по 2 выше и ниже ушитого дефекта передней стенки прямой кишки слева. Расстояние между швами составит 5–7 мм для достаточной площади дубликатуры, закрывающей ушитый дефект передней стенки прямой кишки.

Свободный выделенный по линии сухожильной дуги малого таза париетальный фасциальный листок справа укладывают на переднюю поверхность прямой кишки с ушитым дефектом, закрытым свободным выделенным париетальным фасциальным листком слева таким образом, чтобы край париетального фасциального листка справа достигал сформированный фасциально-кишечный шов слева.

Для создания второй линии швов фасциальной дубликатуры справа вкол иглы производят с мышечной стороны у основания свободного париетального фасциального листка справа на 3–5 мм латеральнее ушитого края дефекта передней стенки прямой кишки справа. Пройдя насквозь иглой у основания свободного париетального фасциального листка справа, накладывают серозно-мышечный шов на стенке прямой кишки на 3–5 мм латеральнее ушитого края дефекта

передней стенки прямой кишки справа, захватывают насквозь край свободного париетального фасциального листка слева. Выкол иглы заканчивают с мышечной стороны у основания свободного париетального фасциального листка справа рядом с первым вколом (рис. 1, в). Сформированный шов завязывают и нить срезают. Выполняют наложение 4 отдельных фасциально-кишечных швов, по 2 выше и ниже ушитого дефекта передней стенки прямой кишки справа. Расстояние между швами составит 5–7 мм для достаточной площади дубликатуры, закрывающей ушитый дефект передней стенки прямой кишки.

Заканчивают создание первой линии швов фасциальной дубликатуры слева прошиванием насквозь края свободного париетального фасциального листка справа фасциально-кишечными швами, сохраненными на держалках (рис. 1, г). Сформированный шов завязывают и нить срезают. Завершают формирование фасциальной дубликатуры при ушивании дефекта передней стенки прямой кишки наложением фасциально-кишечных швов по верхнему и нижнему краю фасциальной дубликатуры. Вкол иглы производят с мышечной стороны фиксированного париетального фасциального листка справа. Пройдя насквозь иглой фиксированный париетальный фасциальный листок справа, продолжают движение иглой насквозь через фиксированный париетальный фасциальный листок слева. Накладывают серозно-мышечный шов на стенку прямой кишки по верхнему и нижнему краю фасциальной дубликатуры. Сформированный шов завязывают и нить срезают. Выполняют наложение 4 отдельных фасциально-кишечных швов, по 2 по верхнему и нижнему краю фасциальной дубликатуры (рис. 1, д).

После формирования фасциальной дубликатуры при устранении дефекта передней стенки прямой кишки выполняют дивульсию классическим методом.

Результаты

Обоим пациентам полностью выполнена открытая позадилоная простатэктомия с двусторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией. После удаления предстательной железы интраоперационно в одном случае выявлен дефект до 2,5 см по передней стенке прямой кишки, в другом — разрушение наружного продольного мышечного слоя прямой кишки на участке $2,5 \times 1,0$ см (рис. 2, 3). Дефект передней стенки прямой кишки устраняется наложением двухрядного узлового кишечного шва Альберта, в местах наибольшего разрушения наружного продольного мышечного слоя прямой кишки без ее дефекта накладываются отдельные узловые швы в поперечном направлении. Не расширяя операционное поле, местными тканями в операционной ране выделяют париетальный листок тазовой фасции с двух сторон от прямой кишки. Отдельными фасциально-кишечными швами формируют фасциальную

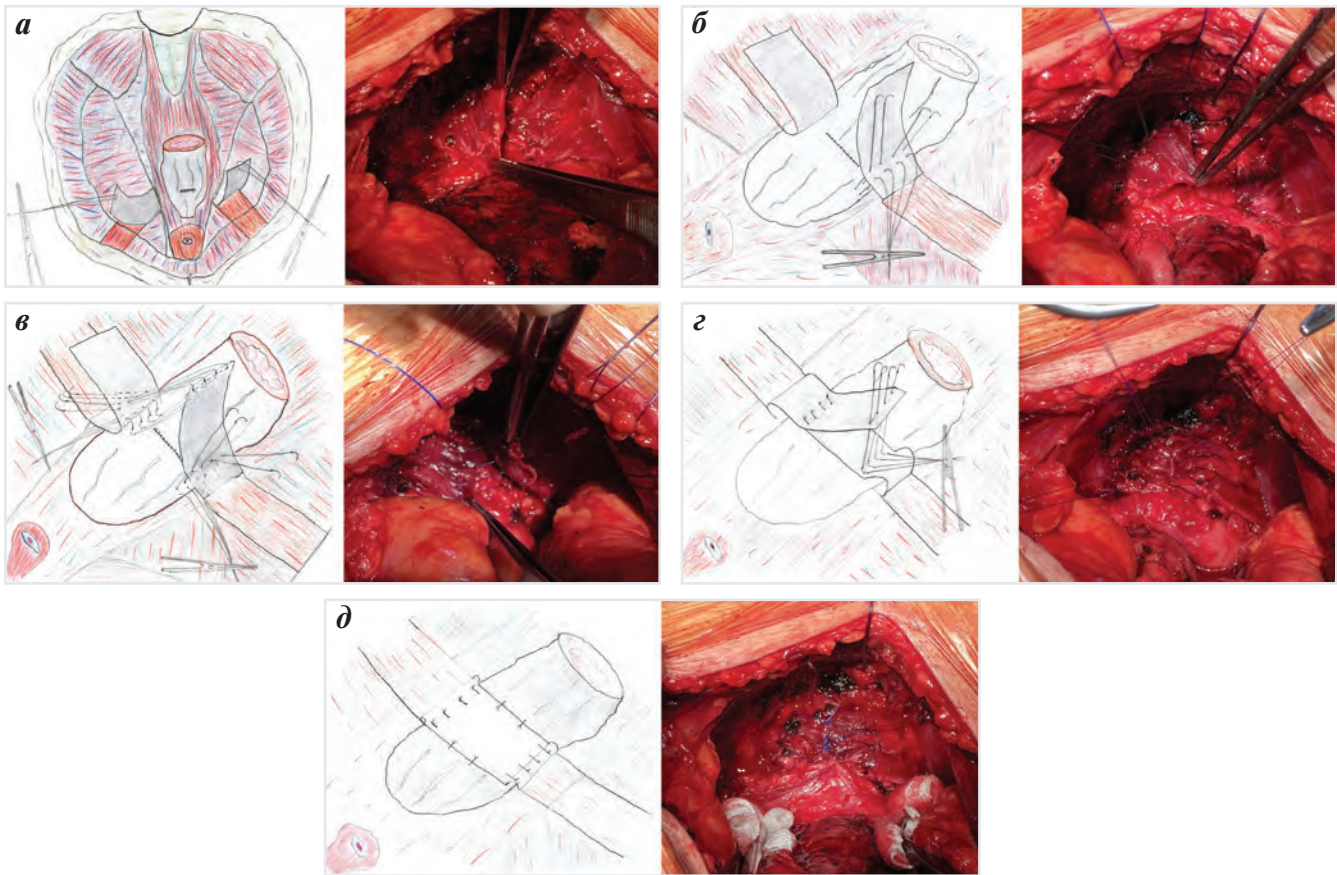


Рис. 1. Методика операции устранения дефекта передней стенки прямой кишки при простатэктомии: а – формирование свободных смещаемых париетальных тазовых фасциальных листов, фиксированных по линии сухожильной дуги малого таза; б – формирование первой линии швов фасциальной дупликатуры слева; в – формирование второй линии швов фасциальной дупликатуры справа; г – завершение создания первой линии швов фасциальной дупликатуры слева; д – окончательный вид фасциальной дупликатуры из выделенных листов свободной париетальной тазовой фасции, закрывающих ушитый дефект передней стенки прямой кишки

Fig. 1. The technique of the operation to eliminate the defect of the anterior rectal wall after prostatectomy: а – formation of free displaceable parietal pelvic fascial sheets, fixed along the tendon arch of the small pelvis; б – formation of the first line of sutures of fascial duplication on the left; в – formation of the second line of sutures of fascial duplication on the right; г – completion of the creation of the first line of sutures of the fascial duplication on the left; д – the final view of the fascial duplication from the isolated leaves of the free parietal pelvic fascia covering the sutured defect of the anterior rectal wall

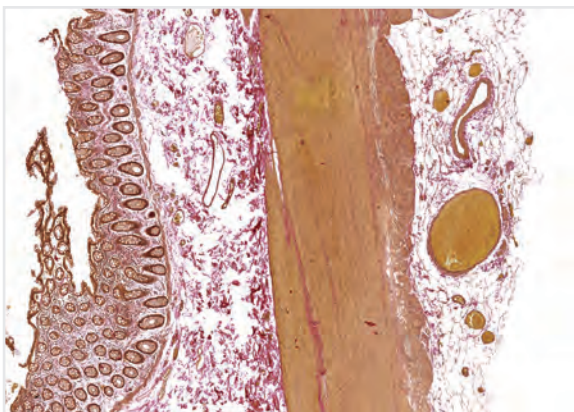


Рис. 2. Поперечный срез передней стенки прямой кишки
Fig. 2. Cross section of the anterior rectal wall

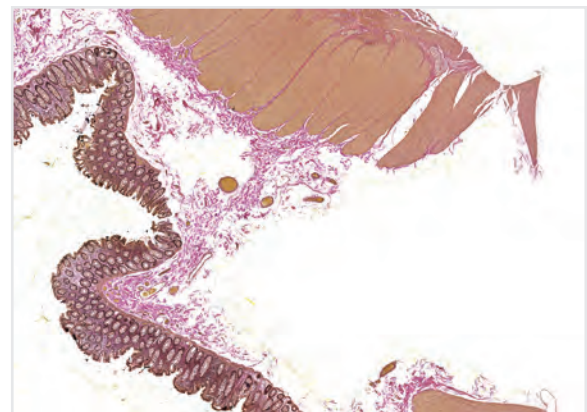


Рис. 3. Поперечный срез передней стенки прямой кишки с разрушением наружного продольного мышечного слоя
Fig. 3. Cross section of the anterior rectal wall with destruction of the outer longitudinal muscle layer

дупликацию, закрывающую ушитый дефект передней стенки прямой кишки. Операцию заканчивают формированием уретровезикального анастомоза.

Продолжительность оперативного вмешательства составила 160 и 140 мин. Объем интраоперационной кровопотери — 350 и 150 мл. В послеоперационном материале во всех наблюдениях морфологически подтверждена аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3). Послеоперационное стадирование злокачественных опухолей следующее:

- pSt IIIa (pT3aN0M0) — 1 наблюдение;
- pSt IIc (pT2cN0M0) — 1 наблюдение.

Гистологическое заключение операционного материала: края резекции уретры и шейки мочевого пузыря без опухолевого роста, в лимфатических узлах тазово-подвздошной клетчатки с двух сторон метастатического поражения не обнаружено.

Послеоперационный период у пациентов протекал без осложнений. Промокание повязок и отделяемое по дренажам до суток. Контрольные дренажи малого таза из области операционного поля удалили на 3-и и 4-е сутки после операции. В раннем послеоперационном периоде не зафиксировано несостоятельности ушитого дефекта передней поверхности прямой кишки. Первая дефекация после оперативного лечения отмечена на 5-е сутки. Уретральный катетер из мочевого пузыря с восстановлением самостоятельного мочеиспускания у обоих пациентов удалили на 10-е сутки. Период госпитализации составил 11 и 14 сут, послеоперационной летальности не зафиксировано. Все пациенты с диагностированным злокачественным новообразованием были обсуждены в рамках онкологического консилиума. При контрольных осмотрах и обследованиях данных о наличии местного рецидива опухоли не получено. Летальных исходов не зарегистрировано.

Обсуждение

На сегодняшний день рак предстательной железы — наиболее частое онкоурологическое заболевание, которому посвящены многочисленные научные работы, периодические публикации, учебники и монографии. Основной метод лечения локализованного рака предстательной железы — оперативное вмешательство в соответствии с общепринятыми онкологическими принципами максимальной радикальности, заключающимися в полном удалении опухоли, пораженного органа и регионарных лимфатических узлов [10]. Требованием сегодняшнего дня в хирургии является не только выполнение высокотехнологичных операций, но и достижение высокого уровня реабилитации после хирургических вмешательств [11].

Повреждение прямой кишки при простатэктомии — одно из серьезных осложнений, требующее правильной диагностики и интраоперационного лечения, так как оно может обусловить развитие вторичных

осложнений, приводящих в большинстве случаев к дополнительным хирургическим вмешательствам, финансовым затратам и значительному ухудшению качества жизни [12]. Частота повреждения прямой кишки при простатэктомии для различных хирургических техник составляет 0,5–1,5 % для открытой хирургии [13, 14], 0,7–2,4 % для традиционных лапароскопических вмешательств [15] и 0,2–0,8 % при использовании хирургического робота [16, 17]. Чаще встречается у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы, надлобковую аденомэктомию, гормональную терапию или лучевую терапию [18].

Классификация по Clavien или Clavien–Dindo обычно используется для описания хирургических осложнений [19]. Повреждение прямой кишки при простатэктомии оценивается как периоперационное негативное событие и относится к классу IIIВ по классификации Clavien–Dindo [20].

Наиболее используемым в клинической практике способом устранения повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии является наложение двухрядного узлового шва на кишечный дефект с формированием колостомы [21]. Классическим вариантом двухрядного кишечного шва для соединения краев раны пищеварительной трубки считаются внутренние швы Альберта и наружный шов Ламбера, при этом достигаются максимальные сопоставление и склеивание области наложения шва за счет пластических свойств кишечной стенки [22]. Для отведения каловых масс в целях создания благоприятных условий для заживления ушитой раны по передней поверхности прямой кишки накладывают искусственный задний проход, т. е. колостому. Наиболее оптимальным участком формирования колостомы считается сигмовидная кишка [23]. Классический вариант формирования сигмостомы — техника наложения противоестественного заднего прохода по Майдлю [24]. К преимуществам данного метода относятся надежность кишечного шва ввиду отключения прямой кишки и относительная простота исполнения методики [25]. Недостатки методики — необходимость повторной операции в целях устранения колостомы, психологическая и социальная адаптация, необходимость в расходных материалах, эстетический дефект, риск возникновения ректоуретрального свища [26].

Описан в литературе, но в настоящее время редко используется в клинической практике способ устранения повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии путем наложения двухрядного узлового шва с формированием покрывающей дубликатуры из пряди большого сальника на питающей ножке [27]. После ушивания повреждения прямой кишки традиционным двухрядным швом производят мобилизацию пряди большого сальника на питающей ножке через лапаротомию, оценивая сосудистую архитектуру для предупреждения некроза. В наиболее

низкой точке брюшной полости, кармане Дугласа, прядь большого сальника с сохраненным кровотоком перемещают в полость малого таза забрюшинно и фиксируют отдельными узловыми швами с брюшной. Размещают между мочевым пузырем и прямой кишкой мобилизованную прядь большого сальника по передней поверхности ушитого дефекта передней стенки прямой кишки на линию шва. Одной из функций большого сальника является защита закрываемых им органов от механических повреждений, другой важной функцией — обеспечение обмена жидкости [28]. Хирургическое вмешательство заканчивают дивульсией. К преимуществам данного метода относятся отсутствие необходимости в повторной операции и ухода за колостомой, ранняя социальная адаптация, а также отсутствие риска возникновения ректоуретрального свища [29]. К недостаткам метода относятся относительная сложность в исполнении и отсутствие возможности использования методики у гиперстеников ввиду наличия у последних короткого сальника [30].

Предложенное нами формирование фасциальной дубликатуры местными тканями, не расширяя операционное поле, для устранения повреждения передней стенки прямой кишки, в отличие от рассмотренных способов хирургического ведения пациентов, не требует наложения колостомы и проведения повторных операций по устранению колостомы, а также вскрытия брюшной полости, мобилизации и низведения большого сальника. Реконструкция фасциальных структур малого таза для максимального закрытия участка поврежденной прямой кишки — перспективное направление хирургии малого таза. Принципиальными

техническими особенностями оригинального предложенного нами способа формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки после простатэктомии являются:

- малая травматичность методики;
- качественный визуальный контроль всех этапов операции;
- уменьшение частоты несостоятельности кишечных швов;
- сокращение сроков пребывания в стационаре;
- быстрое обучение оперирующего хирурга;
- хороший косметический результат.

Таким образом, нами подробно изложены принципы хирургической операции и ее техника. Представлены малейшие нюансы подготовки, техника выполнения операции с объяснением каждого этапа, что, по нашему мнению, значительно облегчит обучение и будет способствовать популяризации данной хирургической технологии среди практикующих врачей.

Заключение

Разработанный и внедренный в клиническую практику конструктивно простой хирургический прием позволяет при интраоперационном ранении передней стенки прямой кишки сформировать фасциальную дубликатуру местными тканями, повышает надежность кишечного шва, способствует снижению числа послеоперационных осложнений и улучшению качества жизни прооперированных пациентов. Предложенный хирургический прием является универсальным при любом анатомическом строении малого таза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70(1):7–30. DOI: org/10.3322/caac.21590.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. American Cancer Society, 2020. 71 p.
4. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. и др. Радикальная позадилоная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. Онкоурология 2013;9(2):57–62. [Veliev E.I., Petrov S.B., Loran O.B. et al. Radical retropubic prostatectomy: the first Russian experience of 15-year follow-up after surgery. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;9(2):57–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-57-62.
5. Eastham J.A., Schaeffer E.M. Radical Prostatectomy: Surgical Perspectives. New York: Springer-Verlag, 2014. 225 p.
6. Vollstedt A., Hyams E. Extent of lymphadenectomy at time of prostatectomy: an evidence-based approach. Urol Clin North Am 2017;44(4):587–95. DOI: 10.1016/j.ucl.2017.07.007.
7. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Атлас операций при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы. М.: Практическая медицина, 2015. 120 с. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Rusakov I.G. Atlas of surgeries for malignant tumors of the genitourinary system. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015. 120 p. (In Russ.)].
8. Чернышев И.В., Абдуллин И.И., Просяников М.Ю. и др. Осложнения экстраперитонеоскопических радикальных простатэктомий. Онкоурология 2012;8(3):76–9. [Chernyshev I.V., Abdullin I.I., Prosyannikov M.Yu. et al. Complications of extraperitoneoscopic radical prostatectomies. Onkourologiya = Cancer Urology 2012;8(3):76–79. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2012-8-3-76-79.
9. Barashi N.S., Pearce S.M., Cohen A.J. et al. Incidence, risk factors, and outcomes for rectal injury during radical prostatectomy: a population-based study. Eur Urol Oncol 2018;1(6):501–6. DOI: 10.1016/j.euo.2018.06.001.

10. Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с. [Oncology. National leadership. Eds.: V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 576 p. (In Russ.)].
11. Петров С.Б., Ракул В.А., Галимов Р.Д. Хирургическое лечение рака предстательной железы. Практическая онкология 2008;9(2):83–9. [Petrov S.B., Rakul V.A., Galimov R.D. Surgical treatment of prostate cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2008;9(2):83–9. (In Russ.)].
12. Redondo C., Rozet F., Velilla G. Complications of radical prostatectomy. Arch Esp Urol 2017;70(9):766–76.
13. Mandel Ph., Linnemannstons A., Chun F. et al. Incidence, risk factors, management, and complications of rectal injuries during radical prostatectomy. Eur Urol Focus 2018;4(4):554–7. DOI: 10.1016/j.euf.2017.01.008.
14. Tewari A., Sooriakumaran P., Bloch D.A. et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. Eur Urol 2012;62:1–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.029.
15. Masuda T., Kinoshita H., Nishida S. et al. Rectal injury during laparoscopic radical prostatectomy: detection and management. Int J Urol. 2010;17(5):492–5. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02510.x.
16. Kheterpal E., Bhandari A., Siddiqui S. et al. Management of rectal injury during robotic radical prostatectomy. Urology 2011;77:976–9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.11.045.
17. Wedmid A., Mendoza P., Sharma S. et al. Rectal injury during robot-assisted radical prostatectomy: incidence and management. J Urol 2011;186:1928–33. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.004.
18. Philippou Y., Parker R.A., Volanis D., Gnanapragasam V.J. Comparative oncologic and toxicity outcomes of salvage radical prostatectomy versus nonsurgical therapies for radiorecurrent prostate cancer: a meta-regression analysis. Eur Urol Focus 2016;2(2):158–71. DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.004.
19. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2005;240:205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
20. Тимебулатов В.М., Тимебулатов Ш.В., Тимебулатов М.В. Классификация хирургических осложнений. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2018;9(9):62–7. [Timmerbulatov V.M., Timmerbulatov Sh.V., Timmerbulatov M.V. Classification of surgical complications. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery 2018;9(9):62–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2018090162.
21. Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Маркелова Н.М. и др. Применение кишечного шва в абдоминальной хирургии. Фундаментальные исследования 2014;7(1):177–80. [Vinnik Yu.S., Kochetova L.V., Markelova N.M. et al. Use of the intestinal suture in abdominal surgery. Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research 2014;7(1):177–80. (In Russ.)].
22. Шальков Ю.Л. Кишечные швы и анастомозы в хирургической практике. М.: БИНОМ, 2013. 204 с. [Shalkov Yu.L. Intestinal sutures and anastomoses in surgical practice. Moscow: BINOM, 2013. 204 p. (In Russ.)].
23. Царьков П.В., Тулина И.А., Цугуля П.Б. и др. Выбор метода формирования преректальной прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2017;27(2):102–10. [Tsarkov P.V., Tulina I.A., Tsugulya P.B. et al. Post-rectectomy choice of preventive intestinal stoma formation method: prospective multicenter randomized clinical trial protocol. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2017;27(2):102–10. (In Russ.)].
24. Каган И.И., Кирпатовский И.Д. Топографическая анатомия и оперативная хирургия. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с. [Kagan I.I., Kirpatovskiy I.D. Topographic anatomy and operative surgery. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 576 p. (In Russ.)].
25. Fernandez J.C., Martinez A., Romero A. Rectal injury during radical surgery of bladder and/or prostate. Actas Urol Esp 1998;22(7):571–4.
26. Schmitges J., Trinh QD., Sun M. Annual prostatectomy volume is related to rectal laceration rate after radical prostatectomy. Urology 2012;79(4):796–803. DOI: 10.1016/j.urology.2011.11.061.
27. Borland R.N., Walsh P.C. The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. J Urol 1992;147(3):905–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37418-9.
28. Шевлюк Н.Н., Халикова Л.В., Халиков А.А. Морфофункциональная характеристика большого сальника. Журнал анатомии и гистопатологии 2020;9(2):90–9. [Shevlyuk N.N., Khalikova L.V., Khalikov A.A. Morphofunctional characteristic of the greater omentum. Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology 2020;9(2):90–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-90-99.
29. Haidl F., Al-Monajjed R. Prostate cancer: surgical complications. Aktuelle Urol 2020;51(5):469–74. DOI: 10.1055/a-1185-8179.
30. Nicola V.D. Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. Regen Ther 2019;11:182–91. DOI: 10.1016/j.reth.2019.07.008.

Вклад авторов

Ю.Н. Юргель, О.В. Леонов: координация и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Б.Я. Алексеев: координация и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Е.И. Копыльцов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
 И.А. Сихардт: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 А.О. Леонова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 В.А. Водозазский: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;
 И.А. Дурнев: получение данных для анализа;
 Н.Ю. Юргель: анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

Yu.N. Yurgel, O.V. Leonov: coordination and developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
B.Ya. Alekseev: coordination and developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
E.I. Kopyltsov: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, article writing;
I.A. Sikhvardt: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.O. Leonova: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing;
V.A. Vodolazskiy: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis;
I.A. Durnev: obtaining data for analysis;
N.Yu. Yurgel: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Н. Юргель / Yu.N. Yurgel: <https://orcid.org/0000-0002-9845-9383>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
О.В. Леонов / O.V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>
И.А. Сихвардт / I.A. Sikhvardt: <https://orcid.org/0000-0001-9072-7702>
А.О. Леонова / A.O. Leonova: <https://orcid.org/0000-0001-9938-7038>
В.А. Водолазский / V.A. Vodolazskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>
И.А. Дурнев / I.A. Durnev: <https://orcid.org/0000-0002-4958-388X>

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 на заседании № 4 Этического комитета при БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер». Протокол от 06.02.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved for the recommendation No. 4 of the Ethics Committee of Omsk Clinical Oncological Dispensary. Protocol dated 06.02.2020.

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

Статья поступила: 11.01.2021. **Принята к публикации:** 13.02.2021.
Article submitted: 11.01.2021. **Accepted for publication:** 13.02.2021.

Рецензия на статью «Оригинальный хирургический способ формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии»

Review of the article "An original surgical method for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy"

Радикальная простатэктомия широко используется в учреждениях при локализованном раке предстательной железы. С накоплением хирургического опыта закономерно происходит расширение показаний для этого метода лечения. Неизбежно увеличение числа осложнений хирургического лечения, в том числе такого тяжелого, как ранение прямой кишки. Комбинированные операции являются уделом онкологов, однако в последнее время радикальную простатэктомию выполняют и врачи-урологи, не имеющие регулярной практики работы с кишечником. В этом случае предложенный метод ушивания дефекта прямой кишки во время простатэктомии очень актуален.

Мало кто может поделиться значительным опытом ликвидации данного осложнения. Тем более ценна попытка авторов найти техническое решение возникшей

проблемы. В статье подробно описана методика выполнения ушивания дефекта прямой кишки, возникшего во время простатэктомии. Простота и надежность предложенного метода позволяют рекомендовать его для широкого практического применения.

Статья изложена в классическом стиле, особое внимание уделено методу выполнения ушивания дефекта кишки.

Данная статья заслуживает пристального внимания врачей, занимающихся хирургическим лечением рака предстательной железы.

П.А. Карнаух, д.м.н.

(ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России)

Прогностические факторы восстановления оргазмической функции пациентов после радикальной простатэктомии

Р.А. Велиев¹, Е.И. Велиев^{1, 2}, Е.А. Соколов^{1, 2}

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Рагиф Акифович Велиев ragifvel@gmail.com

Введение. «Золотым стандартом» в лечении рака предстательной железы остается радикальная простатэктомия (РПЭ). Ее выполнение часто несет ряд побочных эффектов, отрицательно влияющих на общее качество жизни пациента. Влияние РПЭ на сексуальную жизнь, в частности оргазмическую функцию (ОФ) пациентов, является одним из наиболее актуальных вопросов, требующих дополнительных исследований.

Цель исследования — анализ состояния ОФ после РПЭ, вариантов ее патологии.

Материалы и методы. В исследование были включены 146 пациентов с сохранной сексуальной жизнью на дооперационном этапе, перенесшие РПЭ по поводу рака предстательной железы в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина. Роботическая РПЭ была выполнена 79,5 %, позадилобная — 20,5 % пациентов. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 6,5$ года. Эректильную функцию оценивали по Международной шкале (индексу) степени выраженности эректильной функции (МИЭФ), медиана суммы баллов до РПЭ составляла 25. Период наблюдения — 12 мес.

Результаты. Через 1 год после РПЭ ОФ восстановилась у 65,7 % пациентов, эректильная функция — у 30,1 %. Климактурия была выявлена у 21,9 %, болезненный оргазм — у 13 % пациентов.

Заключение. ОФ восстановилась у большей половины пациентов к концу 1-го года наблюдения. Более молодой возраст (до 60 лет), сохранная пред- и послеоперационная эректильная функция, применение нервосберегающей техники положительно влияли на восстановление ОФ. Требуется дальнейшее исследование для определения статистически более достоверных факторов восстановления ОФ после РПЭ, вариантов профилактики ее патологии.

Ключевые слова: оргазмическая функция, радикальная простатэктомия, рак предстательной железы, половая жизнь

Для цитирования: Велиев Р.А., Велиев Е.И., Соколов Е.А. Прогностические факторы восстановления оргазмической функции пациентов после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2021;17(1):63–70. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-63-70.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-63-70



Prognostic factors for restoring orgasmic function in patients after radical prostatectomy

R.A. Veliev¹, E.I. Veliev^{1, 2}, E.A. Sokolov^{1, 2}

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

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. Radical prostatectomy (RP) remains the gold standard in prostate cancer treatment. RP often has side effects that negatively affects quality of life. Influence on sexual life, in particular, orgasmic function (OF) of patients is one of the most actual issues that require additional research.

Objective. Analysis of OF after RP as well as OF's pathologies are presented in our study.

Materials and methods. The study includes 146 patients with safe sexual life on preoperative period, who underwent RP for prostate cancer in S.P. Botkin City Clinical Hospital. 79.5 % had robot-assisted laparoscopic prostatectomy and 20.5 % — retropubic RP. Mean age of patients was 61.1 ± 6.5 years. Erectile function was assessed by the International Index of Erectile Function (IIEF), the sum median was 25 points. Observation period was 12 months.

Results. OF recovered in 65.7 % of patients in one year after RP versus 30.1 % in erectile function recovery. Climacturia was detected in 21.9 % patients, painful orgasm in 13 % patients.

Conclusion. OF recovered in most patients till the end of the first year of observation. Younger age, safe pre- and postoperative erectile function, nerve-sparing surgery have positively affected OF recovery. Further researches needed to find statistically more relevant OF recovery predictors after RP, prevention of its pathologies.

Key words: orgasmic function, radical prostatectomy, prostate cancer, sexual life

For citation: Veliev R.A., Veliev E.I., Sokolov E.A. Prognostic factors for restoring orgasmic function in patients after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-63-70.

Введение

Лечение рака предстательной железы, в частности хирургическим путем, часто приводит к изменениям в качестве мочеиспускания, сексуальной сфере, а также в состоянии колоректальной системы, что, как правило, отражается на общем уровне качества жизни пациентов. Наиболее изученными сферами в данном вопросе являются проблема удержания мочи после оперативного лечения рака предстательной железы и изменения в половой жизни [1]. Если отрицательное влияние радикальной простатэктомии (РПЭ) на эректильную функцию (ЭФ) раскрыто рядом исследователей, то по изменениям в оргазмической функции (ОФ) в научной литературе материала сравнительно немного.

Оргазмическая функция (оргазм) — наименее известная фаза цикла сексуального ответа, описывается как особое событие на уровне коры головного мозга, ощущается человеком феноменологически и эмоционально [2]. Оргазм воспринимается как ощущение сокращения скелетной мускулатуры с последующим выбросом спермы в фазу эякуляции, что, в свою очередь, задействует симпатическую, парасимпатическую и соматическую нервные системы посредством активации тазового сплетения, срамного нерва, а также гипогастриального нерва [3]. Сексуальная жизнь и, в частности, оргазм — важные параметры высокого качества жизни у большинства мужского населения, в том числе и более старшей возрастной группы. Сохранная половая жизнь играет колоссальную роль в удовлетворенности супружеской жизнью, общей удовлетворенности человека, а также в общей эмоциональной стабильности человека. Так, по данным L. Schover и соавт., ухудшение качества сексуальной жизни являлось наиболее частой причиной болезнь-ассоциированного стресса, общей неудовлетворенности пациентов после перенесенной РПЭ [4].

Изменения в ОФ можно разделить на 3 главные категории: 1) полное отсутствие оргазма (аноргазмия); 2) недержание мочи во время оргазма (климактурия); 3) боли во время оргазма (болезненный оргазм, или дизоргазмия). Все эти патологии состояния оргазмической функции лежат в основе ухудшения половой жизни и общего качества жизни пациентов наряду с изменениями в ЭФ после перенесенной операции [5]. Распространенность каждого из вариантов патологии разнится в представленной на сегодняшний день литературе. Так, в работе Y. Dubbelman и соавт. частота аноргазмии после перенесенной РПЭ составила 33,7 % [6]. В других работах частота аноргазмии достигает примерно тех же значений — 35–40 % [7].

Распространенность климактурии, по данным разных авторов, широко варьирует, составляя 20–93 % у пациентов, перенесших различные варианты РПЭ и сохранивших ОФ после операции [8]. Стоит отметить, что предрасполагающие факторы формирования климактурии до конца не ясны, на этот счет продолжают наблюдаться. Наконец, частота манифестации дизоргазмии после РПЭ также различается, по данным разных авторов, и составляет 3–18 % [2]. Патогенез болезненного оргазма достоверно неизвестен, однако наиболее распространенное мнение заключается в болезненном спазме уретровезикального анастомоза и, соответственно, в проявлении болевого синдрома во время оргазма [9].

Цель исследования — анализ состояния ОФ пациентов через 1 год после перенесенной РПЭ, прогностических факторов ее сохранения, а также распространенности 2 основных патологий ОФ в группе наших пациентов — климактурии и болезненного оргазма.

Материалы и методы

В исследование были включены 146 пациентов с сохранной сексуальной функцией до операции, перенесших робот-ассистированную РПЭ или открытую РПЭ в урологическом отделении Городской клинической больницы им. С.П. Боткина в период с 2017 по 2019 г. (см. таблицу). Робот-ассистированная РПЭ была выполнена 116 (79,5 %), позадилоная (открытая) — 30 (20,5 %) пациентам. Двусторонняя нервосберегающая техника (НСТ) проведена 26 (17,8 %), односторонняя — 52 (35,6 %) пациентам, тогда как 68 (46,6 %) пациентам она не выполнялась вовсе. Расширенная тазовая лимфаденэктомия была применена у 50 (34,2 %) пациентов.

Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 6,5$ года. Состояние ЭФ до и после операции оценивали по ответам на вопросы эректильного домена Международной шкалы (индекса) степени выраженности эректильной функции (МИЭФ-ЭФ; вопросы № 1–5, 15). Медиана суммы баллов по МИЭФ-ЭФ до операции составила 25 (интерквартильный размах 23,8–29). Состояние ОФ оценивали по бинарной системе — да/нет (есть оргазм/нет оргазма). Время наблюдения после РПЭ составило 12 мес, контрольные точки опроса — 3, 6, 9 и 12 мес.

Сравнивали предоперационные характеристики пациентов и послеоперационные результаты лечения 2 групп (t-тест Стьюдента, тест Манна–Уитни, χ^2 -тест). Восстановление ЭФ и ОФ оценивали по методу Каплана–Майера и сравнивали их с помощью *log-rank*-теста. Регрессионные модели Кокса использовали

Характеристики пациентов

Patient characteristics

Характеристика Characteristic	Есть оргазмическая функция ($n = 93$) Orgasmic function is present ($n = 93$)	Нет оргазмической функции ($n = 53$) Orgasmic function is absent ($n = 53$)	p
Средний возраст, лет Mean age, years	59,7 ± 1,08	63,7 ± 4,01	0,0003
Средний индекс массы тела (ИКР), кг/м ² Mean body mass index (IQR), kg/m ²	27,2 (25,2–28,9)	26,2 (24,7–29,2)	0,5
Группа риска, n : Risk group, n : низкий low risk промежуточный intermediate risk высокий high risk	30 35 28	9 10 34	0,0003
Средняя сумма баллов по МИЭФ-ЭФ (ИКР) Mean IIEF-EF score (IQR)	27 (24–29)	25 (22–27)	0,003
Доступ радикальной простатэктомии, n : Approach used for radical prostatectomy, n : робот-ассистированный robot-assisted открытый open	80 13	36 17	0,01
Нервосберегающая техника, n : Nerve-sparing technique, n : двусторонняя bilateral односторонняя unilateral нет none	24 43 26	2 9 42	<0,0001

Примечание. ИКР – интерквартильный размах; МИЭФ-ЭФ – эректильный домен Международной шкалы (индекса) степени выраженности эректильной функции.

Note. IQR – interquartile range; IIEF-EF – International Index of Erectile Function – Erectile Function.

при однофакторном и многофакторном анализе прогностических факторов восстановления ОФ, возникновения климактерии, болезненного оргазма после РПЭ. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для статистической обработки информации использовали программное обеспечение WizardMac (Evan Miller, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США).

Результаты

К концу 1 года наблюдения среди пациентов, включенных в исследование, ОФ восстановилась у 65,7 %

больных. Стоит отметить, что восстановление ЭФ после РПЭ происходило медленнее и с заметно меньшей долей вероятности – 30,1 % ($p < 0,001$) (рис. 1).

При корреляционном анализе выявлена прямая пропорциональная взаимосвязь между восстановлением ОФ и более молодым возрастом пациентов на момент операции ($p < 0,05$). При сравнении 2 возрастных групп пациентов (младше 60 лет и старше 60 лет) выявлена более высокая вероятность восстановления ОФ к концу 1 года наблюдения в группе больных младше 60 лет. Так, в группе пациентов младше 60 лет ОФ восстанавливалась с вероятностью

75,4 % против 57,1 % в группе пациентов старше 60 лет ($p = 0,008$) (рис. 2).

При оценке влияния состояния ЭФ до операции на восстановление ОФ выявлена отрицательная корреляция эректильной дисфункции той или иной степени с качеством ОФ после операции. Так, у пациентов с сохраненной дооперационной ЭФ вероятность восстановления ОФ составила 76,4 %. Однако стоит отметить, что даже при наличии эректильной дисфункции ОФ восстанавливалась в большей половине случаев (55,4 %; $p = 0,003$) (рис. 3).

Восстановление ОФ в зависимости от индекса массы тела, объема предстательной железы между группами статистически не различалось.

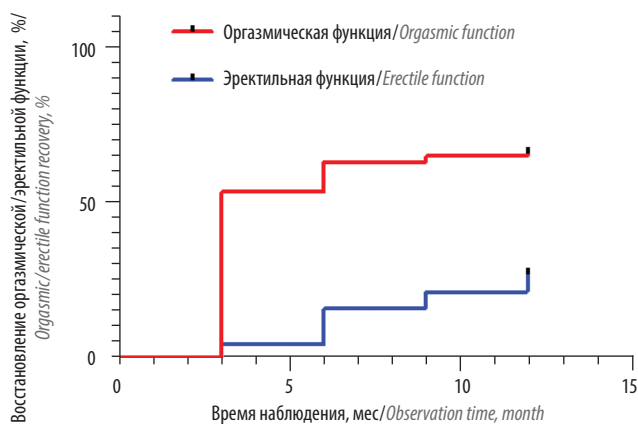


Рис. 1. Восстановление оргазмической и эректильной функций после радикальной простатэктомии во времени

Fig. 1. Orgasmic function and erectile function recovery after radical prostatectomy

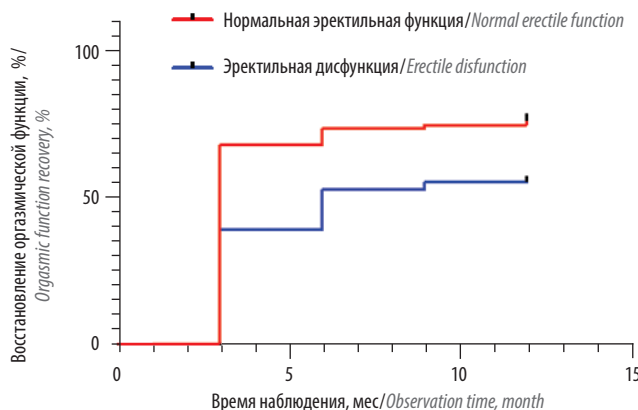


Рис. 3. Зависимость восстановления оргазмической функции после радикальной простатэктомии от состояния дооперационной эректильной функции

Fig. 3. Orgasmic function recovery and pre-surgery erectile function condition correlation

Вид хирургического доступа достоверно не влиял на вероятность восстановления ОФ после РПЭ. Так, после робот-ассистированной РПЭ ОФ восстанавливалась с вероятностью 66,4 % против 46,7 % в группе пациентов после позадилоной РПЭ ($p = 0,06$) (рис. 4).

Применение НСТ во время выполнения РПЭ также статистически значимо влияло на восстановление ОФ после операции. ОФ восстановилась к концу 1 года наблюдения у 92,3 % пациентов после РПЭ с двусторонней НСТ, у 86,5 % больных после односторонней НСТ и в 39,7 % случаев после РПЭ без сохранения сосудисто-нервных пучков ($p < 0,0001$). Стоит отметить, что статистически достоверной разницы в восстановлении оргазма после РПЭ между группами

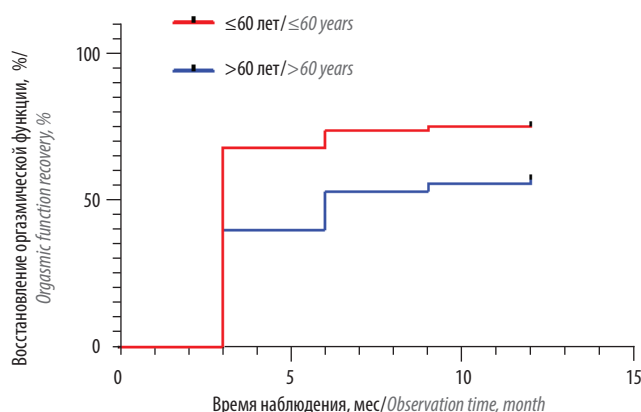


Рис. 2. Зависимость восстановления оргазмической функции после радикальной простатэктомии от возрастной группы

Fig. 2. Orgasmic function recovery and age correlation



Рис. 4. Зависимость восстановления оргазмической функции после радикальной простатэктомии от вида хирургического доступа

Fig. 4. Orgasmic function recovery and surgical approach correlation

пациентов с двусторонней и односторонней НСТ не наблюдалось (рис. 5).

Состояние ЭФ и после перенесенной РПЭ оказывало статистически значимое влияние на состояние ОФ. Восстановление ЭФ отмечали при сумме баллов по шкале МИЭФ-ЭФ 20 и более. Именно данное значение положительно коррелировало с высоким баллом при ответе на вопрос № 8 из анкеты МИЭФ (оценка удовлетворенности половой жизнью). В группе пациентов с восстановившейся ЭФ после РПЭ ОФ восстанавливалась у 100 %, при этом даже у пациентов с послеоперационной эректильной дисфункцией ОФ восстанавливалась в половине случаев (50 %; $p < 0,0001$) (рис. 6).

При однофакторном анализе предоперационных характеристик пациентов в качестве прогностических факторов восстановления ОФ после РПЭ выступили более молодой возраст на момент хирургического вмешательства (отношение рисков (ОР) 0,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,53; $p < 0,001$), а также более сохранная ЭФ по шкале МИЭФ-ЭФ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,26–0,86; $p = 0,05$). Индекс массы тела, объем предстательной железы влияния на восстановление ОФ не оказали. При многофакторном анализе лишь более молодой возраст оказывал статистически значимое влияние на восстановление ОФ после РПЭ (ОР 0,32; 95 % ДИ 0,16–0,61; $p < 0,001$). Применение НСТ оказалось прогностическим фактором восстановления ОФ после РПЭ как при однофакторном, так и при многофакторном анализе операционных параметров ($p < 0,001$).

Картина климактерии наблюдалась у 32 (21,9 %) пациентов с восстановленной ОФ через 3 мес наблюдения

после РПЭ, тогда как к концу 1 года 11 (34,4 %) мужчин уже не предъявляли жалобы на подтекание мочи во время оргазма (рис. 7).

При однофакторном и многофакторном анализе предоперационных характеристик пациентов прогностические факторы развития климактерии после РПЭ не выявлены. Вид хирургического доступа, применение НСТ на развитие климактерии также статистически достоверно не влияли. Стоит отметить, что послеоперационное недержание мочи не коррелировало с оргазм-ассоциированным недержанием мочи после РПЭ. Так, пациенты с климактерией могли полностью удерживать мочу и, наоборот, пациенты со стрессовым недержанием мочи не предъявляли жалобы на климактерию.

Картина болезненного оргазма наблюдалась у 19 (13 %) пациентов на первой контрольной точке наблюдения (3 мес). К концу 1 года наблюдения вероятность восстановления от дизоргазмии составляла 26,3 % (рис. 8).

При однофакторном анализе параметров пациентов прогностическими факторами формирования дизоргазмии после операции явились более молодой возраст пациента (ОР 0,26; 95 % ДИ 0,1–0,7; $p = 0,008$), а также меньший объем предстательной железы (ОР 0,18; 95 % ДИ 0,06–0,57; $p = 0,003$). Те же факторы коррелировали с риском манифестации дизоргазмии после РПЭ и при многофакторном анализе Кокса: более молодой возраст пациентов (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,11–0,85; $p = 0,02$), меньший объем предстательной железы (ОР 0,23; 95 % ДИ 0,07–0,73; $p = 0,01$). Параметры операции (вид хирургического доступа, применение НСТ) статистически достоверное влияние на формирование дизоргазмии не оказали.

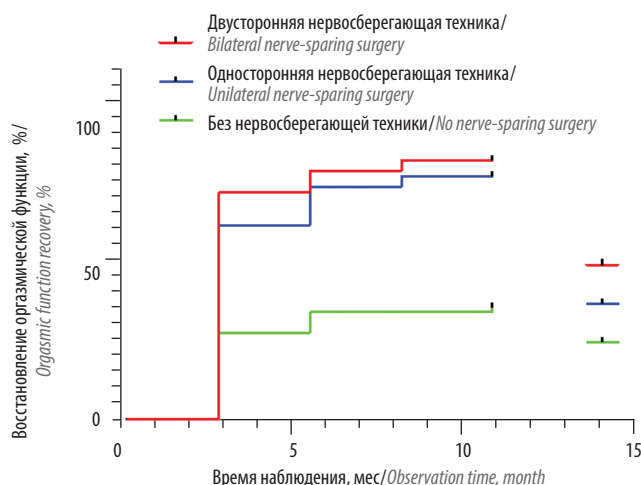


Рис. 5. Зависимость восстановления оргазмической функции после радикальной простатэктомии от применения нервосберегающей техники
Fig. 5. Orgasmic function recovery and nerve-sparing surgery correlation



Рис. 6. Зависимость восстановления оргазмической функции после радикальной простатэктомии от состояния послеоперационной эректильной функции
Fig. 6. Orgasmic function recovery and post-surgery erectile function condition correlation

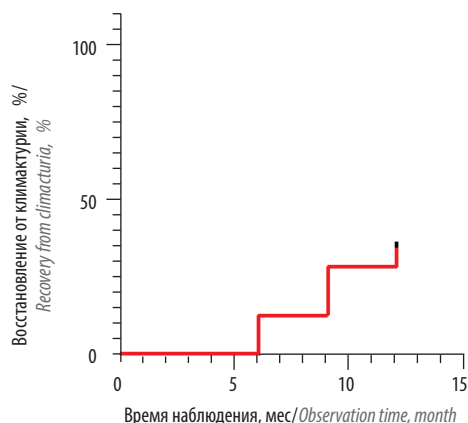


Рис. 7. Восстановление от климактерии после радикальной простатэктомии

Fig. 7. Recovery from climacturia after radical prostatectomy

Обсуждение

Согласно полученным в нашем исследовании результатам ОФ восстановилась у большей половины всех пациентов вне зависимости от клинических и операционных характеристик. Частота восстановления ОФ, по данным разных авторов, сильно различается. Так, в работе N. Haney и соавт., посвященной метаанализу состояния ОФ мужчин после различных видов радикальных операций на органах малого таза, вероятность восстановления оргазма после РПЭ варьировала от 30 до 95 % [7]. В других крупных работах речь порой идет не столько о полном восстановлении оргазма, сколько о способности его достижения и качестве его восстановления. В одной из крупных работ M. Østby-Deglum и соавт., включившей 609 пациентов, 27 % больных сообщили о хорошей способности достигать оргазм, тогда как 73 % больных — о слабой способности [10]. При этом пациенты с аноргазмией как таковой не описаны. В данном исследовании выявлены прогностические факторы неудовлетворительного восстановления ОФ после РПЭ при многофакторном анализе параметров пациентов, к ним отнесены старший возраст пациентов на момент операции, наличие эректильной дисфункции на дооперационном этапе, а также низкий уровень качества жизни, ассоциированный с состоянием здоровья (по шкале SF-12). В работе K. Di и соавт. к прогностическим факторам восстановления ОФ после РПЭ были отнесены более молодой возраст пациентов, применение НСТ во время операции (двусторонняя, односторонняя, модифицированная), состояние ЭФ [11]. При этом отмечена отрицательная корреляция состояния ОФ с наличием симптомов со стороны нижних мочевых путей, а также с послеоперационным недержанием мочи. Хирургический доступ также статистически достоверно не влиял на общее

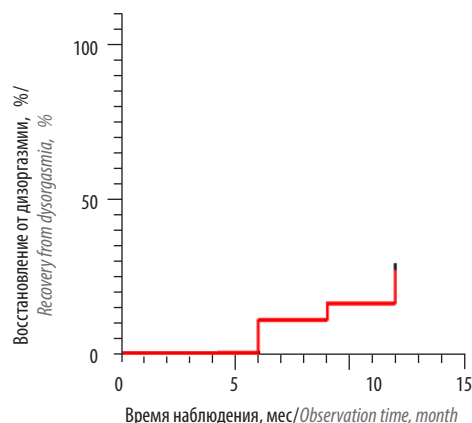


Рис. 8. Восстановление от дизоргазмии после радикальной простатэктомии

Fig. 8. Recovery from dysorgasmia after radical prostatectomy

восстановление ОФ, однако при длительном наблюдении имел преимущество в скорости восстановления оргазма перед таковой у пациентов после открытой РПЭ.

При оценке полученных в нашем исследовании результатов климактерия была выявлена у 23 % пациентов на первой контрольной точке (3 мес), однако статистически достоверные факторы ее формирования после РПЭ не определены. Отсутствие полного понимания патогенеза, а также предикторов климактерии находит отражение и в крупных зарубежных работах. В исследовании P. Carogrosso и соавт. распространенность климактерии после РПЭ составила 29,5 %, при этом достоверной разницы в частоте ее возникновения при сравнении видов хирургического доступа не выявлено (26,6 % после робот-ассистированной РПЭ и 32,2 % после открытой РПЭ). Однако авторы заявляют о робот-ассистированной РПЭ как о факторе более скорого восстановления от климактерии и объясняют это более прецизионными движениями во время операции, возможностью более деликатного сохранения структур малого таза [9]. В последнее время авторы все чаще уделяют внимание функциональной длине уретры как прогностическому фактору развития климактерии после РПЭ [12]. На основании данных уродинамических исследований, магнитно-резонансной томографии органов малого таза изначально более короткая длина мембранозного отдела уретры, а также меньшее сохранение ее длины во время РПЭ способствуют развитию клинической картины оргазм-ассоциированного подтекания мочи после операции [13].

Болезненный оргазм наряду с климактерией оказывает выраженное отрицательное влияние на супружеские отношения пациентов, общее качество жизни.

По данным нашей работы, вероятность манифестации дизоргазмии после РПЭ составила 13 %, а к прогностическим факторам ее развития были отнесены более молодой возраст пациентов, а также меньший объем предстательной железы. Влияние более молодого возраста на возникновение дизоргазмии нашло отражение и в работе А. Могорович и соавт., в которой о болезненном оргазме сообщили 22 % пациентов младше 60 лет и 15 % пациентов более старшей возрастной группы ($p = 0,019$) [14]. Меньший объем предстательной железы в качестве прогностического фактора возникновения дизоргазмии в литературе не описан. Вероятно, возникновение болезненного оргазма в данной ситуации можно объяснить выраженными изменениями в шейке мочевого пузыря, анатомическими особенностями уретровезикального анастомоза и, как следствие, более выраженным спазмом в зоне анастомоза и болевыми ощущениями.

Заключение

В нашем исследовании выявлена высокая вероятность восстановления ОФ после перенесенной РПЭ, превысившая 65 %. К прогностическим факторам быстрого и качественного восстановления ОФ отнесены более молодой возраст пациентов на момент оперативного лечения, более сохранная ЭФ на дооперационном этапе, применение НСТ во время РПЭ. Индекс массы тела, объем предстательной железы, вид хирургического доступа на восстановление ОФ достоверно не влияли. Частота возникновения климактурии и дизоргазмии после РПЭ составила 21,9 и 13 % соответственно. Отмечено снижение частоты патологий с течением времени. Рекомендовано дальнейшее наблюдение, а также продолжить набор пациентов для выявления статистически более достоверных факторов восстановления ОФ, определения прогностических факторов возникновения патологий оргазма и вариантов их профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Capogrosso P., Ventimiglia E., Cazzaniga W. et al. Orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *World J Mens Health* 2017;35(1):1–13. DOI: 10.5534/wjmh.2017.35.1.1.
2. Велiev P.A., Велiev E.I., Соколов E.A. Влияние радикальной простатэктомии на состояние оргазмической функции. *Урология* 2019;(4):112–5. [Veliev R.A., Veliev E.I., Sokolov E.A. Influence of radical prostatectomy on orgasmic function. *Urologiya = Urologiia* 2019;(4):112–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.4.112-115.
3. Salonia A., Burnett A., Graefen M. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62(2):273–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.07.
4. Schover L., Fouladi R., Warneke C. et al. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(8):1773–85. DOI: 10.1002/cncr.10848.
5. Guercio C., Mehta A. Predictors of patient and partner satisfaction following radical prostatectomy. *Sex Med Rev* 2018;6(2):295–301. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.08.005.
6. Dubbelman Y., Wildhagen M., Schröder F. et al. Orgasmic dysfunction after open radical prostatectomy: clinical correlates and prognostic factors. *J Sex Med* 2010;7:1216–23. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01567.x.
7. Haney N., Alzweri L., Hellstrom W. Male orgasmic dysfunction post-radical pelvic surgery. *Sex Med Rev* 2018;6(3):429–37. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.12.003.
8. Clavell-Hernandez J., Martin C., Wang R. Orgasmic dysfunction following radical prostatectomy: review of current literature. *Sex Med Rev* 2018;6:124–34. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.09.003.
9. Capogrosso P., Ventimiglia E., Serino A. et al. Orgasmic dysfunction after robot-assisted versus open radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;70(2):223–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.046.
10. Østby-Deglum M., Axcróna K., Brennhovd B., Dahl A.A. Ability to reach orgasm in patients with prostate cancer treated with robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2016;92:38–43. DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.066.
11. Du K., Zhang C., Presson A. et al. Orgasmic function after radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):407–13. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.118.
12. Mungovan S., Sandhu J., Akin O. et al. Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017;71(3):368–78. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.023.
13. Jimbo M., Alom M., Pfeifer Z. et al. Prevalence and predictors of climacturia and associated patient/partner bother in patients with history of definitive therapy for prostate cancer. *J Sex Med* 2020;17(6):1126–32. DOI: 10.1016/j.sxm.2020.02.016.
14. Mogorovich A., Nilsson A., Tyrizis S. et al. Radical prostatectomy, sparing of the seminal vesicles, and painful orgasm. *J Sex Med* 2013;10(5):1417–23. DOI: 10.1111/jsm.12086.

Вклад авторов

P.A. Велiev: сбор и обработка данных, написание текста (40 %);
E.I. Велiev: разработка концепции и дизайна исследования (30 %);
E.A. Соколов: статистическая обработка данных (30 %).

Authors' contributions

R.A. Veliev: collection and processing of data, article writing (40 %);
E.I. Veliev: article concept and design (30 %);
E.A. Sokolov: statistical analysis of data (30 %).

ORCID авторов / ORCID of authorsР.А. Велиев / R.A. Veliev: <https://orcid.org/0000-0001-9811-4628>Е.И. Велиев / E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>**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 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол № 9 от 25.09.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 9 dated 25.09.2020.

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

Статья поступила: 05.11.2020. Принята к публикации: 30.03.2021.

Article submitted: 05.11.2020. Accepted for publication: 30.03.2021.

PRIAPOS trial: новая концепция патогенеза постбрахитерапевтической эректильной дисфункции

Р.В. Новиков^{1, 2}, О.И. Пономарева¹, С.Н. Новиков¹

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

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

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

Цель исследования — изучить анатомо-топографические взаимоотношения предстательной железы (ПЖ) и сосудистых структур, ответственных за эрекцию, для обоснования новой концепции патогенеза эректильной дисфункции после брахитерапии рака ПЖ (РПЖ).

Материалы и методы. В исследование были включены 66 пациентов с верифицированным РПЖ или подозрением на его наличие. Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография с напряжением магнитного поля 1,5 Тл в соответствии с утвержденным протоколом (гибридный метод визуализации внутренних половых артерий (ВПА)); 16 больным одновременно проведена компьютерная томография на топометрическом томографе. Полученные изображения подвергали анализу с помощью планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США), позволяющей получить трехмерные модели ПЖ, костей таза и интересующих критических структур: ВПА, ножек кавернозных тел и луковицы полового члена.

Результаты. Средний объем ПЖ в наблюдаемой выборке составил $44,9 \pm 18,7$ (14,4–98) см³. Ширина луковицы полового члена — $1,83 \pm 0,38$ (1,1–2,93) см. С учетом особенностей техники имплантации источника при брахитерапии повреждение луковицы полового члена может наблюдаться менее чем у пятой части пациентов — в 18,5 % случаев. Анализ полученных трехмерных моделей показал, что наложение дистальной трети ВПА преимущественно передний и отчасти боковые аспекты ПЖ отмечено в 58 (87,9 %) из 66 наблюдений. Средний объем ПЖ в группе с отсутствием интерференции составил $25,7 \pm 3,9$ (18,2–29,9) см³, с ее наличием — $47,6 \pm 18,4$ (14,4–98,0) см³. Средняя протяженность ВПА, совпадающая с проекцией ПЖ справа и слева, фактически не различается ($p > 0,05$) и составляет около 2,5 см, а максимально удаленная точка этого совмещения находится от носительно наружного контура железы в пределах 1 см. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие сильной прямой связи объема ПЖ со всеми рассматриваемыми параметрами взаимной пространственной анатомии ПЖ и ВПА ($R = 0,63–0,71$; $p < 0,0001$).

Заключение. Анатомо-топографические взаимоотношения ПЖ и критических структур, среди которых особое значение занимает ВПА, указывают на вероятный преимущественно травматический генез эректильной дисфункции после брахитерапии РПЖ, равно как и ряда других инвазивных процедур, выполняемых промежуточным доступом (сатурационная биопсия).

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, эректильная дисфункция, луковица полового члена, внутренняя половая артерия, кавернозные тела

Для цитирования: Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н. PRIAPOS trial: новая концепция патогенеза постбрахитерапевтической эректильной дисфункции. Онкоурология 2021;17(1):71–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-71-81.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-71-81



PRIAPOS trial: new conception of pathogenesis of post-brachytherapy erectile dysfunction

R.V. Novikov^{1, 2}, O.I. Ponomareva¹, S.N. Novikov¹

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

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

Objective: to study the anatomical-topographical relationship between the prostate gland (PG) and the vascular structures responsible for erection, to justify the new concept of erectile dysfunction pathogenesis after brachytherapy of prostate cancer (PCa).

Materials and methods. The study included 66 patients with verified or suspected PCa. All patients performed magnetic resonance imaging 1.5 T in accordance with the established protocol (hybrid method of visualization of internal pudendal arteries (IPA)). 16 patients simultaneously performed computed tomography on a topometric tomography. The resulting images were analyzed using the Eclipse 4.0 (Varian Medical System, USA) system, which provides 3D models of PG, pelvic bones and critical structures of interest: IPA, cavernous crura and penile bulb.

Results. The average volume of PG was 44.9 ± 18.7 (14.4–98.0) cm³. The width of penile bulb was 1.83 ± 0.38 (1.1–2.93) cm. According to the implantation technique of in brachytherapy, the damage to penile bulb can be observed in less than a fifth of patients — 18.5 % of cases.

Analysis of the 3D models showed that the overlay of the distal third of the IPA on the predominantly anterior and, in part, lateral aspects of the PG was noted in 58 (87.9 %) of 66 observations. The average value of PG in a group with no interference was 25.7 ± 3.9 (18.2–29.9) cm³, with its presence – 47.6 ± 18.4 (14.4–98.0) cm³. The average length of the IPA, coinciding with the projection of the PG on the right and left is virtually no different ($p > 0.05$) and is about 2.5 cm, and the maximum remote point of this combination lies in relation to the outer contour of the gland within 1 cm. The correlation analysis showed a strong direct correlation between the volume of PG with all the parameters of mutual spatial anatomy of the prostate and IPA ($R = 0.63–0.71$; $p < 0.0001$).

Conclusion. The anatomical-topographical relationship between PG and critical structures, among which the IPA plays a special role, points to the likely predominantly traumatic genesis of erectile dysfunction after PCa brachytherapy, as well as a number of other invasive procedures performed by perineal access (saturation biopsy).

Key words: prostate cancer, brachytherapy, erectile dysfunction, penile bulb, internal pudendal artery, cavernous bodies

For citation: Novikov R.V., Ponomareva O.I., Novikov S.N. PRIAPOS trial: new conception of pathogenesis of post-brachytherapy erectile dysfunction. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):71–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-71-81.

Введение

Критическое снижение потенции, наблюдаемое в период от 3 до 5 лет после лучевой терапии приблизительно в 50 % случаев, существенно ухудшает качество жизни пациентов [1]. В отличие от радикальной простатэктомии истинные причины снижения статуса эректильной функции (ЭФ) после лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) до сих пор окончательно не выяснены.

В настоящее время рассматривают 3 основных патогенетических механизма постлучевой эректильной дисфункции (ЭД): перфузионные нарушения, обусловленные повреждением кровоснабжающих кавернозные тела артериальных сосудов; диссинергия биомеханики эректильной (кавернозной) ткани, вызванная сокращением числа гладкомышечных элементов трабекул и снижением эластичности белочной оболочки; снижение проводимости нервных импульсов в автономных волокнах кавернозных нервов (простатического нервного сплетения) [2].

В случае с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), при которой фактически отсутствует какая-либо механическая инвазия, снижение статуса ЭФ можно рассматривать исключительно как радиационно-индуцированный процесс [3]. Результаты целого ряда исследований, в том числе рандомизированных, дают основание полагать, что основная роль в развитии радиационно-индуцированной ЭД (РИЭД) принадлежит лучевым повреждениям различных сосудистых структур. На практике это привело к разработке технологии «сосудосохраняющей» ДЛТ, продемонстрировавшей превосходные предварительные результаты [4].

Начиная с начала 2000-х годов интенсифицирована работа по изучению патогенеза ЭД после брахитерапии РПЖ. Научный поиск в основном осуществлялся в рамках представлений о критической значимости величины радиационной нагрузки на органы и структуры, ответственные за эрекцию. Однако накопленные данные свидетельствуют об отсутствии четкого понимания истинных причин снижения статуса ЭФ

после внутритканевой лучевой терапии. Попытки оптимизации описанной ранее методики «сосудосохраняющей» ДЛТ [5] позволили нам сформулировать альтернативный взгляд на патогенез ЭД после брахитерапии РПЖ.

Цель исследования — оценка анатомо-топографических взаимоотношений предстательной железы (ПЖ) и сосудистых структур, ответственных за эрекцию, для обоснования новой концепции патогенеза ЭД после брахитерапии РПЖ.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках проводимого на базе НМИЦ им. Н.Н. Петрова рандомизированного одноцентрового исследования II фазы по сравнению эффективности, безопасности и влияния на статус ЭФ «сосудосохраняющей» стереотаксической лучевой терапии РПЖ и брахитерапии источником высокой мощности — Prostate Radiotherapy Insures Adequate Potency and Oncological Survival (PRIAPOS trial).

Анализу подвергнуты материалы 66 пациентов с верифицированным РПЖ ($n = 37$) или с подозрением на его наличие ($n = 29$). Во всех случаях выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на томографе Magnetom Aera 24 CH (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Полученные изображения импортировали в компьютерную планирующую систему Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США). Посредством имеющихся программных инструментов выполняли оконтуривание ПЖ, внутренних половых артерий (ВПА), ножек кавернозных тел (НКТ) и луковицы полового члена (ЛПЧ). Алгоритм интерполяции отдельных срезов позволял получать корректные трехмерные (3D) модели интересующих структур с оценкой их объема.

Оконтуривание ПЖ осуществляли в аксиальной плоскости сканирования (T2-взвешенных изображений (ВИ)). Определение границ НКТ проводили на корональных (фронтальных) изображениях (T2-ВИ)

и начинали с уровня среза, на котором отчетливо видно начало их дивергенции. Оконтуривание ЛПЧ начинали с этого же уровня [5].

Четкая идентификация ВПА на всем протяжении (начало — передний ствол внутренней подвздошной артерии, окончание — кавернозные тела полового члена) может быть затруднена из-за наличия пульсовой волны. В оригинальной методике, описанной P.W. McLaughlin и соавт. в 2005 г. [6] и в ряде других последующих работ, использовалась последовательность без контрастной магнитно-резонансной ангиографии — TOF (time-of-flight). Для облегчения визуализации ВПА нами разработан и применялся гибридный метод, основанный на совмещении 2 последовательностей Т-ВИ: T2-ВИ-tirm (без контрастирования) и T1-ВИ-fl3d (после контрастирования). Процесс слияния изображений реализовывался с помощью компьютерной планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США) (рис. 1). Для оконтуривания ВПА использовали маркер диаметром 5 мм независимо от уровня артерии.

У 16 пациентов помимо МРТ выполняли топометрическую компьютерную томографию (SOMATOM Definition AS, Siemens, Германия и DISCOVERY RT, General Electric, США). На основании плотностных характеристик отсканированных тканей были построены 3D-модели костей таза.

Оценка истинной взаимной топографии ПЖ и критических сосудистых структур невозможна без учета угла ротации, неизбежно возникающей при переходе пациента из позиции на спине (supine position) (магнитно-резонансное и компьютерное томографическое сканирование) в литотомическую позицию, в которой выполняется брахитерапия. Для определения его величины в группе из 15 пациентов

проведено исследование, заключающееся в последовательном компьютерном томографическом сканировании в 2 позициях: на спине и литотомической (бедро находится под углом 90° относительно деки томографа). Диаметр гантри топометрических томографов, равный 90 см, ограничивал возможность включения в эту часть исследования пациентов с ростом, превышающим 175 см. Оценку степени смещения таза при различных положениях тела осуществляли посредством измерения угла, сформированного пересечением 2 линий: линии, проходящей параллельно деке стола (1), и линии, соединяющей наиболее выступающие точки лобкового симфиза и промонториума (2) (рис. 2).

Анализ полученных пространственной анатомии 3D-моделей ПЖ и критических сосудистых структур осуществляли на основании следующих параметров:

- ширины ЛПЧ — расстояние между наиболее выступающими точками, измеренное в горизонтальной плоскости;
- протяженности артериальной интерференции (справа, слева) — длина наложения проекции ВПА на максимальный по площади срез ПЖ, измеренная в аксиальной плоскости;
- простато-артериального промежутка (справа, слева) — расстояние между наиболее выступающей точкой переднебоковой поверхности ПЖ на максимальном по площади срезе ПЖ и ВПА, измеренное в аксиальной плоскости (рис. 3).

Для статистических расчетов применяли программное обеспечение Statistica v. 12.0 (Statsoft Inc., США). Основная масса показателей не имела значимых отклонений от нормального распределения (критерий Колмогорова—Смирнова, $p < 0,05$). При не отличающихся от нормального распределения показателях указывали среднее значение (M), стандартное отклонение ($\pm$ SD)

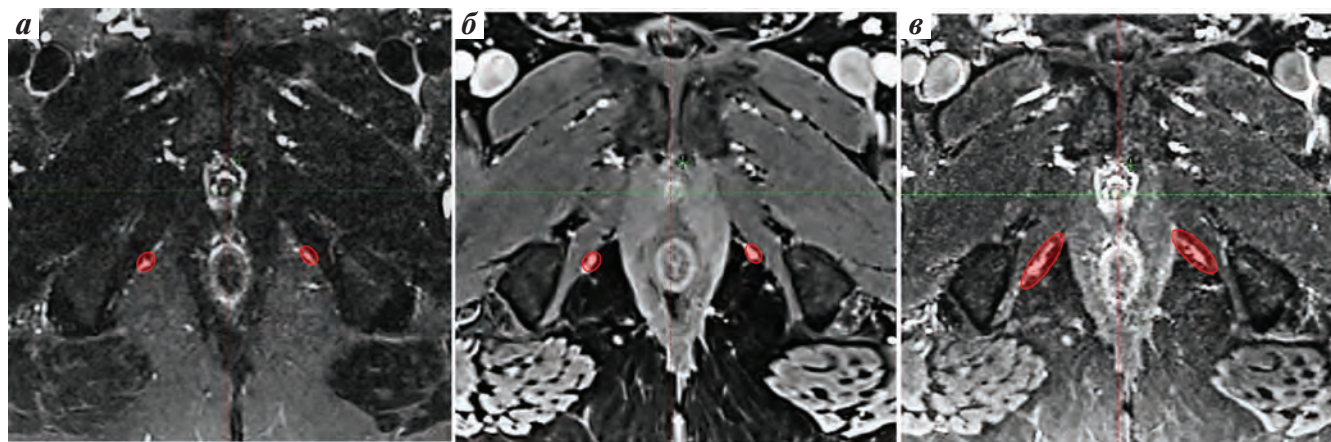


Рис. 1. Гибридный метод визуализации внутренней половой артерии. Ход артерии определен на аксиальных срезах (выделена красным маркером): а — T2-взвешенное изображение tirm (без контрастирования); б — T1-взвешенное изображение fl3d (после контрастирования); в — fusion-изображение, позволяющее идентифицировать сосуды на большем протяжении

Fig. 1. Hybrid method for the visualization of the internal pudendal artery. The course of the artery is determined on axial images (highlighted in red): а — T2-weighted TIRM image (no contrast enhancement); б — T1-weighted fl3d image (contrast-enhanced); в — fusion image showing vessels over a longer distance

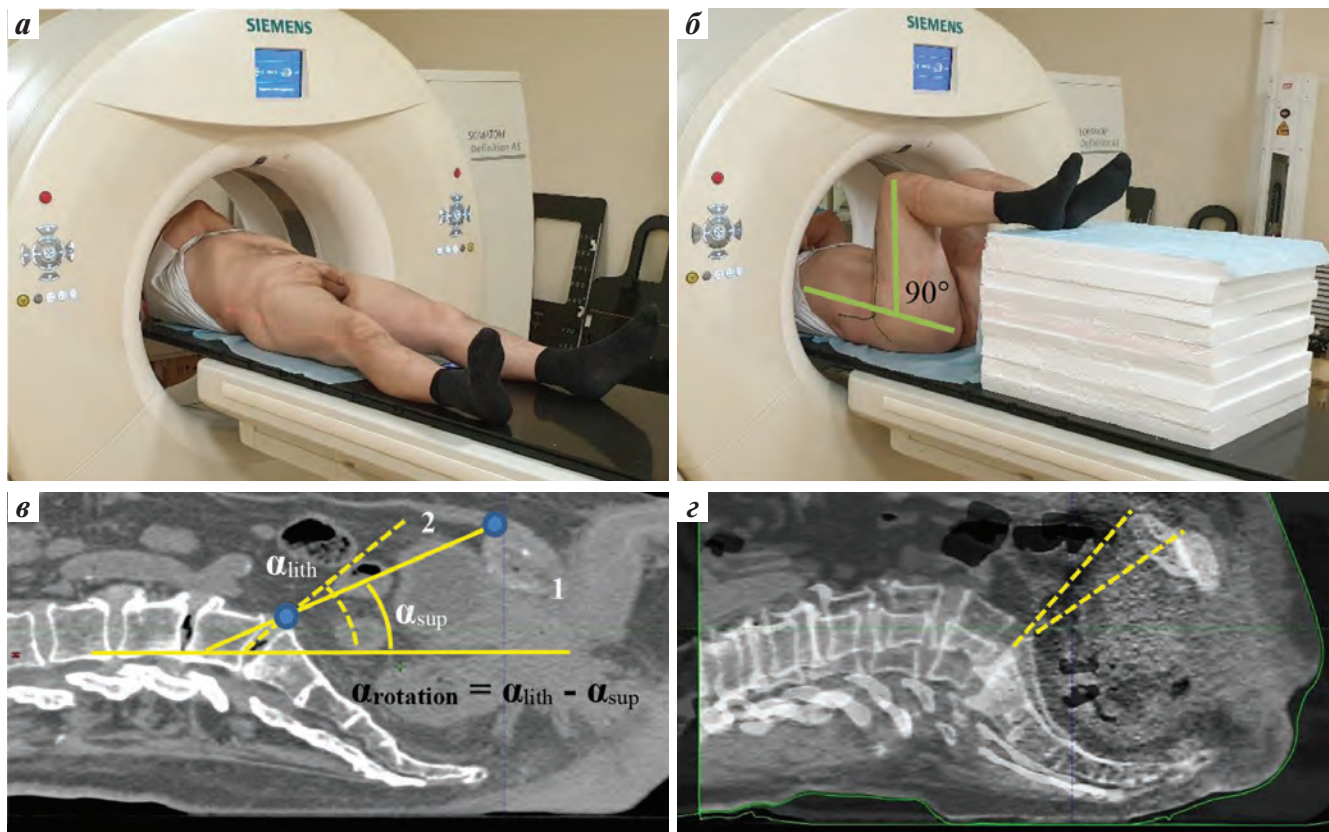


Рис. 2. Дизайн исследования по оценке влияния положения тела на взаимную топографию предстательной железы и сосудистых критических органов: а – стандартное положение на спине; б – моделирование литотомической позиции; в – формирование угла (α) для расчета степени ротации таза (1 – линия, проходящая параллельно деке стола, 2 – линия, соединяющая наиболее выступающие точки лобкового симфиза и промоториума); з – совмещение 2 изображений пациента В., полученных при последовательном компьютерном томографическом сканировании в 2 положениях

Fig. 2. Design of the study evaluating the effect of body position on the mutual topography of the prostate gland and critical vascular organs: а – standard position on the back; б – modeling of the lithotomy position; в – formation of the angle (α) for calculating the degree of pelvic rotation (1 – line running parallel to the table deck, 2 – line connecting the most prominent points of the pubic symphysis and promontory); з – combination of 2 images of patient B. obtained by sequential computed tomography scanning in 2 positions

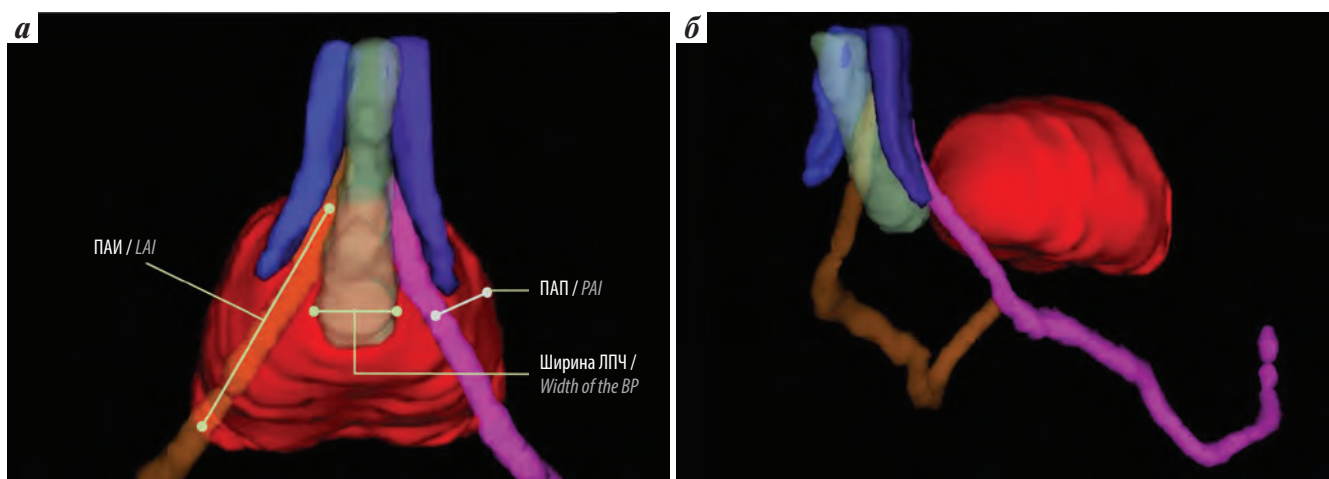


Рис. 3. Трехмерные модели предстательной железы, луковицы полового члена (ЛПЧ), ножек кавернозных тел и внутренних половых артерий: а – оцениваемые пространственные параметры; б – вид исследуемых структур сбоку под углом 30°. ПАИ – протяженность артериальной интерференции; ПАП – простато-артериальный промежуток

Fig. 3. Three-dimensional models of the prostate gland, bulb of the penis (BP), proximal parts of the cavernous bodies, and internal pudendal arteries: а – estimated spatial parameters; б – lateral view of the structures studied at an angle of 30°. LAI – length of arterial interference; PAI – prostate-arterial interval

и минимальное—максимальное значение. Взаимосвязь исследуемых объективных показателей и результатов проводимых исследований определяли на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена R).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 6,9$ (47–78) года. Средний объем ПЖ в наблюдаемой выборке — $44,9 \pm 18,7$ (14,4–98,0) см^3 . Распределение пациентов в зависимости от этого показателя выглядело следующим образом: объем ПЖ до 30 см^3 — 13 (19,7 %), $30,1$ – 50 см^3 — 33 (50,0 %) и $>50 \text{ см}^3$ — 20 (30,3 %) мужчин.

Показатели α_{sup} и α_{lith} составили $33,6 \pm 1,9$ (29–35)° и $44,5 \pm 2,6$ (40–50)° соответственно. Таким образом, угол ротации (α_{rotation}) равнялся $11,2 \pm 1,8$ (8–15)°. Усредненное значение α_{rotation} , равное 11°, использовалось при оценке пространственной топографии ВПА и ПЖ. Важно отметить, что полученные и описанные далее результаты характеризуют взаимоотношения интересующих нас структур лишь относительно, так как они не учитывают смещение и деформацию железы, обусловленные введением в прямую кишку трансректального ультразвукового датчика.

Предложенный гибридный метод позволил четко визуализировать ВПА у всех 66 пациентов. Идентификация границ ВПА в пределах канала Alcock не вызывает затруднений на любой из последовательностей МРТ (T2-ВИ-tirm, T1-ВИ-fl3d), так как ход сосуда совпадает с границей 2 различных по контрастности структур: внутренней запирающей мышцы и клетчатки, заполняющей ишиоректальную ямку (см. рис. 1). В рамках нашего исследования наибольшее внимание уделялось анатомо-топографическим характеристикам дистальной части ВПА. После отхождения промежностной ветви

ВПА носит название артерии полового члена. Она фактически проходит в горизонтальной плоскости через мышечно-фасциальные структуры, формирующие мочеполовую диафрагму, что затрудняет ее визуализацию на аксиальных сканах. Точному определению топографии сосудов на этом уровне помогает совмещение 2 изображений.

Несмотря на то что непосредственная роль губчатого тела, включая его дистальную часть — ЛПЧ, в процессе достижения эрекции неочевидна, нами проведен анализ вероятности повреждения этой структуры в ходе имплантации игл-интрататов. Средний объем ЛПЧ составил $7,1 \pm 2,7$ (2,7–17,9) см^3 . Изучение вариантной анатомии полученных 3D-моделей ЛПЧ показало, что чаще наибольшим размером является ширина структуры, и только у 16 (24,2 %) пациентов в качестве наибольшего был определен вертикальный размер (рис. 4).

Среднее значение ширины ЛПЧ составило $1,83 \pm 0,38$ (1,1–2,93) см. У всех 16 пациентов с максимальным вертикальным размером ширина ЛПЧ была менее 2 см. Расчеты продемонстрировали вполне логичную корреляцию этого показателя с объемом ЛПЧ ($p < 0,000$). Распределение больных на группы в зависимости от значений объема и ширины ЛПЧ представлено в табл. 1.

Катетеризацию мочевого пузыря при брахитерапии чаще осуществляли катетером Фолея 14–16 Fr (диаметр 4,7–5,3 мм соответственно), что определяет диаметр используемого при оконтуривании уретры маркера — 10 мм. Для обеспечения градиента снижения дозы и минимизации рисков механического повреждения уретры в ходе имплантации планирующая система автоматически блокирует возможность установки игл в непосредственной близости от визуализируемого мочеиспускательного канала. С учетом стандартного для брахитерапевтических

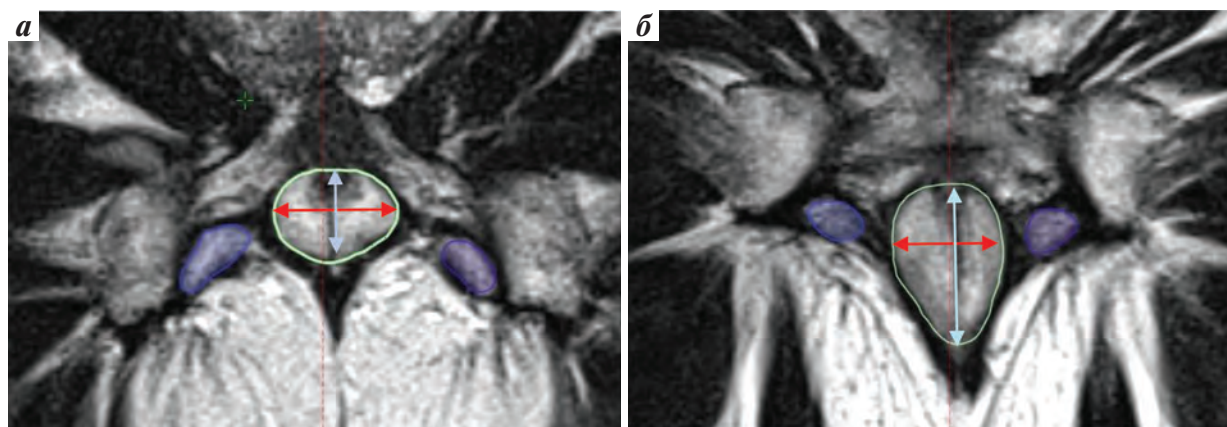


Рис. 4. Вариантная анатомия луковицы полового члена (T2-взвешенное изображение, корональный скан): а — с наибольшим горизонтальным размером (указатель красного цвета); б — с наибольшим вертикальным размером (указатель голубого цвета). Синим и фиолетовым цветами обозначены границы ножек кавернозных тел на уровне сканирования

Fig. 4. Variants of anatomical structure of the bulb of the penis (coronal T2-weighted image): а — with the largest horizontal size (red pointer); б — with the largest vertical size (blue pointer). Blue and purple indicate the boundaries of the proximal parts of the cavernous bodies at the level of scanning

Таблица 1. Распределение пациентов на группы в зависимости от объема и ширины луковицы полового члена ($n = 66$)**Table 1.** Patient distribution by the volume and width of the bulb of the penis ($n = 66$)

Показатель Parameter	n	%
Объем луковицы полового члена, см ³ : Volume of the bulb of the penis, cm ³ :		
≤5,0	15	22,7
5,1–10,0	42	63,7
10,1–15,0	8	12,1
≥15,1	1	1,5
Ширина луковицы полового члена, см: Width of the bulb of the penis, cm:		
≤1,5	16	24,2
1,51–2,0	36	54,6
2,1–2,5	12	18,2
≥2,6	2	3,0

решеток расстояния между соседними позициями, также равного 5 мм, становится очевидным, что зона безопасности, включающая уретру, минимально составляет 2 см. Таким образом, полученные нами данные (см. табл. 1) свидетельствуют о том, что краевое повреждение ЛПЧ может наблюдаться менее чем у пятой части пациентов – в 18,5 % случаев.

Нами сформулировано предположение, что основная роль в патогенезе постбрахитерапевтической ЭД принадлежит повреждению ВПА в ходе этапа имплантации источника. Подобное предположение стало возможным после изучения 3D-моделей оконтуренных структур, результаты которого показали значительное по числу случаев наложение проекций ВПА в дистальной ее трети на преимущественно передний и отчасти боковые аспекты ПЖ – в 58 (87,9 %) из 66 наблюдений. Отсутствие взаимного наложения контуров ВПА на проекцию наибольшего размера ПЖ в аксиальной плоскости сканирования выявлено в 12,1 % случаев. Результаты расчетов основных параметров этой интерференции представлены в табл. 2.

Таким образом, приблизительно у 90 % пациентов имеются риски повреждения ВПА в ходе выполнения инвазивных процедур промежностным доступом.

Средняя протяженность ВПА, совпадающая с проекцией ПЖ, справа и слева фактически не различается ($p > 0,05$) и составляет около 2,5 см, а расстояние от наиболее выступающей точки наружного контура ПЖ до срединной линии, совпадающей с ходом дистального отдела ВПА, т. е. простато-артериальный промежуток, находится в пределах 1 см.

Средний объем ПЖ в группе с отсутствием интерференции составил $25,7 \pm 3,9$ (18,2–29,9) см³, с ее наличием – $47,6 \pm 18,4$ (14,4–98,0) см³. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие сильной прямой связи объема ПЖ со всеми рассматриваемыми параметрами взаимной пространственной анатомии ($R = 0,63–0,71$; $p < 0,0001$).

Таким образом, можно выделить 2 крайних варианта взаимной топографии ПЖ и ВПА с максимальным и минимальным риском повреждения артерии при имплантации источника для брахитерапии или проведения других инвазивных процедур промежностным доступом (рис. 5). Очевидно, что эти риски возрастают с увеличением объема железы и пропорциональным увеличением числа игл-интрататов, необходимых для равномерного покрытия всего объема ПЖ.

Анализ 3D-моделей костей таза и ВПА у 16 пациентов позволил определить 3 типа пространственных взаимоотношений этих структур относительно интересующей нас плоскости, соответствующей нижней апертуре таза (рис. 6):

- 1-й тип – ВПА не перекрывается нижней ветвью лобковой кости;
- 2-й тип – ВПА частично перекрывается нижней ветвью лобковой кости в области седалищных бугров;
- 3-й тип – ВПА полностью перекрывается нижней ветвью лобковой кости.

Анализ показал, что 1-й и 2-й типы встречаются практически в равной пропорции: в 43,8 и 50,0 % случаев соответственно. С точки зрения сохранения сосудов 3-й тип топографии ВПА наиболее благоприятный и встречается достаточно редко – в 1 (6,2 %) из 16 наблюдений. Частичное перекрытие траектории ВПА (2-й тип) в области седалищных бугров не делает процесс имплантации существенно более безопасным, так

Таблица 2. Параметры взаимной пространственной анатомии предстательной железы и внутренней половой артерии (диапазон), см**Table 2.** Parameters reflecting mutual spatial anatomy of the prostate gland and the internal pudendal artery (range), cm

Показатель Parameter	Справа Right	Слева Left
Протяженность артериальной интерференции Length of arterial interference	$2,4 \pm 0,84$ (1,3–4,7)	$2,44 \pm 0,82$ (1,2–4,5)
Простато-артериальный промежуток Prostate-arterial interval	$0,74 \pm 0,33$ (0,24–1,67)	$0,78 \pm 0,34$ (0,2–1,65)

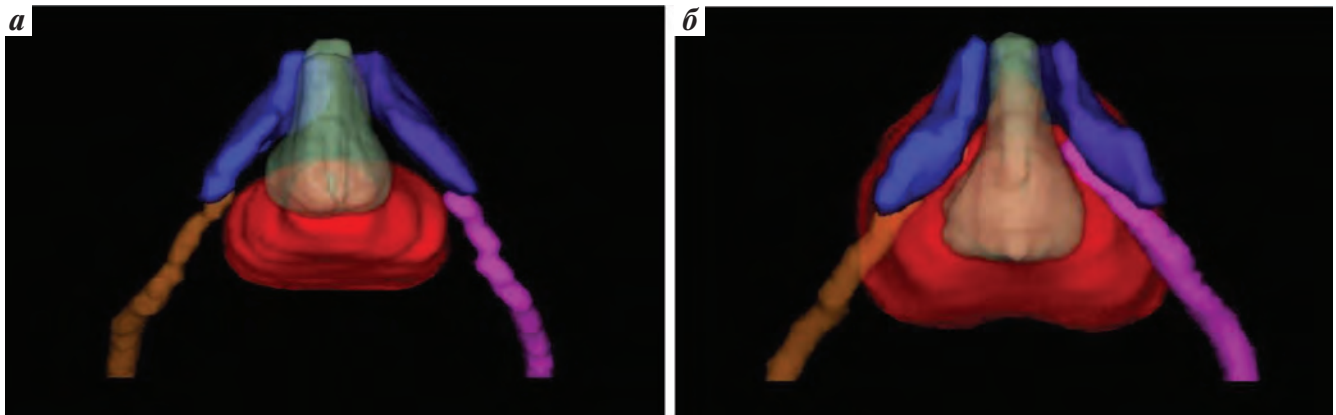


Рис. 5. Крайние анатомо-топографические варианты взаимоотношения внутренних половых артерий и предстательной железы относительно риска сосудистых повреждений при имплантации: а — благоприятный вариант (объем предстательной железы 21,2 см³); б — неблагоприятный вариант (объем предстательной железы 78,3 см³)

Fig. 5. Extreme anatomical and topographic variants of the relationship between the internal pudendal arteries and the prostate gland in terms of the risk of vascular damage during implantation: a — favorable variant (prostate volume 21.2 cm³); б — unfavorable variant (prostate volume 78.3 cm³)

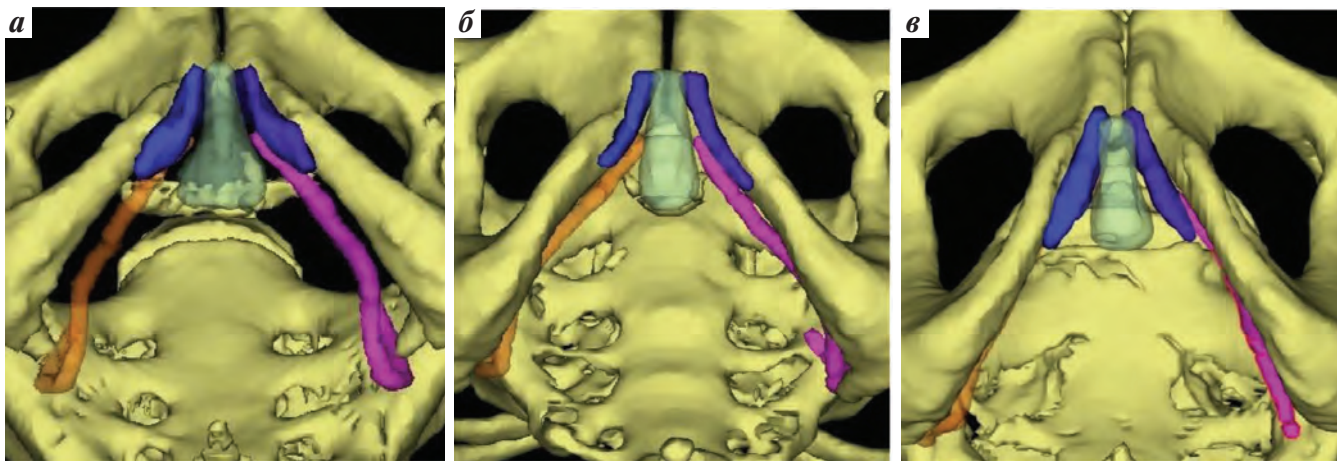


Рис. 6. Типы пространственных взаимоотношений костей таза и внутренних половых артерий: а — 1-й тип; б — 2-й тип; в — 3-й тип

Fig. 6. Types of spatial relationships between pelvic bones and internal pudendal arteries: а — type 1; б — type 2; в — type 3

как наибольшие риски связаны с предположительным повреждением незащищенной дистальной трети ВПА — артерии полового члена.

Обсуждение

Поиск истинных причин ЭД после брахитерапии РПЖ идет уже достаточно давно. Существует 2 парадигмы, в рамках которых исследователи пытаются объяснить развитие этого состояния — хирургическая и радиационная. Доказанность механизма снижения статуса ЭФ вплоть до полной его потери после радикальной простатэктомии, обусловленного повреждением *nn. cavernosi*, идущих в составе сосудисто-нервных пучков (СНП), дает основание проводить параллели с другими методами локального воздействия на ПЖ. Принадлежность брахитерапии к лучевому лечению подталкивает к поиску вполне логичной связи с величиной

дозной нагрузки на структуры, ответственные за потенцию.

На первый взгляд, травматическое повреждение СНП в ходе имплантации игл-интрататов может рассматриваться в качестве возможной причины ЭД. Однако работа В. Alsaïd и соавт., которые с помощью иммуногистохимического анализа и последующей 3D-реконструкции оценили пространственное расположение парасимпатических нервных волокон, формирующих *nn. cavernosi*, заставляет скептически относиться к этой гипотезе. Исследователи показали, что большинство волокон лежит в парапростатических тканях заднелатерального сектора железы. Число выявленных нервных путей в этой зоне было значительным и постепенно уменьшалось по направлению от базиса к апексу, составляя в среднем от 191 ± 9 до 131 ± 5 волокон соответственно [7].

Таким образом, СНП фактически представляет собой нервное сплетение, распластанное по поверхности ПЖ, и вероятное повреждение нескольких волокон интрастатом не может вызвать значимого нарушения проводимости нервного импульса в системе в целом. Подтверждением этого являются работы, в которых оценивалось влияние биопсии ПЖ на статус ЭФ. М. Borghesi и соавт. в своем обзоре приводят несколько гипотез, объясняющих постбиопсийную ЭД независимо от типа биопсии и связанных исключительно с воздействием на СНП: сдавление вследствие отека, сдавление гематомой, нейропраксия [8].

Безусловный интерес заслуживает тот факт, что многими исследователями отмечен более высокий уровень ЭД, характеризующий сатурационную биопсию ПЖ, выполненную промежностным доступом [9–11]. При этом эти изменения, в отличие от трансректальной биопсии, носят более длительный и устойчивый характер. Вместе с тем принцип максимальной латерализации вколов, реализуемый при трансректальном доступе, с учетом заднебоковой топографии СНП очевидно должен давать противоположный результат. В свете рассматриваемой проблемы важно отметить, что методика забора биоптатов при промежностной биопсии (точки забора, минимальное число вколов и, самое главное, траектория хода иглы) фактически не отличается от процесса имплантации игл-интрастатов при брахитерапии.

Тесная анатомическая связь СНП и ПЖ объясняет естественное желание связать ЭД с величиной подводимой дозы. Первыми, кто указал на вероятную патогенетическую роль в развитии РИЭД чрезмерной лучевой нагрузки на область СНП при брахитерапии РПЖ, были S.J. DiBiase и соавт., сделавшие этот эмпирический вывод без адекватных расчетов [12].

Результаты последующих исследований (2000–2004 гг.), основанных на анализе дозиметрических планов пациентов, перенесших низкоэнергетическую брахитерапию, не продемонстрировали значимой корреляции величины подведенной дозы на СНП с частотой развития РИЭД [13]. Возможным объяснением этому могут быть сложности с адекватной визуализацией СНП и, как следствие, с оконтуриванием в качестве критической структуры для расчета дозной нагрузки, а также фактическое отсутствие методов объективной оценки радиационно-индуцированных нарушений проводимости в повседневной практике. Однако схожие результаты получены и при использовании более современного программного обеспечения дозиметрического планирования брахитерапии [14–16].

Анализ литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день не существует клинических данных, полученных в ходе рандомизированных исследований, однозначно подтверждающих роль лучевого повреждения нервных структур в развитии РИЭД. Данное

предположение основывается на результатах экспериментальных исследований, демонстрирующих снижение активности NO-синтазы, концентрации циклического аденозинмонофосфата и ряд ультраструктурных изменений в облученных нервных структурах [17–19].

Основным анатомическим образованием, исторически применяемым в радиационной онкологии для характеристики постлучевых нарушений потенции, является ЛПЧ. В отличие от кавернозных тел, обеспечивающих необходимую для совершения полового акта ригидность, основная функция губчатого тела — сохранение проходимости мочеиспускательного канала, так как в состоянии полной тумесценции максимальное давление в нем не превышает одной трети значения давления в кавернозных телах. Таким образом, непосредственное участие ЛПЧ в реализации ЭФ неочевидно.

Впервые суррогатная роль ЛПЧ в описании патогенеза РИЭД высказана J.P. Mulhall и P.M. Yonover: центральное положение ЛПЧ и тесный контакт с другими анатомическими образованиями, связанными с ЭФ (НКТ, дистальный отдел ВПА, СНП), делают ее референсной структурой, позволяющей получить представления о величине дозной нагрузки на выше перечисленные анатомические образования [20].

Если при ДЛТ РПЖ значение радиационной нагрузки на область ЛПЧ более или менее доказано результатами ряда исследований, в том числе рандомизированных [21, 22], то при брахитерапии эта связь не столь очевидна [13].

В работе A.G. Macdonald и соавт., продемонстрировавшей отсутствие корреляции подведенной дозы с частотой ЭД, впервые высказано предположение о ведущей роли механической травмы иглами-интрастатами ЛПЧ. Данное предположение косвенно подтверждалось тем фактом, что одними из наиболее значимых факторов риска были число вводимых игл-интрастатов ($p = 0,002$) и объем ПЖ ($p = 0,008$) [23].

Представляет большой интерес работа по сравнению влияния различных вариантов брахитерапии (низкой и высокой мощности дозы) на уровень потенции, выполненная в Российском научном центре рентгеноурологии в 2019 г. Авторами продемонстрировано отсутствие достоверного влияния величины радиационной нагрузки на критические структуры, ответственные за статус ЭФ (СНП, ЛПЧ), независимо от мощности источника дозы (^{125}I и ^{192}Ir). При этом частота развития ЭД в группе низкоэнергетической брахитерапии была на 19,9 % ниже, чем у больных, которым выполнялась брахитерапия источником высокой мощности дозы. Сделано предположение о преимущественно психогенном (канцерспецифическом) и травматическом патогенезе ЭД. В качестве наиболее вероятной анатомической структуры, чье повреждение вызывало снижение статуса ЭФ, авторы указывают на ЛПЧ [15].

Высокомощностная брахитерапия имеет явные технологические и радиобиологические преимущества перед брахитерапией перманентными источниками низкой мощности дозы, что на практике характеризуется менее выраженной токсичностью со стороны прямой кишки и нижних отделов мочевыводящих путей. Поэтому парадоксально более низкий уровень сохранности ЭФ может быть объяснен в первую очередь травматическим генезом: при 2 (3) отдельных имплантациях, из которых, как правило, состоит полный курс брахитерапии источником высокой мощности дозы, вероятность повреждения структур, ответственных за ЭФ, выше.

Данные, указывающие на перфузионные нарушения кавернозных тел в качестве основной причины РИЭД, были опубликованы еще в 80–90-х годах прошлого столетия на примере ДЛТ РПЖ [24, 25]. Вероятная ведущая патогенетическая роль повреждения сосудистых структур, среди которых ВПА занимает центральное положение, в развитии РИЭД была подтверждена в рандомизированном исследовании II фазы, оценивающим исходы длительного наблюдения за пациентами после стандартной и «сосудосохраняющей» ДЛТ РПЖ [4].

Очевидно, что такой взгляд на причину ЭД не мог не заинтересовать специалистов, занимающихся брахитерапией РПЖ. На данный момент опубликовано 2 работы, в которых при проведении постимплантационной дозиметрии при брахитерапии (^{125}I) осуществлялись визуализация и оконтуривание ВПА [26, 27]. В обоих случаях продемонстрирована ничтожно малая нагрузка на ВПА, не имеющая достоверной связи со статусом ЭФ в течение последующего наблюдения. Во многом эти результаты объясняются данными недавно опубликованного исследования, в котором было показано, что расстояние от ПЖ до ВПА наименьшее в области апекса и составляет в среднем $2,49 \pm 0,62$ (1,31–4,28) см справа и $2,58 \pm 0,67$ (1,36–4,9) см слева [5].

Таким образом, с учетом высокого градиента снижения дозы при брахитерапии такие взаимные пространственные характеристики ПЖ и ВПА фактически исключают какую-либо значимую роль радиационно-индуцированных изменений.

Подтверждением предложенной нами концепции патогенеза ЭД является ряд особенностей сосудистой анатомии полового члена. Первая из них — достаточно большой диаметр ВПА в зоне ее вероятного повреждения. По данным Е.С. Околокулак и Д.А. Волчкевич, исследовавших анатомию сосудов полового члена у 208 трупов мужчин различной конституции, средний диаметр ВПА в месте ее отхождения от внутренней подвздошной артерии равен $3,6 \pm 0,02$ мм, а в переднем (мочеполовом) отделе — $2,8 \pm 0,01$ мм [28].

Специалисты, выполняющие различного рода вмешательства на ПЖ посредством промежностного

доступа, неоднократно наблюдали значительные гематомы, распространяющиеся иногда на мошонку и даже надлобковую область. Эти состояния, как правило, не требуют какой-либо коррекции, однако могут свидетельствовать о повреждении достаточно крупного сосуда, которым вполне может быть ВПА или НКТ.

Тот факт, что кавернозные тела человека разделены неполной перегородкой, обеспечивающей свободное движение крови в пределах всей кавернозной ткани, также имеет важное значение для понимания вероятного патогенеза постбрахитерапевтической ЭД. На этой анатомической особенности основано одностороннее введение в половой член вазоактивных или рентгеноконтрастных препаратов (кавернозография). В литературе описаны единичные наблюдения, когда кровоснабжение кавернозных тел было полностью разобщено [29]. Таким образом, одностороннее поражение ВПА, что, как нам кажется, наблюдается значительно чаще двустороннего, изначально может либо не манифестировать, либо проявляться умеренным снижением степени ригидности полового члена, в основе которого лежит изменение объемно-временных характеристик артериального притока крови.

Определенную роль в патогенезе ЭД также может играть добавочная половая артерия. В метаанализе, опубликованном в 2017 г. и включившем 4945 пациентов, было показано, что добавочная половая артерия в сочетании с ВПА определяется в 32,8 % случаев, а у 5,4 % пациентов является единственным источником кровоснабжения полового члена [29]. Описаны несколько основных вариантов топографии добавочной половой артерии, однако в большинстве случаев ее ход лежит вне траектории имплантации игл-интрататов. Компенсаторное увеличение кровотока по добавочной половой артерии, помимо общепринятого психогенного фактора, может объяснять постепенное восстановление сниженного статуса ЭФ, часто наблюдаемое в первые несколько месяцев после брахитерапии.

Практически во всех работах по оценке изменения статуса ЭФ после различных вариантов брахитерапии статистический анализ указывает на наличие значимых связей с интеркурентными заболеваниями, оказывающими отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и др.). Очевидно, что даже частичное (одностороннее) травматическое повреждение сосудистых структур существенно снижает возможности адаптации к условиям прогрессирующей периферической системной гипоперфузии и делает процесс клинического проявления ЭД более быстрым, что также укладывается в рамки предложенной концепции.

Безусловно, что сформулированное нами предположение требует дальнейшего подтверждения методами объективной оценки изменений кровотока

в бассейне ВПА, выполненными до и после брахитерапии РПЖ. Помимо получившей широкое распространение в клинической практике доплерографии сосудов полового члена большой вклад в изучение этой проблемы может внести ультразвуковое исследование ВПА, осуществленное со стороны промежности. Методологические аспекты этой процедуры описаны ранее нашими белорусскими коллегами [30].

Заключение

Проведенное исследование позволяет сформулировать несколько важных теоретических и практических выводов:

- в основе причин снижения статуса ЭФ после дистанционных методик лучевого лечения РПЖ и внутритканевого облучения, независимо от мощ-

ности дозы источника облучения, по всей видимости, лежат принципиально различные механизмы;

- основная роль в развитии ЭД после брахитерапии РПЖ, равно как и ряда других инвазивных процедур, выполняемых промежностным доступом (сатурационная биопсия), вероятно связана с перфузионными нарушениями, вызванными механической травмой сосудистых структур во время имплантации игл-интратастов (забора биоптатов);
- полученные представления дают основание оптимизировать стандартный ход процедуры брахитерапии (укладка пациента в позиции максимальной гиперэкстензии) и имплантации игл-интратастов (медиальное введение игл в переднюю часть ПЖ) в целях сохранения ВПА, т.е. реализация концепции «сосудосохраняющей» брахитерапии РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gaither T.W., Awad M.A., Osterberg E.C. et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071–8. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
2. Mahmood J., Shamah A.A., Creed T.M. et al. Radiation-induced erectile dysfunction: recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(3):161–9. DOI: 10.1016/j.adro.2016.05.003.
3. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. *Онкоурология* 2020;16(3):143–52. [Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Dzhalilov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):143–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152.
4. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T. et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
5. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):84–91. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomotopographic rationale for vessel-sparing radiotherapy for prostate cancer. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(2):84–91. (In Russ.)].
6. McLaughlin P.W., Narayana V., Meirovitz A. et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):20–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.070.
7. Alsaid B., Bessede T., Diallo D. et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2011;59(6):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.031.
8. Borghesi M., Ahmed H., Nam R. et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71(3):353–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
9. Chong J.J., Van Hemelrijck M., Cahill D., Kinsella J. Serial transperineal sector prostate biopsies: impact on long-term erectile dysfunction. *Ecancer* 2016;10:643. DOI: 10.3332/ecancer.2016.643.
10. Miah S., Eldred-Evans D., Simmons L. et al. Patient reported outcome measures for transperineal template prostate mapping biopsies in the PICTURE Study. *J Urol* 2018;200(6):1235–40. DOI: 10.1016/j.juro.2018.06.033.
11. Bhatt N.R., Breen K., Haroon U.M. et al. Patient experience after transperineal template prostate biopsy compared to prior transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Cent Eur J Urol* 2018;71(1):43–7. DOI: 10.5173/cej.2017.1536.
12. DiBiase S.J., Wallner K., Tralins K., Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1301–7. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00551-9.
13. Van der Wielen G.J., Mulhall J.P., Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiation Oncol* 2007;84(2):107–13. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.07.018.
14. Solan A.N., Cesaretti J.A., Stone N.N., Stock R.G. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1468–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1946.
15. Ивашин А.К. Влияние радикальной простатэктомии и внутритканевой лучевой терапии у пациентов с локализованным раком предстательной железы на эректильную функцию. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. С. 24. [Ivashin A.K. Effect of radical prostatectomy and interstitial radiotherapy in patients with localized prostate cancer on erectile function. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2019. P. 24. (In Russ.)].
16. Chasseray M., Dissaux G., Bourbonne V. et al. Dose to the penile bulb and individual patient anatomy are predictive of erectile dysfunction in men treated with (125)I low dose rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol* 2019;58(7):1029–35. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1574981.
17. Nolan M.W., Marolf A.J., Ehrhart E.J. et al. Pudendal nerve and internal pudendal artery damage may contribute to radiation-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4):796–806. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.025.

18. Mahmood J., Connors C.Q., Alexander A.A. et al. Cavernous nerve injury by radiation therapy may potentiate erectile dysfunction in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):680–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2449.
19. Ashcraft K.A., Hannan J.L., Eichenbaum G. et al. Clarifying the relative impacts of vascular and nerve injury that culminate in erectile dysfunction in a pilot study using a rat model of prostate irradiation and a thrombopoietin mimetic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1212–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.064.
20. Mulhall J.P., Yonover P.M. Correlation of radiation dose and impotence risk after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):828. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01415-7.
21. Rasmussen E., Gunnlaugsson A., Wieslander E. et al. Erectile dysfunction and absorbed dose to penile base structures in a randomized trial comparing ultrahypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(1):143–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.022.
22. Murray J., Gulliford S., Griffin C. et al. Evaluation of erectile potency and radiation dose to the penile bulb using image guided radiotherapy in the CHHiP Trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;21(1):77–84. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.12.006.
23. Macdonald A.G., Keyes M., Kruk A. et al. Predictive factors for erectile dysfunction in men with prostate cancer after brachytherapy: is dose to the penile bulb important? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):155–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.056.
24. Goldstein I., Feldman M.I., Deckers P.J. et al. Radiation-associated impotence: a clinical study of its mechanism. *JAMA* 1984;251(7):903–10. DOI: 10.1001/jama.251.7.903.
25. Zelefsky M.J., Eid J.F. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):129–33. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00554-3.
26. Gillan C., Kirilova A., Landon A. et al. Radiation dose to the internal pudendal arteries from permanent-seed prostate brachytherapy as determined by time-of-flight MR angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):688–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.037.
27. Околулак Е.С., Волчкевич Д.А. Конституциональная изменчивость сосудов полового члена человека. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2003;(2):38–41. [Okolokulak E.S., Volchkevich D.A. Constitutional variability of the vessels of the human penis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2003;(2):38–41. (In Russ.)].
28. Henriquez K.I., Brock G. Case: Primary erectile dysfunction due to congenital isolated cavernous bodies. *Can Urol Assoc J* 2017;11(9):e385–7. DOI: 10.5489/cuaj.4521.
29. Henry B.M., Pękala P.A., Vikse J. et al. Variations in the arterial blood supply to the penis and the accessory pudendal artery: a meta-analysis and review of implications in radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):345–53. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.080.
30. Повелица Э.А., Доста Н.И., Пархоменко О.В. и др. Ультразвуковое исследование внутренней половой артерии трансперинеальным доступом при артериогенной эректильной дисфункции. *Урология* 2017;(4):55–61. [Povelitsa E.A., Dosta N.I., Parkhomenko O.V. et al. Ultrasound examination of the internal pudendal artery via the transperineal approach in patients with arteriogenic erectile dysfunction. *Urologiya = Urologiia* 2017;(4):55–61. (In Russ.)].

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор материала, написание статьи;
О.И. Пономарева: автор метода магнитно-резонансной визуализации;
С.Н. Новиков: общее руководство исследованием, редактирование и рецензирование текста статьи.

Authors' contributions

R.V. Novikov: author of the idea, performed data collection, article writing;
O.I. Ponomareva: developed the method of magnetic resonance visualization;
S.N. Novikov: managed the study, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 06.11.2020. Принята к публикации: 14.12.2020.

Article submitted: 06.11.2020. Accepted for publication: 14.12.2020.

Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы

О.А. Маилян¹, А.С. Калпинский², И.В. Решетов¹, К.М. Нюшко^{2, 3}, Б.Я. Алексеев^{2, 3},
С.П. Кокин⁴, В.А. Стаканов², М.П. Головащенко²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

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

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴Научно-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

Контакты: Овсен Арапатович Маилян oskarmailyan@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, однако метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) остается одной из наиболее сложных для лечения проблем в онкоурологии. Для улучшения результатов лечения пациентов на этой стадии заболевания необходима разработка персонализированных вариантов терапии, основанных на определении биологических предикторов. При мКРРПЖ мутации в генах репарации ДНК выявляют у ~23 % больных мКРРПЖ. Обнаружение данных мутаций у пациентов с РПЖ имеет важную клиническую значимость. РПЖ с мутациями в генах репарации ДНК может быть чувствителен к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose)-polymerase, PARP). В нескольких исследованиях II и III фаз продемонстрирована эффективность ингибиторов PARP с высокой частотой объективных ответов в лечении мКРРПЖ у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК, что, несомненно, является более персонализированным подходом в лечении. Идентификация наследственных мутаций в генах репарации ДНК — важный прогностический фактор для родственников пробанда (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем может использоваться для генетического консультирования пациентов и применения стратегии снижения риска злокачественных заболеваний.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, мутации в генах репарации ДНК, PARP-ингибитор, соматические мутации, герминальные мутации

Для цитирования: Маилян О.А., Калпинский А.С., Решетов И.В. и др. Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы. Онкоурология 2021;17(1):82–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88



Clinical significance of mutations in DNA repair genes in patients with metastatic prostate cancer

O.A. Mailyan¹, A.S. Kalpinskiy², I.V. Reshetov¹, K.M. Nyushko^{2, 3}, B.Ya. Alekseev^{2, 3}, S.P. Kokin⁴, V.A. Stakanov², M.P. Golovashchenko²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴N.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

Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant tumor in men. Significant advances have been made in the early detection and treatment of localized PCa, but metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) remains one of the most challenging problems to treat in oncology. To improve treatment outcomes for patients at this stage of the disease, it is necessary to develop personalized therapy options based on the definition of biological predictors. In mCRPC, mutations in DNA repair genes are detected in ~23 % of patients with mCRPC. Detection of these mutations in patients with PCa has important clinical relevance. PCa with mutations in DNA repair genes may be sensitive

to poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) inhibitors. Several studies II and III phase have demonstrated the effectiveness of PARP inhibitors with a high objective response rate in the treatment of mCRPC in patients with mutations in the DNA repair genes, which is definitely a more personalized approach to treatment. Identification of hereditary mutations in DNA repair genes is an important prognostic factor for the proband's relatives (for both men and women), which can later be used for genetic counseling of patients and the application of strategies to reduce the risk of malignant diseases.

Key words: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, mutations in DNA repair genes, PARP inhibitor, somatic mutations, germline mutations

For citation: Mailyan O.A., Kalpinskiy A.S., Reshetov I.V. et al. Clinical significance of mutations in DNA repair genes in patients with metastatic prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):82–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-82-88.

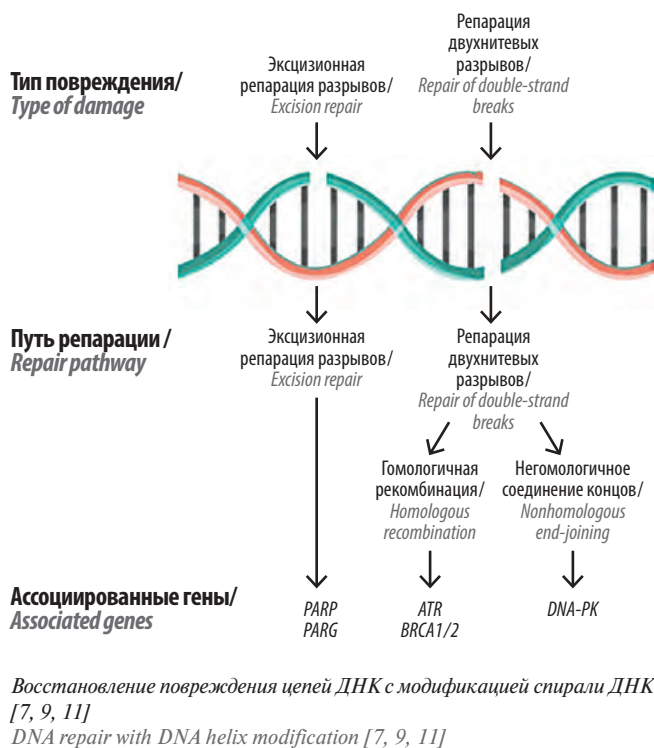
Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2019 г. в России было зарегистрировано 45 763 новых случая РПЖ и 13 205 случаев смерти от этого заболевания. РПЖ составил 15,2 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ составил 43,48 случая на 100 тыс. мужского населения, показатель смертности — 12,09 случая на 100 тыс. Прирост показателя смертности за последние 10 лет составил 6,3 %, показателя заболеваемости — 49,6 %. Средний возраст больных РПЖ — 69,5 года, однако в возрасте 40–59 лет заболевание встречается в 11,2 % от общего числа работоспособных мужчин. В 2019 г. на учете в онкологических учреждениях находились более 258 794 пациентов, из них в течение 5 лет и более — 111 288 мужчин. Несмотря на то что у большинства мужчин (59,7 %) диагностировали локализованный РПЖ I и II стадий, метастатический РПЖ (мРПЖ) выявляли у 18,7 % пациентов. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 7,3 % [1].

К основным методам лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ относят хирургический, дистанционную лучевую терапию и брахитерапию. Несмотря на это у многих пациентов развивается прогрессирование заболевания с появлением отдаленных метастазов, а также формируется терапевтическая резистентность к андроген-депривационной терапии. В настоящее время достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, тем не менее метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) остается одной из наиболее распространенных причин смерти у мужчин. На стадии мКРРПЖ на фоне продолжающейся пожизненно андроген-депривационной терапии применяют такие препараты, как ингибиторы синтеза андрогенов (абиратерона ацетат), ингибиторы андрогеновых рецепторов (энзалутамид) и химиотерапевтические препараты группы таксанов (доцетаксел и кабазитаксел) [2]. Однако до недавнего времени отсутствовали стратегии лечения мКРРПЖ, основанные

на определении биомаркеров и персонифицированных подходах к терапии.

При РПЖ выявляют мутации в генах репарации ДНК. Механизм, с помощью которого эти мутации приводят к канцерогенезу и прогрессии опухоли при РПЖ, недостаточно изучен, но наличие генетических aberrаций генов репарации ДНК выявляют у ~23 % больных мКРРПЖ [3–5]. Мутации в генах репарации ДНК могут быть соматическими (встречаются у 22 % больных мРПЖ) и герминальными (встречаются у 19 % пациентов с мРПЖ) [6].

Система восстановления повреждений ДНК для устранения эндогенных угроз, возникающих во время клеточного метаболизма и гидролитических реакций или экзогенных повреждений, постоянно воздействующих на ДНК, представляет собой комплекс из нескольких сложных путей, предназначенных для защиты генома и сохранения его целостности. Поддержание целостности генома необходимо для предотвращения развития злокачественных опухолей. Геномная нестабильность — неотъемлемое свойство большинства злокачественных опухолей. Мутации в генах репарации ДНК способствуют дестабилизации клеток РПЖ, что в дальнейшем приводит к смерти клеток. Повреждение ДНК возможно в виде одонитевого разрыва ДНК и двухцепочного разрыва ДНК в ответ на множество повреждающих факторов. Наиболее распространенными одонитевыми повреждениями ДНК являются повреждение нуклеотидов, вызванное реактивными эндогенными метаболитами, а также спонтанные модификации оснований под воздействием окислительных агентов. Эти повреждения восстанавливаются с помощью механизма эксцизионной репарации, включающего репарацию одонитевого разрыва, эксцизионную репарацию оснований и нуклеотидов [7–9]. При двухцепочных разрывах ДНК используется 2 главных пути репарации — с участием негомологичного соединения концов цепей ДНК и гомологической рекомбинации хромосом (более точный метод репарации). Клетки, которые не способны восстановить повреждения ДНК, подвергаются апоптозу [8, 10, 11]. Мутации в генах репарации ДНК выявляют в 17,4 % случаев (см. рисунок) [12].



Рак предстательной железы с мутациями в генах репарации ДНК может быть чувствителен к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose)-polymerase, PARP). Энзимы PARP воздействуют на таргетные белки посредством АДФ-рибозы в реакции поли-АДФ-рибозирования (PARylation), участвуют в восстановлении однонитевых разрывов [9]. Эта реакция представляет собой посттрансляционную модификацию белков, в результате чего формируется разветвленный полимер [10]. Выделяют 17 типов PARP-белков, однако только PARP1 и PARP2 связаны с мутациями в генах репарации ДНК. Важно отметить, что пути репарации ДНК, связанные с PARP, также тесно связаны с передачей сигналов андрогенным рецепторам, которые являются ключевыми регуляторами роста опухоли и основными точками воздействия при РПЖ [13, 14]. Все ингибиторы PARP, как PARP1, так и PARP2, подавляют каталитическую активность [15]. В тех случаях, когда блокируется фермент PARP, клетки не могут эффективно восстанавливать однонитевые и двухнитевые разрывы. Накопление этих разрывов при нарушении их восстановления в случае мутаций в генах репарации ДНК ведет к селективной гибели опухолевых клеток [16].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 4 ингибитора PARP, которые рекомендованы для лечения больных раком молочной железы и раком яичников [15, 17, 18]. У пациентов с семейным анамнезом рака

молочной железы и рака яичников существует высокая вероятность (40 %) обнаружения мутаций в генах *BRCA1/2*, а у мужчин в этих семьях соответственно — высокий риск развития РПЖ по сравнению с общим населением. У мужчин с мутацией в гене *BRCA1* риск развития РПЖ выше в 3,8 раза, с мутацией в гене *BRCA2* — в 8,6 раза [19, 20]. Мутации в генах *BRCA* связаны с более агрессивными формами РПЖ, в том числе с высоким риском прогрессирования и худшими показателями общей выживаемости [21–23].

В литературы опубликованы 3 крупных метаанализа, целью которых была оценка статуса мутации *BRCA* и риска выявления РПЖ. В опубликованный в 2011 г. метаанализ включили 8 исследований с участием 5705 пациентов с РПЖ и 13 218 мужчин контрольной группы. В данном метаанализе статистически значимого повышения риска РПЖ у мужчин с мутациями *BRCA* не выявлено (отношение шансов 1,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,87–2,14; $p = 0,18$) [24].

В метаанализе 2017 г., включившем 10 исследований, изучались показатели общей выживаемости и опухолевоспецифической выживаемости у 525 носителей мутаций *BRCA2* и у 8463 мужчин контрольной группы. Статистически значимые более низкие показатели общей и опухолевоспецифической выживаемости были выявлены у носителей мутаций по сравнению с таковыми в контрольной группе, при этом отношение рисков (ОР) составило 2,53 (ДИ 95 % 2,10–3,06; $p < 0,001$) и 2,21 (ДИ 95 % 1,64–2,99; $p < 0,001$) [25].

М. Oh и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты еще одного метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ среди носителей мутации в генах *BRCA* и ОВ больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA*. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах *BRCA*, причем в 1,35 раза при *BRCA1* и в 2,64 раза при *BRCA2*. Частота мутаций в генах *BRCA* у больных РПЖ составила 0,9 % для *BRCA1* и 2,2 % для *BRCA2*, что выше, чем частота мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA2* прогноз заболевания более неблагоприятный и показатели общей выживаемости хуже. Таким образом, мутации в генах *BRCA* являются значимым прогностическим фактором для стратификации пациентов с РПЖ высокого риска [26]. На основании этих данных в 2018 г. были обновлены рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в которых предложено проводить тестирование всех пациентов с мРПЖ на герминальные мутации *BRCA1/2* [27].

С.С. Pritchard и соавт. в 2016 г. исследовали герминальные мутации в генах репарации ДНК у 692 пациентов. Общая частота герминальных мутаций в генах репарации ДНК у больных мРПЖ составила 11,8 % ($n = 82$). Мутации идентифицировали в 16 различных генах, включая *BRCA2* (37 мутаций (44 % от общего числа

мутаций)), *ATM* (11 (13 %)), *CHEK2* (10 (12 %)), *BRCA1* (6 (7 %)), *RAD51D* (3 (4 %)) и *PALB2* (3 (4 %)). У большинства пациентов с выявленными мутациями диагностировали опухоль с высокой суммой баллов по шкале Глисона, что является неблагоприятным прогностическим фактором: у 56 (76 %) пациентов диагностировали РПЖ высокого риска (сумма баллов по шкале Глисона 8–10), у 15 (21 %) — промежуточного риска (сумма баллов по шкале Глисона 7), у 2 (3 %) — низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона 6). Семейный анамнез РПЖ подтвержден у 72 из 82 пациентов с выявленными мутациями и у 537 из 610 пациентов без мутаций. В обеих группах у 22 % мужчин (16 из 72 пациентов с мутациями, 117 из 537 пациентов без мутаций) были родственники 1-й линии больные РПЖ. Однако у 51 (71 %) из 72 пациентов с мутациями оказались родственники 1-й линии с наличием злокачественного заболевания, отличного от РПЖ, тогда как у 270 (50 %) из 537 пациентов без мутаций родственников 1-й линии со злокачественными заболеваниями не было. При расширенном изучении родословной у пробандов с мутациями выявлены следующие злокачественные заболевания: рак молочной железы (24 пробанда), рак яичников (10 пробандов), лейкемия и лимфома (6 пробандов), рак поджелудочной железы (7 пробандов), другие виды рака желудочно-кишечного тракта (18 пробандов) [28].

В 2019 г. E. Castro и соавт. опубликовали результаты исследования PROREPAIR-B, в которое в период с января 2013 г. по апрель 2016 г. были включены 419 пациентов с РПЖ из 38 учреждений. Средний возраст участников исследования составил 66,2 (40,8–92,1) года, 48,2 % пациентов уже имели метастазы. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2 %) носителей мутаций, включая 14 (6,2 %) с мутацией *BRCA2*, 8 с мутацией *ATM*, 4 с мутацией *BRCA1*. Распространенность мутаций *ATM/BRCA1/BRCA2* оказалась значительно выше у пациентов с мКРППЖ, чем в целом в испанской популяции (6,2 % против 0,7 %; $p < 0,001$). Среднее время от начала андроген-депривационной терапии у пациентов с мРПЖ до развития мКРППЖ статистически значимо было меньше у пациентов, являющихся носителями мутаций, чем у неносителей (22,8 мес против 28,4 мес), особенно у пациентов с мутациями в гене *BRCA2* по сравнению с неносителями (22,8 мес против 13,2 мес; $p = 0,048$) [29, 30].

Впервые эффективность ингибиторов PARP при РПЖ была продемонстрирована в нескольких исследованиях II и III фаз. Олапариб — первый одобренный для больных мКРППЖ ингибитор PARP. В исследовании II фазы эффективность олапариба была оценена у больных РПЖ с мутациями в гене *BRCA1* или *BRCA2*. Ингибиторы PARP продемонстрировали 50 % частоту объективных ответов у пациентов с КРППЖ [31]. В исследовании II фазы TOPARP лечение олапарибом у пациентов с КРППЖ с соматическими или герми-

нальными мутациями в генах репарации ДНК также показало высокую частоту (88 %) объективных ответов у больных мКРППЖ, ранее получавших терапию абиратероном/энзалутамидом (98 %) или кабазитакселом (58 %). Среди пациентов с мКРППЖ, включенных в исследование, мутации в генах репарации ДНК выявили у 33 % больных [32]. Ответ на лечение в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК зарегистрировали только в 6 % случаев [33].

В исследовании II фазы TOPARP-B продемонстрирована клиническая эффективность ингибиторов PARP у пациентов мКРППЖ с мутациями в генах репарации ДНК, имеющих прогрессирование на фоне терапии таксанами ($n = 98$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,4 мес. Анализ подгрупп для каждого измененного гена показал следующую частоту ответа (определенную как в исследовании TOPARP-A): *BRCA1/2* — 83 % (25/30; медиана ВБП 8,1 мес); *PALB2* — 57 % (4/7; медиана ВБП 5,3 мес); *ATM* — 37 % (7/9; медиана ВБП 6,1 мес); *CDK12* — 25 % (5/204; медиана ВБП 2,9 мес). Самый лучший результат в снижении уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % зарегистрирован в группах *BRCA1/2* (73 %; 22/30) и *PALB2* (67 %; 4/6) [33].

Рукапариб — еще один перспективный ингибитор PARP, применявшийся в исследовании II фазы TRITON2 у больных мКРППЖ с наличием герминальных или соматических мутаций (*BRCA1/2*) в генах репарации ДНК, ранее получавших терапию ингибиторами андрогеновых рецепторов и таксанами. По состоянию на 2 июля 2019 г. 98 пациентов с мутациями в генах *BRCA* получили терапию препаратом рукапариб. Медиана наблюдения составила 13,0 (4,1–25,8) мес. В группе больных с мутациями *BRCA* частота объективного ответа составила 43,9 % (25/57) (95 % ДИ 30,7–57,6 %). Снижение уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % зарегистрировали у 51 из 98 (52,0 %) пациентов (95 % ДИ 41,7–62,2 %) [34].

Нирапариб также продемонстрировал многообещающие результаты в лечении мРПЖ. В исследовании II фазы GALAHAD использовали препарат нирапариб для лечения больных мКРППЖ с мутациями в генах репарации ДНК, имеющих прогрессирование на фоне терапии антиандрогенами нового поколения и химиотерапии таксанами. Генетическая панель включает следующие гены: *BRCA1/2*, *ATM*, *FANCA*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1* и *HDAC2*. Частота объективного ответа составила 63 % для 46 пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* и 17 % для 35 пациентов с остальными мутациями. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты были гематологические (анемия III и IV степени у 25 %; тромбоцитопения у 15 %) [35]. В настоящее время препарат нирапариб изучается в рандомизированном исследовании III фазы MAGNITUDE, в котором применяется комбинация нирапариба с абиратероном

в сравнении с монотерапией абиратероном (+ плацебо) у больных мКРППЖ.

Единственным завершенным является исследование III фазы PROfound. Это первое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности олапариба у больных мКРППЖ с прогрессированием на фоне лечения новыми гормональными препаратами и наличием мутаций в генах репарации ДНК. Пациентов рандомизировали на контрольную и экспериментальную группы. В экспериментальной группе пациенты получали олапариб (300 мг в таблетках 2 раза в сутки), в контрольной группе — терапию ингибиторами андрогеновых рецепторов нового поколения (энзалутамид/абиратерон). В зависимости от наличия тех или иных мутаций пациентов разделили на когорты: когорту А (мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) и когорту В (мутации в генах *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*). Частота объективных ответов, общая выживаемость и ВБП были достоверно больше в группе олапариба. ВБП в когорте А в контрольной группе составила 3,55 мес, в группе олапариба — 7,39 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). ВБП в общей популяции (когорты А + когорты В) в контрольной группе составила 3,52 мес, в группе олапариба — 5,82 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). Частота объективных ответов в общей популяции в контрольной группе — 4,5 %, в группе олапариба — 21 %. Общая

выживаемость в общей популяции в контрольной группе — 14 мес, в группе олапариба — 17,3 мес (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,61–1,03) [36]. По результатам этого исследования в мае 2020 г. FDA одобрило применение препарата олапариб для пациентов с мКРППЖ с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* или *ATM*, которые ранее получали терапию энзалутамидом или абиратероном [31].

Герминальные и соматические мутации в генах репарации ДНК являются одним из ключевых механизмов развития злокачественных заболеваний в популяции. Обнаружение мутаций в генах репарации ДНК позволяет идентифицировать лиц и семьи, которые имеют предрасположенность к злокачественным заболеваниям, и определять варианты рака, которые чувствительны для специфических препаратов. Выявление данных мутаций у пациентов с РПЖ имеет важную клиническую значимость. Во-первых, такие препараты, как ингибиторы PARP, продемонстрировали высокую эффективность у больных мКРППЖ с мутациями в генах репарации ДНК, что, несомненно, является более персонализированным подходом в лечении. Во-вторых, идентификация герминальных мутаций в генах репарации ДНК — важный прогностический фактор для родственников пробанда (как для мужчин, так и для женщин), который в дальнейшем может использоваться для генетического консультирования пациентов и применения стратегии снижения риска злокачественных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 250 p. (In Russ.)].
2. Lang S.H., Swift S.L., White H. et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019;55(3):597–616. DOI: 10.3892/ijo.2019.4842.
3. Castro E., Mateo J., Olmos D. et al. 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.
4. Robinson D., van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
5. 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.
6. Abida W., Armenia J., Gopalan A. et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00029. DOI: 10.1200/PO.17.00029.
7. Caldecott K.W. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet* 2008;9(8):619–31. DOI: 10.1038/nrg2380.
8. Hoeijmakers J.H. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009;361(15):1475–85. DOI: 10.1056/NEJMr0804615.
9. Clancy S. Genetic Recombination. *Nat Educat* 2008;1(1):41.
10. Bürkle A., Virág L. Poly(ADP-ribose): PARadigms and PARadoxes. *Mol Aspects Med* 2013;34(6):1046–65. DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.010.
11. Литвинов С.В. Основные пути репарации двойных разрывов геномной ДНК и взаимодействия между ними. *Цитология и генетика* 2014;48(3):64–77. [Litvinov S.V. The main pathways for the repair of double breaks in genomic DNA and interactions between them. *Citologiya i genetika* = Cytology and Genetics 2014;48(3):64–77. (In Russ.)].
12. Heeke A.L., Pishvaian M.J., Lynce F. et al. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:PO.17.00286. DOI: 10.1200/PO.17.00286.
13. Langelier M.F., Eisemann T., Riccio A.A. et al. PARP family enzymes: regulation and catalysis of the poly(ADP-ribose) posttranslational modification. *Curr Opin Struct Biol* 2018;53:187–98. DOI: 10.1016/j.sbi.2018.11.002.
14. Caffo O., Vecchia A., Kinspergher S. et al. Aberrations of DNA repair pathways in prostate cancer: future implications for clinical practice? *Front Cell Dev Biol* 2018;6:71. DOI: 10.3389/fcell.2018.00071.
15. Rouleau M., Patel A., Hendzel M.J. et al. PARP inhibition: PARP1 and beyond.

- Nat Rev Cancer 2010;10(4):293–301. DOI: 10.1038/nrc2812.
16. Virtanen V., Paunu K., Ahlskog J.K. et al. Rationale and current clinical development. *Genes (Basel)* 2019;10(8):565. DOI: 10.3390/genes10080565.
 17. Cook S.A., Tinker A.V. PARP Inhibitors and the evolving landscape of ovarian cancer management: a review. *BioDrugs* 2019;33(3):255–73. DOI: 10.1007/s40259-019-00347-4.
 18. Keung M.Y.T., Wu Y., Vadgama J.V. PARP inhibitors as a therapeutic agent for homologous recombination deficiency in breast cancers. *J Clin Med* 2019;8(4):435. DOI: 10.3390/jcm8040435.
 19. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E. et al. *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105(8):1230–4. DOI: 10.1038/bjc.2011.383.
 20. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033.
 21. Swift S.L., Lang S.H., White H. et al. Effect of DNA damage response mutations on prostate cancer prognosis: a systematic review. *Future Oncol* 2019;15(28):3283–303. DOI: 10.2217/fon-2019-0298.
 22. Edwards S.M., Evans D.G., Hope Q. et al. Prostate cancer in *BRCA2* germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010;103(6):918–24. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605822.
 23. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(4):53–67. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V. et al. Impact of germline *CHEK2* mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):53–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67.
 24. Fachal L., Gómez-Caamaño A., Celeiro-Muñoz C. et al. *BRCA1* mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. *Prostate* 2011;71(16):1768–79. DOI: 10.1002/pros.21394.
 25. 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.
 26. Oh M., Alkhushaym N., Fallatah S. et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880–95. DOI: 10.1002/pros.23795.
 27. NCCN Guideline with Evidence Blocks – Prostate Cancer Version 2.2021. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf.
 28. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144.
 29. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/JCO.18.00358.
 30. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Урология* 2019;(5):79–85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G. et al. Impact of germline *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. *Urologiya = Urologia* 2019;(5):79–85. (In Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.5.79-85>.
 31. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
 32. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859.
 33. Mateo J., Porta N., Bianchini D. et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
 34. Abida W., Patnaik A., Campbell D. et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3763–72. DOI: 10.1200/JCO.20.01035.
 35. Smith M.R., Sandhu S.K., Kelly W.K. et al. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):v851–934. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.
 36. 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.

Вклад авторов

О.А. Маилан: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 И.В. Решетов, К.М. Нюшко: получение данных для анализа;
 С.П. Кокин, В.А. Стаканов: обзор публикаций по теме статьи;
 М.П. Головащенко: разработка дизайна, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.A. Mailyan: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 A.S. Kalpinskiy, B.Ya. Alekseev: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
 I.V. Reshetov, K.M. Nyushko: obtaining data for analysis;
 S.P. Kokin, V.A. Stakanov: reviewing of publications of the article's theme;
 M.P. Golovashchenko: design developing, article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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>
И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
С.П. Кокин / S.P. Kokin: <https://orcid.org/0000-0002-9783-7530>
В.А. Стаканов / V.A. Stakanov: <https://orcid.org/0000-0002-8970-2505>
М.П. Головащенко / M.P. Golovashchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9976>

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

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

Статья поступила: 15.03.2021. Принята к публикации: 31.03.2021.
Article submitted: 15.03.2021. Accepted for publication: 31.03.2021.

Мутации *FGFR3*, *TERT*, *TP53* и экспрессия гена *FGFR3* как прогностические критерии при раке мочевого пузыря

Д.С. Михайленко^{1, 2}, С.А. Сергиенко³, Е.Б. Кузнецова², И.Н. Заборский³, М.И. Мартынов⁴, О.Б. Лоран⁴, Г.Д. Ефремов³, С.И. Самойлова², Б.Я. Алексеев^{3, 5}, В.В. Мусатова¹, И.В. Буре², М.В. Немцова^{1, 2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

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

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

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) входит в число частых онкоурологических заболеваний, 75 % его случаев представлены немышечно-инвазивной формой. После удаления первичной опухоли при немышечно-инвазивном РМП остается важным вопрос оценки злокачественности и риска прогрессии опухоли, так как с ним связан выбор периодичности выполнения цистоскопий, режимов БЦЖ-терапии или химиотерапии.

Цель исследования — совершенствование алгоритмов прогноза у пациентов с немышечно-инвазивным РМП промежуточного риска прогрессирования заболевания с учетом молекулярно-генетических особенностей первичной опухоли.

Материалы и методы. Исследованы 125 образцов РМП, в которых определены мутации генов *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* методами полимеразной цепной реакции и секвенирования по Сэнгеру, а также экспрессия генов *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1* и *GATA3* с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Соматические мутации в исследованных участках генов были выявлены в 65,6 % образцов, идентифицированы 5 новых мутаций. Показаны снижение частоты мутаций в генах *FGFR3* и *TERT*, увеличение — в *TP53* в ряду (*Ta*—*T1/low G*) > (*T1/high G*) > (>*T2/любая G*). Наибольшей площадью под ROC-кривой ($0,807 \pm 0,092$ при $p = 0,004$) характеризовался прогностический классификатор в случае включения в расчет независимых переменных: мутация в *FGFR3* и/или *TERT*; мутация *TP53*; гиперэкспрессия гена *FGFR3*. Наличие мутации *FGFR3*, *TERT* и/или гиперэкспрессии *FGFR3* в отсутствие мутации *TP53* указывает на малоинвазивные первичные опухоли. Напротив, наличие мутации *TP53* свидетельствует о том, что на генетическом уровне опухоль демонстрирует черты мышечно-инвазивного РМП. С использованием этого алгоритма мы реклассифицировали 21 случай РМП *T1G3* как имеющий характеристики неинвазивных опухолей у 43 %, инвазивного РМП — у 57 % пациентов.

Заключение. Предложенная прогностическая модель может рассматриваться в будущем как дополнительный лабораторный тест при оценке злокачественности немышечно-инвазивного РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, соматическая мутация, экспрессия генов, полимеразная цепная реакция, секвенирование, прогностический классификатор, кластер TCGA

Для цитирования: Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Кузнецова Е.Б. и др. Мутации *FGFR3*, *TERT*, *TP53* и экспрессия гена *FGFR3* как прогностические критерии при раке мочевого пузыря. Онкоурология 2021;17(1):89–100. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-89-100.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-89-100



FGFR3, *TERT*, *TP53* mutations and the *FGFR3* gene expression in bladder cancer as prognostic markers

D.S. Mikhaylenko^{1, 2}, S.A. Sergienko³, E.B. Kuznetsova², I.N. Zaborsky³, M.I. Martynov⁴, O.B. Loran⁴, G.D. Efremov³, S.A. Samoylova², B.Ya. Alekseev^{3, 5}, V.V. Musatova¹, I.V. Bure², M.V. Nemtsova^{1, 2}

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

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

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

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Background. Bladder cancer (BC) is a common urological cancer, 75 % of which are non-muscle invasive BC. After removal of the primary tumor, the adequate classification of malignancy and the defining of tumor progression risk remains an important issue, since it is associated with frequency of cystoscopy and choice of the BCG- or chemotherapy management.

Objective: improve the algorithms of prognosis in intermediate-risk patients with non-muscle-invasive bladder cancer with the consideration of molecular characteristics of the primary tumor.

Materials and methods. We studied 125 BC samples; mutations in the *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT*, and *TP53* genes were determined by polymerase chain reaction and Sanger sequencing, as well as the expression of the *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1*, and *GATA3* genes using real-time polymerase chain reaction.

Results. Somatic mutations in the studied loci were detected in 65.6 % of the samples, five new mutations were identified. A decrease of the mutation frequency in the *FGFR3* and *TERT* genes was shown, an increase — *TP53* in order ($Ta-T1/low\ G$) > ($T1/high\ G$) > ($>T2/any\ G$). The largest area under the ROC curve (0.807 ± 0.092 , $p = 0.004$) was demonstrated for the prognostic classifier with the independent variables: mutation in *FGFR3* and/or *TERT*; mutation *TP53*; overexpression of the *FGFR3* gene. The *FGFR3*, *TERT* mutations and/or *FGFR3* overexpression in the absence of *TP53* mutation indicates minimally invasive primary tumor. On the contrary, harboring *TP53* mutation indicate the features of muscle-invasive BC at the genetic level. Using this algorithm, we reclassified 21 of T1G3 BC cases as having characteristics associated with non-invasive tumor in 43 %, and invasive BC in 57 % of patients.

Conclusion. The aforementioned prognostic model could be used as additional laboratory test in assessing the malignancy and progression risk of non-muscle invasive BC.

Key words: bladder cancer, somatic mutation, gene expression, polymerase chain reaction, sequencing, prognostic classifier, TCGA cluster

For citation: Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Kuznetsova E.B. et al. *FGFR3*, *TERT*, *TP53* mutations and the *FGFR3* gene expression in bladder cancer as prognostic markers. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):89–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-89-100.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) по распространенности занимает 13-е место среди всех онкологических заболеваний и 9-е место среди онкологических заболеваний у мужчин в России, является актуальной проблемой современной онкоурологии [1]. Ежегодно в мире регистрируют около 549 тыс. новых случаев РМП и 200 тыс. летальных исходов от этого заболевания [2]. В 80 % случаев выявляют немышечно-инвазивный РМП (НМИРМП) на стадиях Ta, T1, карциномы *in situ* (CIS) по классификации TNM, в 25 % случаев — мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) на стадии T2 и выше, а также распространенные формы заболевания с метастазами [3, 4].

С точки зрения молекулярного патогенеза НМИРМП и МИРМП развиваются по различным путям. Для НМИРМП характерны точечные активирующие мутации в онкогенах *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT*, генах RAS-семейства, генах эпигенетической регуляции (*KDM6A* и некоторых других), и предраковые изменения на морфологическом уровне характеризуются в основном гиперплазией. МИРМП развивается, как правило, через стадии дисплазии и CIS, для него характерны мутации в генах ремоделирования хроматина, генах-супрессорах *TP53*, *RB1*, *PTEN*, а также множественные хромосомные перестройки, возникшие путем хромотрипсиса [5].

Несмотря на то что НМИРМП, по сравнению с МИРМП, характеризуется благоприятным прогнозом, остаются актуальными вопросы поиска биомаркеров рецидива НМИРМП, частота которого достигает 45–60 % в течение 5 лет после удаления первичной опухоли в ходе трансуретральной резекции. Не менее

важной является задача формирования прогностических систем маркеров, которые позволят заранее выделять когорту пациентов с высокой вероятностью перехода опухоли в инвазивную и метастазирующую форму (таких при НМИРМП насчитывают 10–15 % случаев), особенно в группе промежуточного прогноза Ta–high G и T1–low/high G, а также определять опухоли, резистентные к адъювантной химио- и иммунотерапии [4, 6, 7].

В настоящее время рассматривают несколько подходов к созданию прогностических классификаторов, основанных, как правило, на иммуногистохимических (ИГХ) и генетических критериях. Если использовать ИГХ-метод, то для отнесения образца к одному из прогностических кластеров может потребоваться до 25–26 антител к специфическим клеточным антигенам, что является довольно трудоемким и дорогостоящим анализом [8]. Анализ дифференциальной экспрессии генов при РМП на микрочипах высокой плотности позволяет получать экспрессионные профили, ассоциированные с прогнозом РМП. Однако эти профили характеризуются низкой воспроизводимостью в других исследованиях и себестоимость их анализа также высока [9, 10]. Ряд авторов исследовали сокращенные профили, например только гены, имеющие отношение к иммунной системе, или 50–100 генов, выбранных на основании предварительного эксперимента, но предвзятый выбор этих генов также отрицательно сказывается на воспроизводимости результатов в других работах [11, 12].

Наиболее информативное профилирование было предложено авторами из Университета Северной Каролины, группой Лунда по изучению РМП, группой

Андерсена и другими исследователями на основании информации в базе данных The Cancer Genome Atlas (TCGA) [13]. База TCGA содержит информацию о мутациях, изменениях в экспрессии генов и эпигенетических нарушениях в сотнях образцов опухолей, относящихся к онкоурологическим заболеваниям, и может быть использована для биоинформатического анализа экспериментальных данных различных авторов или выбора генов-кандидатов в планируемом с определенной целью исследовании РМП [14].

В целях формирования панели прогностических маркеров для определения прогноза НМИРМП по мутациям и изменению экспрессии ограниченного количества генов, которые можно было бы выявлять с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени или другими молекулярно-генетическими методами, не требующими обязательного применения микрочиповых технологий, нами были изучены мутации генов *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT*, *TP53* и экспрессия генов *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1*, *GATA3*. Этот выбор был сделан на основании ранее опубликованных данных метаанализа 2411 случаев РМП по критериям TCGA, анализа основных классифицирующих признаков для отнесения к базальному, люминальному и другим минорным типам РМП с прогностическим значением, а также ассоциаций с химио- и иммунотерапией [15–17].

Цель исследования – совершенствование алгоритмов прогноза у пациентов с НМИРМП промежуточного риска прогрессирования заболевания с учетом молекулярно-генетических особенностей первичной опухоли.

Материалы и методы

Характеристика выборки. Исследованы образцы замороженных опухолевой и условно нормальной тканей, полученных от 125 больных первичным РМП, которым проводили хирургическое лечение. Трансуретральная резекция была выполнена 106 пациентам со стадиями Та–Т1, цистэктомия – 19 пациентам с распространенными формами заболевания. По распространенности первичной опухоли согласно классификации TNM 10,4 % (13/125) случаев соответствовали стадии Та, 74,4 % (93/125) – Т1, 13,6 % (17/125) – Т2, по 1 случаю приходилось на стадии Т3 и Т4. Высокодифференцированные опухоли (low grade) составляли 80,2 % (85/106), низкодифференцированные (high grade) – 19,8 % (21/106) случаев среди опухолей Та–Т1.

Анализ точковых мутаций. Геномную ДНК из опухолевой и условно нормальной тканей выделяли с помощью набора «ДНК-сорб-В» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Предварительно проводили гомогенизацию тканей размером 2 × 2 мм со стеклянными шариками и лизис образца в объеме 200 мкл

с протеиназой. Полученные образцы геномной ДНК использовали для постановки ПЦР. Последовательности праймеров для экзонов 7 и 10 *FGFR3*, экзонов 9 и 20 *PIK3CA* опубликованы нами ранее [18]. При тех же условиях амплификации использовали праймеры для промотора *TERT* [19] и экзонов 5–9 *TP53* [20]. Реакционная смесь содержала 50–100 нг геномной ДНК, 2,5 мМ хлорида магния, 1,5 мМ каждого dNTP, по 2 пмоль прямого и обратного праймеров для каждого локуса, 1 ед. термостабильной Taq-полимеразы, 5 мкл буфера для ПЦР 5x (Интерлабсервис, Россия), объем смеси составлял 25 мкл. Температурные параметры ПЦР: 95 °С 1 мин 45 с, затем 35 циклов при 95 °С 45 с, 60 °С 25 с, 72 °С 30 с, финальная элонгация при 72 °С 50 с.

Для инактивации не вошедших в реакцию праймеров и dNTPs к 7 мкл ПЦР-смеси после окончания реакции добавляли 4 е.а. экзонуклеазы 1 из *Escherichia coli* (Fermentas, Литва) и 1 е.а. щелочной фосфатазы из кишечника теленка (СибЭнзим, Россия), по 0,5 мкл 10х-буферов для указанных ферментов, общий объем смеси 10 мкл. Инкубировали образцы в течение 1 ч с последующей инактивацией ферментов при температуре 85 °С 10 мин. Далее проводили реакцию получения пула меченых фрагментов с помощью набора BigDye® Terminator v3.1. Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование ПЦР-продуктов по Сэнгеру осуществляли на капиллярном генетическом анализаторе 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

Исследование экспрессии генов. Тотальную РНК выделяли из гомогенатов тканей с помощью набора «РНК-сорб» (НекстБио, Россия). Затем обрабатывали образцы ДНКазой (СибЭнзим, Россия) по протоколу производителя. Полученные препараты РНК использовали в реакции обратной транскрипции с применением набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Экспрессию генов определяли методом ПЦР в реальном времени с TaqMan-зондами по алгоритму $2^{-\Delta\Delta C_t}$ на детектирующем термоциклере DT Prime (ДНК-технология, Россия). Каждую реакцию проводили в 3 повторениях. Использовали смеси локус-специфичных праймеров и зондов FAM-MGB (Thermo Fisher Scientific, США): Hs00179829_m1 (*FGFR3*), Hs01076088_m1 (*EGFR*), Hs01001580_m1 (*ERBB2*), Hs04187555_m1 (*FOXA1*), Hs00231122_m1 (*GATA3*) и Hs02786624_g1 (*GAPDH* – референсный ген). Состав реакции: 10 мкл реакционной смеси TaqMan Universal Master Mix II, 1 мкл препарата комплементарной ДНК (кДНК), 1 мкл TaqMan Gene Expression Assay, до 20 мкл деионизированной воды. Температурные параметры: 95 °С 10 мин, далее 45 циклов включали 95 °С 15 с, 60 °С 1 мин.

Статистический анализ данных. На первом этапе определяли частоты мутаций и средние значения экспрессии генов в ткани опухоли относительно условной нормы. Сравнительный анализ частоты мутаций между

группами проводили с помощью точного критерия Фишера и χ^2 -критерия. Далее выполняли логистическую регрессию и кластерный анализ для мутаций и гиперэкспрессии отдельных генов. Для сравнения показателей между несколькими группами также применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Расчеты проводили с помощью программ GraphPad Prism 9.0.0 (GraphPad Software, США) и Statistica 10.0 (StatSoft, Россия).

Результаты

Мутации генов *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* в исследованной выборке. Исследованы 125 образцов ДНК опухолевой ткани на наличие мутаций в экзонах 7 и 10 гена *FGFR3*. Точковые мутации были выявлены в 31,2 % (39/125) образцов, все мутации были соматическими, что подтверждено секвенированием тех же локусов в ДНК из условно нормальной ткани. Наиболее часто встречались мутации с.746C>G (р.S249C) – 55 % (22/40), с.1124A>G (р.Y375C) – 25 % (10/40) и с.742C>T (р.R248C) – 7,5 % (3/40) (табл. 1). В образцах от 2 пациентов была выявлена мутация с.1144G>A (р.G382R), в единичных случаях – с.1117A>T (р.S373C) и с.815A>T (р.E272V). В 1 случае наблюдали сочетание мутаций р.S249C и с.1156T>C (р.F386L). Шесть мутаций *FGFR3* ранее были обнаружены при разных типах опухолей и описаны как драйверные активирующие мутации, мутация р.E272V выявлена нами впервые, ее патогенное значение пока не охарактеризовано.

Анализ мутаций в экзонах 9 и 20 гена *PIK3CA* позволил определить мутации в 11 % (14/125) случаев. Наиболее распространенной мутацией была с.3140A>G (р.H1047R) с частотой 42,9 % (6/14), частоты других

мутаций составили: с.1634A>C (р.E545A) – 28,6 % (4/14), с.1633G>A (р.E545K) – 14,3 % (2/14), в единичных случаях обнаружены мутации с.1624G>A (р.E542K) и с.3140A>T (р.H1047L). Все выявленные мутации *PIK3CA* ранее охарактеризованы как драйверные активирующие мутации в злокачественных опухолях.

Кроме точковых мутаций в кодирующих областях нами изучены «горячие точки» в промоторе гена *TERT*. Мутации *TERT* были выявлены в 41 % (51/125) случаев. В тестируемом участке промотора обнаружены мутации с.–124C>T – 76,5 % (39/51), с.–146C>T – 21,6 % (11/51), в 1 случае – с.–124C>A. Точковая мутация хотя бы в 1 из 3 исследованных онкогенов *FGFR3*, *PIK3CA* и *TERT* была выявлена в 58,4 % (73/125) образцов РМП.

В ходе работы были выявлены 13 различных соматических мутаций в гене *TP53*, из них р.S241F и с.782-8del16 были обнаружены в 1 образце, возможно, отражая процесс инактивации гена-супрессора *TP53* согласно двухударной модели Кнудсена или клональную гетерогенность опухоли. Большинство мутаций составляли однонуклеотидные замены – 76,9 % (9/13) выявленных изменений, из них р.R213* ранее была описана как инактивирующая нонсенс-мутация при РМП, остальные были миссенс-мутациями (р.E285K встречалась в выборке дважды). В базе COSMIC указано, что 5 из 8 этих миссенс-мутаций ранее были обнаружены в РМП, миссенс-мутации р.G302A, р.V157F и р.R181L описаны при других типах опухолей или определены нами в РМП впервые. В частности, мутация р.G302A находится в кодоне, который подвергается нонсенс-мутациям, и не описана ранее (см. табл. 1).

Однако в этой же позиции *TP53* были идентифицированы мутации р.G302E при колоректальном раке

Таблица 1. Характеристика выявленных мутаций

Table 1. Characteristics of the observed mutations

Ген Gene	Мутация Mutation	COSMIC	Тип мутации ¹ Type of mutation ¹	Опухоль ² Tumor ²
<i>FGFR3</i>	р.S249C	COSM715	Активирующая Activating	РМП, ПК, НМРЛ, РШМ, тератома BC, SCC, NSCLC, CC, teratoma
	р.Y375C	COSM718	Активирующая Activating	РМП, СК, ОГЗ, РШМ, ПКП, ГК BC, SK, OHD, CC, PRCC, HCC
	р.R248C	COSM714	Активирующая Activating	РМП, ПК, НМРЛ, невус, СК BC, SCC, NSCLC, nevus, SK
	р.G382R	COSM24842	Активирующая Activating	РМП, ПК, РМЖ, РЖ BC, SCC, BRC, GC
	р.S373C	COSM17461	Активирующая Activating	РМП и СК BC and SK
	р.E272V	Her No	VUS	РМП ³ BC ³
	р.F386L	COSM724	Активирующая Activating	РПЖ, НМРЛ, РШЖ, РМП PC, NSCLC, TC, BC

Ген Gene	Мутация Mutation	COSMIC	Тип мутации ¹ Type of mutation ¹	Опухоль ² Tumor ²
PIK3CA	p.H1047R	COSM775	Активирующая Activating	РМЖ, КР, ЭК, РЯ, ПК, РМП BRC, CRC, EC, OC, SCC, BC
	p.E545A	COSM12458	Активирующая Activating	РМЖ, РП, РЯ, КР, ЭК, РМП BRC, EPC, OC, CRC, EC, BC
	p.E545K	COSM763	Активирующая Activating	РМЖ, КР, РМП, ПК, НМРЛ BRC, CRC, BC, SCC, NSCLC
	p.E542K	COSM760	Активирующая Activating	РМЖ, КР, РМП, ЭК, ПК BRC, CRC, BC, EC, SCC
	p.H1047L	COSM776	Активирующая Activating	РМЖ, КР, ЭК, РМП, НМРЛ BRC, CRC, EC, BC, NSCLC
TERT	c.-124C>T/A	Het No	Активирующая Activating	РМП, РЩЖ, меланома, ГК [21, 22] BC, TC, melanoma, HCC [21, 22]
	c.-146C>T	Het No	Активирующая Activating	
TP53	c.626_627del	COSM6482	Инактивирующая Inactivating	РМЖ, КР, ПК, РП, глиома, РМП ³ BRC, CRC, SCC, EPC, glioma, BC ³
	c.789_791del	Het No	VUS	РМП ³ BC ³
	c.783-1del15	Het No	Инактивирующая Inactivating	РМП ³ BC ³
	c.782-8del16	Het No	Инактивирующая Inactivating	РМП ³ BC ³
	p.S241F	COSM10812	Инактивирующая Inactivating	РМЖ, меланома, РМП, КР, ОГЗ BRC, melanoma, BC, CRC, OHD
	p.R249S	COSM10785	VUS	НМРЛ, ГК, РМЖ, РМП, КР NSCLC, HCC, BRC, BC, CRC
	p.R248G	COSM11564	Инактивирующая Inactivating	НМРЛ, ОГЗ, РМЖ, РЯ, КР, РМП NSCLC, OHD, BRC, OC, CRC, BC
	p.V157F	COSM10670	VUS	НМРЛ, ПК, ГК, КР, РП, РМП ³ NSCLC, SCC, HCC, CRC, EPC, BC ³
	p.E285K	COSM10722	Инактивирующая Inactivating	РМП, РМЖ, КР, НМРЛ, РП BC, BRC, CRC, NSCLC, EPC
	p.R181L	COSM44152	Инактивирующая Inactivating	КР, РМЖ, ПК, РМП ³ CRC, BRC, SCC, BC ³
	p.P151A	COSM44944	Инактивирующая Inactivating	РМЖ, НМРЛ, КР, ГК, РПЖ, РМП BRC, NSCLC, CRC, HCC, PC, BC
	p.G302A	Het No	VUS	РМП ³ BC ³
	p.R213*	COSM10654	Инактивирующая Inactivating	КР, РМЖ, меланома, ПК, РМП CRC, BRC, melanoma, SCC, BC

¹По данным в базе COSMIC (<https://cancer.sanger.ac.uk>) и связанных с ней источников, если не указано иное.

²Указаны не более 5–6 наиболее частых локализаций.

³Впервые описана в настоящей работе.

Примечание. РМП – рак мочевого пузыря; ПК – плоскоклеточная карцинома; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; РШМ – рак шейки матки; СК – себорейный кератоз; ОГЗ – онкогематологические заболевания; ПКП – папиллярная карцинома почки; ГК – гепатоцеллюлярная карцинома; РМЖ – рак молочной железы; РЖ – рак желудка; РПЖ – рак предстательной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы; КР – колоректальный рак; ЭК – эндометриальная карцинома; РЯ – рак яичников; РП – рак пищевода; VUS – вариант с неизвестным клиническим значением.

¹According to data in the COSMIC database (<https://cancer.sanger.ac.uk>) and related links, unless otherwise indicated.

²No more than 5–6 most frequent localizations are indicated.

³Described for the first time in this study.

Note. BC – bladder cancer; SCC – squamous cell carcinoma; NSCLC – non-small cell lung cancer; CC – cervical cancer; SK – seborrheic keratosis; OHD – oncohematological diseases; PRCC – papillary renal cell carcinoma; HCC – hepatocellular carcinoma; BRC – breast cancer; GC – gastric cancer; PC – prostate cancer; TC – thyroid cancer; CRC – colorectal cancer; EC – endometrial carcinoma; OC – ovarian cancer; EPC – esophageal cancer; VUS – variant of uncertain significance.

и плоскоклеточном раке верхних дыхательных путей, а также p.G302R — при РМП. Обе известные мутации имеют значение патогенности FATHMM 0,21 и 0,33 соответственно и классифицируются как нейтральные изменения белка TP53. На данном этапе работы мы классифицировали p.G302A как генетический вариант с неизвестной клинической значимостью (variant of uncertain significance, VUS), не исключая того, что он может быть мутацией-пассажем, а не мутацией-драйвером. Мутации p.R249S и p.V157F со значением патогенности FATHMM 0,24 также указаны в базе COSMIC как нейтральные изменения продукта гена, однако они встречаются во многих типах опухолей и в ряде исследований рассматриваются вместе с другими мутациями в качестве драйверных нарушений и прогностических критериев, в связи с чем в нашей работе мы также классифицировали их как VUS. В 4 случаях мутации TP53 представляли собой делеции, описанные нами впервые при РМП. Делеция со сдвигом рамки считывания c.626_627del описана ранее при разных типах опухолей (не при РМП) как патогенная. Мутация c.789_791del приводит к делеции лизина в положении 264 полипептидной цепи TP53 и не была описана ранее, данных о ее патогенности пока недостаточно. Вместе с тем при аденокарциноме легкого описана драйверная мутация c.789_803del (p.L264_N268del), также приводящая к делеции 5 аминокислотных остатков в указанном участке белка, в том числе L264 [23]. Мутации c.783-1del15 и c.782-8del16 приводят к утрате сайта сплайсинга, в этом участке описаны аналогичные патогенные малые делеции, в связи с чем данные мутации были классифицированы как инактивирующие изменения в TP53. В целом мутации в исследованных участках генов FGFR3, PIK3CA, TERT и TP53 были выявлены в 65,6 % (43/125) образцов.

Сравнение профиля мутаций в клинических группах пациентов. Для последующего сравнительного анализа пациентов разделили на группы условно благоприятного прогноза НМИРМП — 68 % (85/125 пациентов, Ta–T1/low G), высокого риска прогрессирования НМИРМП — 16,8 % (21/125 пациентов, T1/high G) и распространенного РМП — 15,2 % (19/125 пациентов, >T2/любая G). Разделение на указанные группы выполнено с учетом действующей TNM-классификации РМП и цели настоящего исследования. Профиль мутаций предполагалось оценить при увеличении злокачественности РМП в ряду: НМИРМП низкого риска прогрессирования (первичная солитарная опухоль TaG1, папиллярно-уротелиальная карцинома low G, <3 см, без CIS), промежуточного риска (опухоли, не попадающие в категории низкого и высокого риска), высокого риска (наличие любого из следующих факторов: T1, G3, CIS, множественные и рецидивные опухоли >3 см при TaG1/2) и МИРМП (>T2/любая G) согласно действующим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [24]. Поскольку в нашей выборке не было образцов в группе промежуточного риска НМИРМП по клиническим и патоморфологическим данным, анализ проводили для оставшихся 3 из 4 групп. Наблюдали достоверное снижение относительной частоты мутаций в генах FGFR3 и TERT, увеличение — в TP53 в ряду (Ta–T1/low G) > (T1/high G) > (>T2/любая G). Показана обратная корреляция встречаемости мутаций FGFR3, TERT, а также комбинации FGFR3/TERT с прогрессированием РМП ($p = 0,001$; табл. 2).

Экспрессия генов 2-го кластера TCGA. Наряду с анализом часто мутирующих при НМИРМП онкогенов нами проведено исследование экспрессии генов FGFR3, EGFR, ERBB2, FOXA1, GATA3, входящих в ядро 2-го кластера TCGA по данным J.E. Rosenberg и соавт. [17].

Таблица 2. Мутации FGFR3, PIK3CA, TERT и TP53 в прогностических группах пациентов

Table 2. Mutations of the FGFR3, PIK3CA, TERT, and TP53 genes in prognostic groups of patients

Ген Gene	Ta–T1/low G, %	T1/high G, %	>T2, %	Коэффициент корреляции Спирмена (95 % доверительный интервал) Spearman's correlation coefficient (95 % confidence interval)	Вероятность нулевой гипотезы Probability of the null hypothesis
FGFR3	40,0 (34)	19,0 (4)	5,3 (1)	–0,26 (–0,42...–0,08)	0,004
PIK3CA	11,8 (10)	9,5 (2)	10,5 (2)	–0,02 (–0,21...0,16)	0,791
TERT	45,9 (39)	38,1 (8)	21,1 (4)	–0,17 (–0,34...0,01)	0,048
TP53	4,7 (4)	14,3 (3)	31,6 (6)	0,3 (0,12...0,45)	0,001
F/T*	63,5 (54)	47,6 (10)	21,1 (4)	–0,29 (–0,44...–0,11)	0,001

*Мутация в FGFR3 и/или TERT.

Примечание. В скобках указано количество образцов с мутациями.

*Mutation in the FGFR3 and/or TERT.

Note. The number of samples with mutations is indicated in brackets.

Таблица 3. Гиперэкспрессия *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1* и *GATA3* в прогностических группах пациентов

Table 3. Overexpression of the *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1*, and *GATA3* genes in prognostic groups of patients

Ген Gene	Ta–T1/low G, %	T1/high G, %	>T2, %	Коэффициент корреляции Спирмена Spearman's correlation coefficient	Вероятность нулевой гипотезы Probability of the null hypothesis
<i>FGFR3</i>	52,1 (25/48)	41,2 (7/17)	37,5 (3/8)	–0,15	0,21
<i>EGFR</i>	38,8 (19/49)	43,8 (7/16)	33,3 (4/12)	–0,01	0,94
<i>ERBB2</i>	49,1 (28/57)	44,4 (8/18)	42,9 (6/14)	–0,06	0,74
<i>FOXA1</i>	55,4 (31/56)	46,6 (7/15)	41,7 (5/12)	–0,08	0,47
<i>GATA3</i>	46,6 (27/58)	47,1 (8/17)	35,7 (5/14)	–0,06	0,58

Примечание. В скобках указаны абсолютные частоты образцов с гиперэкспрессией.

Note. Absolute frequencies of overexpressed samples are indicated in brackets.

Экспрессию в опухоли относительно условно нормальной ткани определяли с помощью ПЦР в реальном времени по алгоритму $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Образцы были отнесены к имеющим гипер- или гипоекспрессию при изменении количества кДНК исследуемого гена в опухоли относительно нормы более чем в 3 раза. В расчеты по каждому гену были взяты только те образцы, которые позволяли достоверно определить экспрессию референсного и контрольного генов в опухоли и условной норме. Доля образцов с гиперэкспрессией составила: *EGFR* – 39,0 % (30/77), *ERBB2* – 47,2 % (42/89), *FGFR3* – 47,9 % (35/73), *FOXA1* – 51,8 % (43/83), *GATA3* – 44,9 % (40/89). Снижение экспрессии было отмечено в 10,8 % (9/83) случаев для гена *FOXA1*, в 6,7 % (6/89) для *GATA3* и в 1 образце для *ERBB2*.

Сравнительный анализ экспрессии был проведен в тех же группах пациентов, что и анализ мутаций: (Ta–T1/low G), (T1/high G) и (>T2/любая G) (табл. 3). Хотя частота гиперэкспрессии *FGFR3*, *ERBB2* и *FOXA1* снижалась в ряду (Ta–T1/low G) > (T1/high G) > (>T2/любая G), эти различия были недостоверны при уровне значимости 0,05 и указанном выше количестве проанализированных образцов по каждому гену.

Комплексный анализ мутаций и экспрессии генов. Нами выполнено сравнение профиля мутаций всех исследованных локусов и экспрессионных профилей 5 генов, вошедших в исследование, с учетом стадии РМП и степени дифференцировки первичной опухоли. Кластерный анализ был проведен на основе мутаций и экспрессии исследованных генов как независимых признаков и зависимой переменной, принимающей значения от 1 до 3 в ряду (Ta–T1/low G) > (T1/high G) > (>T2/любая G). Расчеты выполнены для 65 образцов, в которых было возможно оценить экспрессию большинства исследованных генов. Показано, что наиболее инвазивные опухоли характеризовались наличием мутаций *TP53* и отсутствием мутаций *FGFR3*, *PIK3CA* и *TERT* (рис. 1).

Кластеры со значением зависимой переменной, наиболее близким к единице, имели либо мутацию *FGFR3*, *PIK3CA* или *TERT*, либо гиперэкспрессию *FGFR3* без мутаций *TP53*. С учетом полученных результатов, описанных нами в предыдущих разделах, была выполнена множественная логистическая регрессия при включении в расчет независимых переменных: мутации в *FGFR3* и/или *TERT* (mutFGFR3/TERT), мутации *TP53* (mutTP53) и гиперэкспрессии *FGFR3* (FGFR3hyperexpr). Уравнение регрессии:

$$\text{Inv} = 0,677 + 0,959 (\text{mutTP53}) - 1,823 (\text{mutFGFR3/TERT}) - 0,88 (\text{FGFR3hyperexpr}),$$

где Inv – вероятность попадания в группу МИРМП при пороговом уровне этого показателя, равном 0,5, наличие/отсутствие признака принимает значение 1 или 0 соответственно. В этом анализе было проведено сравнение на группах (Ta–T1/low G, Inv = 0) и (>T2/любая G, Inv = 1) для того, чтобы применить полученный результат для реклассификации образцов в промежуточной группе (T1/high G). Площадь под ROC-кривой составила $0,807 \pm 0,092$ при $p = 0,004$ (рис. 2). Эта ROC-кривая демонстрирует лучшие диагностические характеристики, чем аналогичная модель на основе анализа мутаций *FGFR3/TERT* + *TP53* или *FGFR3* + *TP53*, показавших по отдельности наиболее выраженные ассоциации в ряду (Ta–T1/low G) > (T1/high G) > (>T2/любая G).

Используя комбинированный тест на мутации и экспрессию, мы реклассифицировали 21 случай РМП T1G3 как имеющий характеристики неинвазивных опухолей в 43 % (9/21) случаев и, напротив, мышечно-инвазивного РМП – у 57 % (12/21) пациентов. Полученные данные согласуются с результатами анализа соматических мутаций и указывают на активирующую мутацию и гиперэкспрессию *FGFR3*, а также на наличие мутации *TERT* при отсутствии мутации *TP53*.

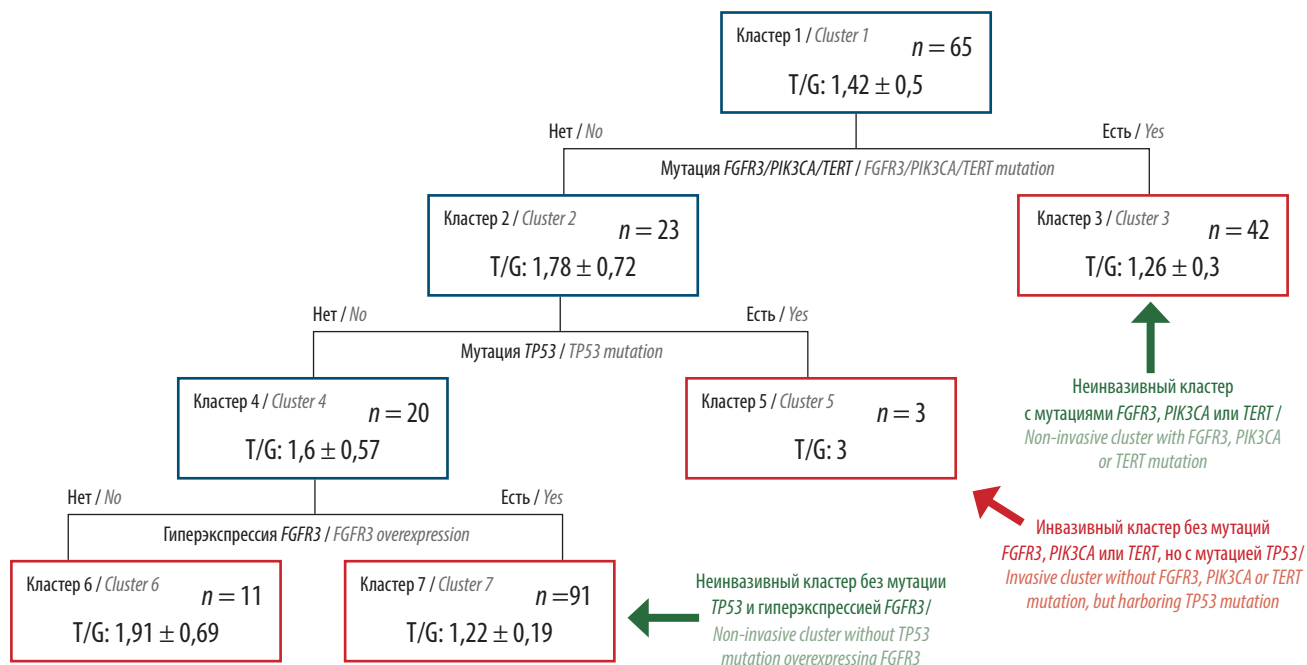


Рис. 1. Кластеры образцов с разной степенью инвазии в зависимости от мутаций и экспрессии исследованных генов. Синим показаны промежуточные группы, красным — конечные кластеры; n — количество случаев; T/G — инвазия в ряду (Ta—T1/low G) > (T1/high G) > (>T2/любая G) по шкале от 1 до 3

Fig. 1. Clusters include the samples with different invasion regarding to mutations and gene expression. Intermediate groups are shown in blue, terminal clusters are shown in red; n — the number of cases; T/G is invasion in order (Ta—T1/low G) > (T1/high G) > (>T2/any G) on a scale from 1 to 3

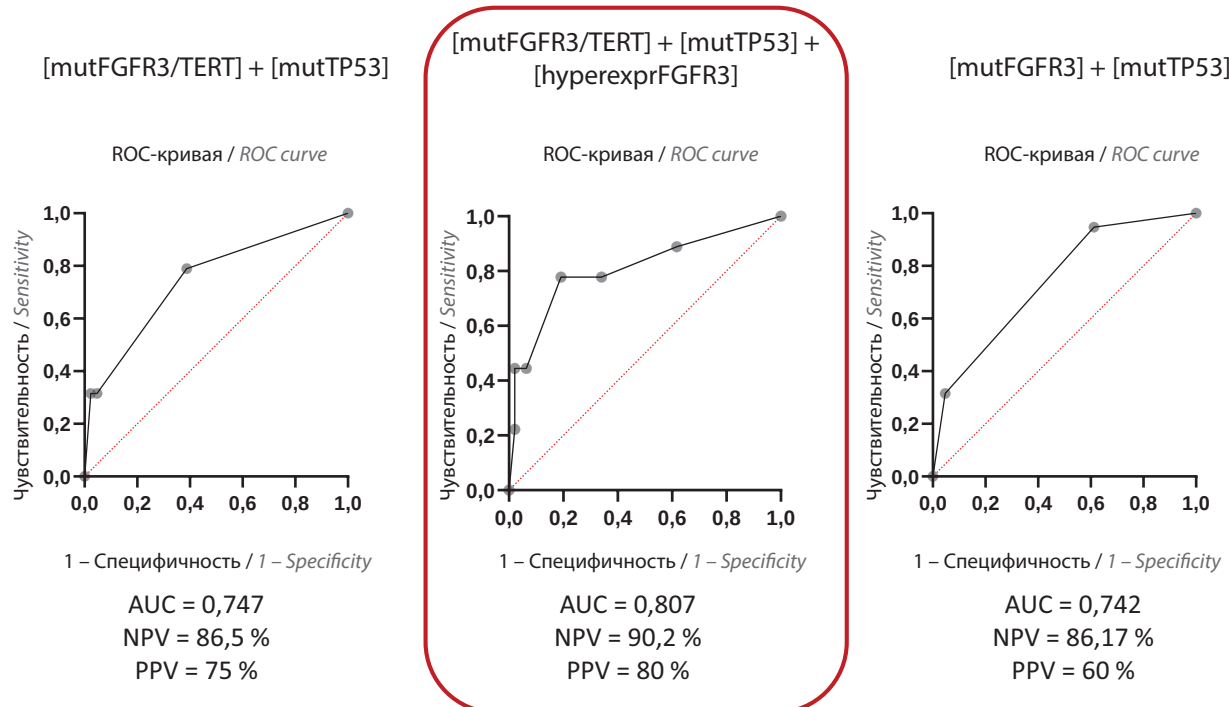


Рис. 2. ROC-кривые при различных сочетаниях классифицирующих признаков, показавших ассоциации со стадиями рака мочевого пузыря. В квадратных скобках указаны независимые переменные; mut — мутация; hyperexpr — гиперэкспрессия; AUC — площадь под ROC-кривой; NPV — предиктивная ценность отрицательного результата; PPV — предиктивная ценность положительного результата

Fig. 2. ROC curves for different combinations of classifiers those were associated with bladder cancer stages. Independent variables are indicated in square brackets; mut — mutation; hyperexpr — overexpression; AUC — area under the curve; NPV — negative predictive value; PPV — positive predictive value

как на наиболее значимые признаки неинвазивных опухолей, тогда как наличие мутации *TP53* увеличивает инвазивность РМП.

Обсуждение

Определенные нами частоты мутаций в онкогенах *FGFR3*, *PIK3CA* и *TERT*, а также более высокая частота мутаций *TERT* по сравнению с двумя другими генами и преобладание p.S249C среди мажорных мутаций *FGFR3* согласуются с данными других авторов [25]. Вместе с тем в части образцов были выявлены минорные мутации *FGFR3*, также относительно редкими были большинство идентифицированных мутаций *TP53*, 4 из которых описаны нами впервые. Отметим, что мы определяли только точковые мутации в кодирующей части *TP53*, тогда как значительную долю мутаций этого гена составляют протяженные делеции, в связи с чем суммарная частота мутаций *TP53* меньше, чем в цитированном выше источнике. Ассоциация мутаций *FGFR3* с низкой степенью злокачественности, начальными стадиями заболевания и безрецидивной выживаемостью показана ранее и, в целом, не противоречит полученным нами данным [26]. То же касается отрицательной ассоциации мутаций *TP53* с клиническими параметрами, в связи с чем оба гена вошли в предложенную нами прогностическую модель НМИРМП. Сочетанного определения мутаций *FGFR3* и *TP53* в качестве теста с высокой прогностической ценностью при РМП с помощью генетических и ИГХ-методов придерживаются в настоящее время и другие специалисты [27].

По данным ряда авторов, мутации в промоторе *TERT* относятся к частым нарушениям не только в НМИРМП, но и в МИРМП, хотя и в несколько меньшей доле случаев [16]. В связи с этим возникает вопрос об обоснованности включения их в прогностический классификатор при НМИРМП. Однако в нашей работе анализ мутаций этого гена в формате «мутация хотя бы в одном из генов *FGFR3* и/или *TERT*» как одного из исследуемых признаков позволил достичь необходимого количества активирующих мутаций в онкогенах для сравнительного анализа и выявления достоверных ассоциаций (корреляций) между 3 подгруппами в нашей выборке из 125 образцов. Возможно, дальнейшее расширение выборки позволит более точно оценить целесообразность присутствия мутаций промотора *TERT* в прогностической модели. Определение мутаций в рамках предлагаемого алгоритма может иметь прогностическое значение не только с точки зрения отнесения пациента к группе риска прогрессирования НМИРМП, но и для последующей таргетной терапии. Например, наличие активирующей мутации *FGFR3* является показанием для назначения эрдафитиниба — пан-FGFR-ингибитора, который может быть применен у пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМП и мутациями в *FGFR2/FGFR3* после прогрессирования на фоне

химиотерапии препаратами платины и неэффективной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [28].

Помимо мутаций в качестве возможных классифицирующих признаков была исследована экспрессия 5 генов. Кластерный анализ показал, что только гиперэкспрессия гена *FGFR3*, но не *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1* или *GATA3* имела прогностическое значение. Отметим, что в некоторых работах с применением метода ПЦР в реальном времени были показаны, например, ассоциация гиперэкспрессии гена *ERBB2* с высоким риском прогрессирования НМИРМП в случае выявления CIS [29] и ассоциация гиперэкспрессии гена *EGFR* с неблагоприятным прогнозом у пациентов с НМИРМП после трансуретральной резекции, получающих адъювантную терапию [30]. Не исключено, что это может быть связано с условным пороговым уровнем гиперэкспрессии, который был установлен нами как трехкратное увеличение экспрессии гена в опухоли относительно нормальной ткани по алгоритму $2^{-\Delta\Delta C_t}$ с учетом аналогичных работ [9, 31], чтобы отсеять менее выраженные и низковоспроизводимые результаты по дифференциально экспрессирующимся генам. Мы не обнаружили ассоциации соматических мутаций *FGFR3* с гиперэкспрессией этого гена. В литературе данные о корреляции экспрессии *FGFR3* на уровне матричной РНК и зрелого рецептора неоднозначны [26]. Гиперэкспрессия *FGFR3* может рассматриваться как классифицирующий признак в нашей модели и быть ассоциирована с безрецидивной выживаемостью, по данным различных авторов. В частности, в работе отечественных коллег экспрессию гена *FGFR3* определяли вместе с экспрессией PD-L1 для оценки риска прогрессирования НМИРМП [32]. В работе других авторов с использованием данных TCGA и результатов собственного исследования был составлен прогностический классификатор НМИРМП, в котором экспрессия *FGFR3* и еще группы генов указывает на тот или иной подтип НМИРМП [33].

Отдельного внимания заслуживает вопрос, насколько сложным, многокомпонентным и высокопроизводительным с точки зрения методического подхода должен быть прогностический молекулярно-генетический тест. Первый подход заключается в высокопроизводительном генетическом и ИГХ-профилировании опухолей, затем в отнесении тестируемого образца к 1 из 6 молекулярных подтипов РМП. Вместе с тем метаанализ подобных работ с 2411 образцами РМП показывает, что значительная часть НМИРМП высокого риска демонстрирует на молекулярном уровне основные черты МИРМП [15]. Поэтому в ряде случаев возможно применение второго подхода, заключающегося в тестировании более простыми молекулярно-генетическими методами только наиболее значимых изменений в геноме, которые встречаются при РМП с относительно высокой частотой и могут иметь диагностическое или прогностическое значение. Например, анализ мутаций только в одном гене как диагностических маркеров РМП реализуется

в тест-системе Urodiag® PCR Kit. С ее помощью определяют мутации *FGFR3* методом модифицированной технологии аллель-специфичной ПЦР (MASO-PCR, Mutated Allele Specific Oligonucleotide-PCR) для диагностики рецидива НМИРМП по анализу мочи [34]. Применяют и аналогичные тест-системы с использованием ПЦР для определения в осадке мочи мутаций *TERT* при диагностике РМП и его рецидивов [25]. В связи с этим нам представляется возможным использование анализа мутаций и экспрессии *FGFR3*, *TERT* и *TP53* для оценки инвазивных свойств НМИРМП, который может быть дополнительным инструментом в лабораторной диагностике РМП.

Заключение

В настоящем исследовании проведен анализ мутаций генов *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53*, а также

экспрессии генов *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXA1*, *GATA3* в 125 образцах РМП. Показано, что наличие мутации *FGFR3*, *TERT* и/или гиперэкспрессии *FGFR3* при отсутствии мутации *TP53* указывает на малоинвазивные первичные опухоли. Напротив, присутствие мутации *TP53* свидетельствует о том, что на генетическом уровне опухоль демонстрирует черты МИРМП. Предложенная прогностическая модель может рассматриваться в будущем как дополнительный лабораторный тест при оценке злокачественности НМИРМП, что особенно актуально для оптимизации частоты проведения цистоскопий при мониторинге рецидива и назначения химиотерапии в клинических группах низкого и промежуточного риска рецидивирования соответственно после проведенного хирургического лечения первичного РМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. 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.
3. Fantini D., Meeks J.J. Genomic classification and risk stratification of bladder cancer. *World J Urol* 2018;37(9):1751–7. DOI: 10.1007/s00345-018-2558-2.
4. Matulay J.T., Kamat A.M. Advances in risk stratification of bladder cancer to guide personalized medicine. *F1000Res* 2018;7:F1000. DOI: 10.12688/f1000research.14903.1.
5. Audenet F., Attalla K., Sfakianos J.P. The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it? *Urol Oncol* 2018;36(7):313–20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.02.017.
6. Kang H.W., Seo S.P., Byun Y.J. et al. Molecular progression risk score for prediction of muscle invasion in primary T1 high-grade bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(4):274–80. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.02.001.
7. Yousef P.G., Gabril M.Y. An update on the molecular pathology of urinary bladder tumors. *Pathol Res Pract* 2018;214(1):1–6. DOI: 10.1016/j.prp.2017.11.003.
8. Sjodahl G. Molecular subtype profiling of urothelial carcinoma using a subtype-specific immunohistochemistry panel. *Methods Mol Biol* 2018;1655:53–64. DOI: 10.1007/978-1-4939-7234-0_5.
9. Tang F., He Z., Lei H. et al. Identification of differentially expressed genes and biological pathways in bladder cancer. *Mol Med Rep* 2018;17(5):6425–34. DOI: 10.3892/mmr.2018.8711.
10. Han Y., Jin X., Zhou H., Liu B. Identification of key genes associated with bladder cancer using gene expression profiles. *Oncol Lett* 2018;15(1):297–303. DOI: 10.3892/ol.2017.7310.
11. Ren R., Tyryshkin K., Graham C.H. et al. Comprehensive immune transcriptomic analysis in bladder cancer reveals subtype specific immune gene expression patterns of prognostic relevance. *Oncotarget* 2017;8(41):70982–1001. DOI: 10.18632/oncotarget.20237.
12. Li S., Liu X., Liu T. et al. Identification of biomarkers correlated with the TNM staging and overall survival of patients with bladder cancer. *Front Physiol* 2017;8:947. DOI: 10.3389/fphys.2017.00947.
13. McConkey D.J., Choi W. Molecular subtypes of bladder cancer. *Curr Oncol Rep* 2018;20(10):77. DOI: 10.1007/s11912-018-0727-5.
14. Chen F., Zhang Y., Bosse D. et al. Pan-urolitic cancer genomic subtypes that transcend tissue of origin. *Nat Commun* 2017;8(1):199. DOI: 10.1038/s41467-017-00289-x.
15. Tan T.Z., Rouanne M., Tan K.T. et al. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* 2019;75(3):423–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.027.
16. Creighton C.J. The clinical applications of The Cancer Genome Atlas project for bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(10):973–80. DOI: 10.1080/14737140.2018.1508999.
17. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):19009–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
18. Михайленко Д.С., Перепечин Д.В., Ефремов Г.Д. и др. Определение мутаций генов *FGFR3* и *PIK3CA* в ДНК из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(4):38–41. [Mihaylenko D.S., Perepechin D.V., Efremov G.D., Sivkov A.V., Apolihin O.I. Detection of *FGFR3* and *PIK3CA* mutations in DNA isolated from urine sediment of bladder cancer patients. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2015;(4):38–41. (In Russ.)].

19. Allory Y., Beukers W., Sagrera A. et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol* 2014;65(2):360–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.052.
20. Defavary R., Lemos J.A., Kashima S. et al. Analysis of the *p53* gene by PCR-SSCP in ten cases of Wilms' tumor. *Sao Paulo Med J* 2000;118(2):49–52. DOI: 10.1590/s1516-31802000000200005.
21. Zvereva M., Pisarev E., Hosen I. et al. Activating telomerase *TERT* promoter mutations and their application for the detection of bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6034. DOI: 10.3390/ijms21176034.
22. Yuan X., Liu T., Xu D. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in thyroid carcinomas: implications in precision oncology—a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;8(19):1244. DOI: 10.21037/atm-20-5024.
23. Zehir A., Benayed R., Shah R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(6):703–13. DOI: 10.1038/nm.4333.
24. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря: практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли 2020;10(32)3s2:541–54. [Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Bladder cancer treatment: RUSSCO practical guidelines. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2020;10(32)3s2:541–54. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32.
25. Necchi A., Madison R., Pal S.K. et al. Comprehensive genomic profiling of upper-tract and bladder urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus* 2020:S2405–4569(20)30214–5. DOI: 10.1016/j.euf.2020.08.001.
26. Van Rhijn B.W.G., Mertens L.S., Mayr R. et al. *FGFR3* mutation status and *FGFR3* expression in a large bladder cancer cohort treated by radical cystectomy: implications for anti-FGFR3 treatment? *Eur Urol* 2020;78(5):682–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.07.002.
27. Hodgson A., van Rhijn B.W.G., Kim S.S. et al. Reassessment of p53 immunohistochemistry thresholds in invasive high grade bladder cancer shows a better correlation with *TP53* and *FGFR3* mutations. *Pathol Res Pract* 2020;216(11):153186. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153186.
28. D'Angelo A., Bagby S., Galli I.C. et al. Overview of the clinical use of erdafitinib as a treatment option for the metastatic urothelial carcinoma: where do we stand. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(10):1139–46. DOI: 10.1080/17512433.2020.1823830.
29. Breyer J., Otto W., Wirtz R.M. et al. *ERBB2* expression as potential risk-stratification for early cystectomy in patients with pT1 bladder cancer and concomitant carcinoma *in situ*. *Urol Int* 2017;98(3):282–9. DOI: 10.1159/000453670.
30. Di Maida F., Mari A., Scalici Gesolfo C. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) cell expression during adjuvant treatment after transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a new potential tool to identify patients at higher risk of disease progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(4):e751–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.04.008.
31. Yu Y., Liu D., Liu Z. et al. The inhibitory effects of COL1A2 on colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion. *J Cancer* 2018;9(16):2953–62. DOI: 10.7150/jca.25542.
32. Blinova E., Buzdin A., Enikeev D. et al. Prognostic role of *FGFR3* expression status and tumor-related microRNAs level in association with PD-L1 expression in primary luminal non-muscular invasive bladder carcinoma. *Life (Basel)* 2020;10(11):305. DOI: 10.3390/life10110305.
33. Le Goux C., Vacher S., Schnitzler A. et al. Assessment of prognostic implication of a panel of oncogenes in bladder cancer and identification of a 3-gene signature associated with recurrence and progression risk in non-muscle-invasive bladder cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):16641. DOI: 10.1038/s41598-020-73642-8.
34. Roperch J.P., Hennion C. A novel ultra-sensitive method for the detection of *FGFR3* mutations in urine of bladder cancer patients – design of the Urodiag® PCR kit for surveillance of patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BMC Med Genet* 2020;21(1):112. DOI: 10.1186/s12881-020-01050-w.

Вклад авторов

Д.С. Михайленко: проведение большей части экспериментальных исследований, разработка дизайна исследования, написание следующих разделов статьи: «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение»;
 С.А. Сергиенко: формирование части выборки, написание раздела «Введение», участие в анализе результатов, подбор источников литературы по теме проекта;
 Е.Б. Кузнецова: секвенирование мутаций *TERT*;
 И.Н. Заборский: работа с базами данных пациентов, формирование части выборки;
 М.И. Мартынов: формирование основной части выборки, аннотация образцов клиническими данными;
 О.Б. Лоран: участие в составлении дизайна исследования;
 Г.Д. Ефремов, С.И. Самойлова: патоморфологическое исследование образцов рака мочевого пузыря;
 Б.Я. Алексеев: руководство клинической частью работы;
 В.В. Мусатова: статистический анализ результатов исследования;
 И.В. Буре: определение мутаций *FGFR3* в части выборки;
 М.В. Немцова: участие в анализе результатов работы и написании раздела «Обсуждение».

Authors' contributions

D.S. Mikhaylenko: performing most of the experimental research, design of the study, writing following sections of the article: Materials and methods, Results, Discussion;
 S.A. Sergienko: formation of a sample collection (part), writing the background, participation in the analysis of the results, selection of literature for this project;
 E.B. Kuznetsova: sequencing of the *TERT* mutations;
 I.N. Zaborsky: working with patient database, forming part of the sample cohort;
 M.I. Martynov: formation of the majority of the samples, annotation of cases with clinical data;
 O.B. Loran: participation in the design of the study;
 G.D. Efremov, S.A. Samoylova: pathomorphological examination of bladder cancer samples;
 B.Ya. Alekseev: management of the clinical part of this project;
 V.V. Musatova: statistical analysis of the results;
 I.V. Bure: determination of the *FGFR3* mutations in part of bladder cancer samples;
 M.V. Nemtsova: participation in the analysis of the results and writing the discussion.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>

С.А. Сергиенко / S.A. Sergienko: <https://orcid.org/0000-0001-5926-6901>

Е.Б. Кузнецова / E.B. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0002-7857-6320>

О.Б. Лоран / O.B. Loran: <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

Г.Д. Ефремов / G.D. Efremov: <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.В. Буре / I.V. Bure: <https://orcid.org/0000-0003-2043-5848>

М.В. Немцова / M.V.Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке государственного задания на 2020 г. Министерства высшего образования и науки Российской Федерации.

Financing. The study was partially supported by the Ministry of Higher Education and Science of Russian Federation for 2020.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России и утвержден Ученым советом 14.01.2019 (протокол № 1); Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (протокол № 9 от 20.12.2018).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated 14.01.2019); N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (protocol No. 9 dated 20.12.2018).

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

Статья поступила: 05.01.2021. Принята к публикации: 28.03.2021.

Article submitted: 05.01.2021. Accepted for publication: 28.03.2021.

Осложнения после радикальной цистпростатэктомии с различными вариантами гетеротопической уретероилеокутанеостомии

А.А. Кельн^{1, 2, 3}, Г.С. Петросян^{2, 3}, М.И. Школьник⁴, А.В. Лыков^{2, 3}, А.В. Купчин^{2, 3}, П.Б. Зотов^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³Областной урологический центр АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

Введение. Радикальная цистпростатэктомия в настоящее время считается самой трудоемкой операцией с большим числом вероятных осложнений. За последние десятилетия гетеротопическая реконструкция мочевого пузыря с использованием отрезка подвздошной кишки стала оптимальным методом деривации мочи. На сегодняшний день нами широко применяется модификация V-образной гетеротопической илеоцистопластики.

Цель исследования — сравнить ранние послеоперационные осложнения у пациентов, перенесших радикальную цистпростатэктомию с формированием кондуита по Брикеру и модифицированного V-образного кондуита.

Материалы и методы. В целях изучения и сравнения осложнений, возникших в первые 30 дней после операции, ретроспективно были отобраны пациенты после радикальной цистпростатэктомии с гетеротопической илеоцистопластикой. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с илеоцистопластикой по Брикеру (n = 46); 2-я — с модифицированной V-образной гетеротопической илеоцистопластикой (n = 49).

Результаты. Наибольшее количество осложнений зарегистрировано у пациентов 2-й группы — 19 (41,3 %), у пациентов 1-й группы осложнения отмечены в 14 (28,6 %) случаях. Повторные оперативные вмешательства потребовались 6 (12,2 %) пациентам 1-й группы и 5 (10,8 %) пациентам 2-й группы. Летальные исходы зарегистрированы у 3 (6,1 %) пациентов 1-й группы и у 2 (4,2 %) пациентов 2-й группы. Частота пиелонефритов в первые 30 дней у пациентов 1-й группы составила 8,2 %, 2-й группы — 23,9 %.

Заключение. Модифицированная V-образная гетеротопическая деривация мочи является легко выполнимой. Данный метод стоит использовать у пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне ранее диагностированного уретерогидронефроза, что считается достаточно частым следствием инвазивного характера рака мочевого пузыря с обструкцией мочеточников.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, гетеротопическая илеоцистопластика, пиелонефрит

Для цитирования: Кельн А.А., Петросян Г.С., Школьник М.И. и др. Осложнения после радикальной цистпростатэктомии с различными вариантами гетеротопической уретероилеокутанеостомии. Онкоурология 2021;17(1):101–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-101-106.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-101-106



Complications after radical cystoprostatectomy with various variants of the heterotopic ureteroneocystostomy

A.A. Keln^{1, 2, 3}, G.S. Petrosyan^{2, 3}, M.I. Shkolnik⁴, A.V. Lykov^{2, 3}, A.V. Kupchin^{2, 3}, P.B. Zotov^{1, 2}

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

³Regional Urological Center, “Neftyanik”; 8/1 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia;

⁴Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granova, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

Background. Radical cystoprostatectomy is currently considered the most time-consuming operation with a large number of possible complications. Over the past decades, heterotopic reconstruction of the bladder using a segment of the ileum has become the optimal method of urine derivation. To date, we have successfully used a modification of V-shaped heterotopic ileocystoplasty.

Objective: to compare early postoperative complications in patients who underwent radical cystoprostatectomy with the formation of a Bricker conduit and with a modified V-shaped heterotopic conduit.

Materials and methods. In order to study and compare the complications that occurred in the first 30 days after surgery, we retrospectively selected patients after radical cystoprostatectomy with heterotopic ileocystoplasty. Patients were divided into two groups: 1st — patients with Bricker ileocystoplasty (n = 46), 2nd — patients with modified V-shaped heterotopic ileocystoplasty (n = 49).

Results. The greatest number of complications was registered in patients of 2nd group — 19 (41.3 %), in patients of 1st group — 14 (28.6 %). Repeated surgical interventions were required in 6 (12.2 %) patients of 1st group, in 5 (10.8 %) of 2nd group. Fatal outcomes were registered in 3 (6.1 %) patients of 1st group, in 2 (4.2 %) of 2nd group. The number of pyelonephritis in the first 30 days in patients of 1st group was 8.2 %, 2nd group — 23.9 %.

Conclusion. Modified V-shaped heterotopic urine derivation is easily feasible. This method should be used in patients with chronic pyelonephritis against the background of previously diagnosed ureterohydronephrosis, which is a fairly frequent consequence of the invasive nature of the growth of bladder cancer with ureteral obstruction.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, heterotopic ileocystoplasty, pyelonephritis

For citation: Keln A.A., Petrosyan G.S., Shkolnik M.I. et al. Complications after radical cystoprostatectomy with various variants of the heterotopic ureteroneocystostomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):101–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-101-106.

Введение

Радикальная цистпростатэктомия (РЦПЭ) в настоящее время считается самой трудоемкой операцией с большим числом вероятных осложнений. Все осложнения, возникающие у пациентов, перенесших РЦПЭ с илеоцистопластикой, бывают хирургического, урологического и общетерапевтического профиля. Самые частые хирургические осложнения — кишечная непроходимость, послеоперационные кровотечения, несостоятельность межкишечного анастомоза, перитонит, эвентрация, нагноение послеоперационной раны, вентральная или парауростомальная грыжа и др. К осложнениям урологического профиля относят, прежде всего, осложнения, связанные с мочеточниковыми стентами, способствующими развитию пиелонефрита, а также несостоятельность уретерорезервуарных анастомозов, пиелонефрит, возникающий после удаления мочеточниковых стентов, и др. Количество послеоперационных пиелонефритов, по данным литературы, составляет порядка 10 % всех видов осложнений [1]. Общетерапевтические осложнения, прежде всего, связаны с обострением или декомпенсацией сопутствующей патологии, тромбоэмболией легочной артерии, острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, олигоанурией, ацидозом, коллапсом, метаболическими нарушениями и др.

Имеется большая вариабельность возможных осложнений после проведенной РЦПЭ с илеоцистопластикой, что требует специальных знаний и опыта при ведении пациентов в послеоперационном периоде [2].

Накопленный опыт российских и зарубежных специалистов в выполнении РЦПЭ позволяет оперирующему хирургу выбрать оптимальный вариант деривации мочи с учетом тяжести состояния пациента, стадии заболевания и анатомических особенностей. Уретероилеокутанеостомия (операция Брикера) — наиболее оптимальный способ коррекции отхождения мочи вне зависимости от степени выраженности изменений верхних мочевыводящих путей. За последние десятилетия гетеротопическая реконструкция мочевого

пузыря с использованием отрезка подвздошной кишки стала оптимальным методом деривации мочи. С учетом наличия у ряда пациентов на дооперационном этапе снижения функции почек на фоне обструкции мочеточников, а также желания получить ожидаемый результат лечения с меньшим количеством осложнений гетеротопическая илеоцистопластика на сегодняшний день остается наиболее популярным методом деривации мочи.

На сегодняшний день нами широко применяется модификация V-образной гетеротопической илеоцистопластики. Осложнения после РЦПЭ с кишечной пластикой являются актуальной темой для изучения. В современной литературе недостаточно освещен сравнительный анализ хирургических осложнений в первые 30 дней после оперативного лечения в зависимости от методики гетеротопической илеоцистопластики после радикальной цистэктомии.

Цель исследования — изучить и сравнить ранние послеоперационные осложнения у пациентов, перенесших РЦПЭ с гетеротопическим кондуитом по Брикеру и модифицированным V-образным кондуитом.

Материалы и методы

Для изучения и сравнения осложнений, возникших в первые 30 дней после операции, мы ретроспективно отобрали пациентов после РЦПЭ с гетеротопической илеоцистопластикой.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с илеоцистопластикой по Брикеру ($n = 46$); 2-я — с модифицированной V-образной гетеротопической илеоцистопластикой ($n = 49$) (патент на изобретение RU2716458C1).

Техника V-образной модифицированной гетеротопической уретероилеокутанеостомии. При классическом исполнении гетеротопического кондуита Брикера мочеточники анастомозируются в приводящий конец отрезка кишки отдельно, без сшивания между собой. В связи с накоплением мирового опыта операции илеоцистопластики большую популярность имеет уретерорезервуарный анастомоз по Wallace. Отводящий конец

кондуита также формируется по типу уростомы на переднюю брюшную стенку.

При выполнении РЦПЭ в ежедневной практике с односторонним гидронефрозом возникла идея о раздельном отведении мочи от каждой почки по причине уменьшения рисков развития одномоментных двусторонних пиелонефритов, стриктур мочеточников и практического удобства анастомозирования мочеточников.

Нами разработана и внедрена методика разобщенного оттока мочи по кондуиту. Методика модификации илеоурокутанеостомы достигается следующим образом: отступя 20–25 см от илеоцекального угла, производится резекция сегмента подвздошной кишки на сосудистой ножке длиной 20–25 см. Модифицированный V-образный конduit складывается пополам, при этом формируются сегменты подвздошной кишки к левому и правому мочеточнику в отдельности. Проведение левого мочеточника осуществляется классически под брыжейкой сигмовидной кишки. Илеоконduit на передней брюшной стенке располагается справа в околопупочной области через контрапертуру по типу подвесной илеостомы (см. рисунок).

При такой технике илеоцистопластики отток мочи из каждой почки осуществляется раздельно.

В 1-й группе мужчин было 40 (81,6 %), женщин 9 (18,4 %), их средний возраст составил $58,8 \pm 6,4$ года. Во 2-й группе мужчин было 39 (84,7 %), женщин 7 (15,2 %), их средний возраст — $58,2 \pm 5,3$ года.

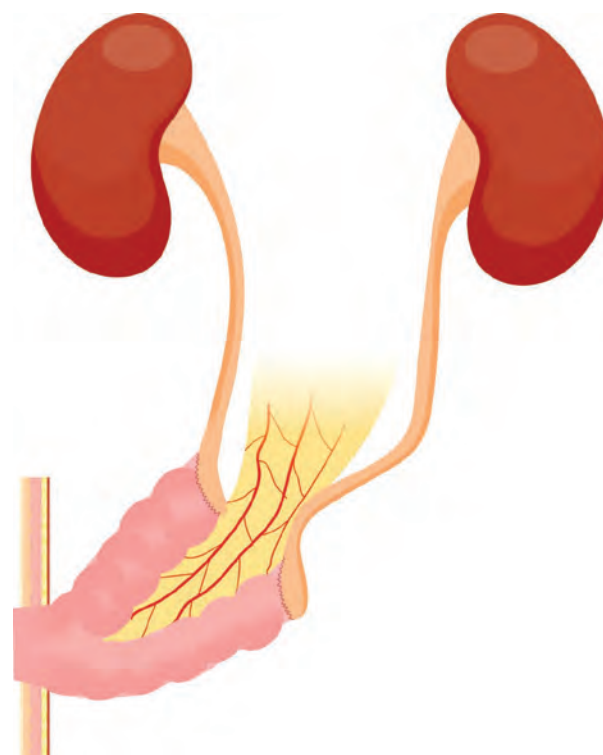


Схема V-образного илеокондуита
Scheme of a V-shaped ileal conduit

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 49) 1 st group (n = 49)	2-я группа (n = 46) 2 nd group (n = 46)
Пол, n (%): Gender, n (%):		
женский female	40 (81,6)	39 (84,7)
мужской male	9 (18,4)	7 (15,6)
Средний возраст, лет Mean age, years	$58,8 \pm 6,4$	$58,2 \pm 5,3$
Среднее число послеоперационных койко-дней Mean length of postoperative hospital stay, days	18	25
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
I	—	4 (8,7)
II	18 (36,7)	15 (32,6)
III	14 (28,6)	21 (45,6)
IV	17 (34,7)	6 (13,1)
Гидронефроз до операции, n (%): Preoperative hydronephrosis, n (%):		
односторонний unilateral	17 (34,7)	15 (32,6)
двусторонний bilateral	9 (18,4)	6 (13,0)

Сравнительный анализ данных пациентов, включенных в каждую группу, представлен в табл. 1.

Число койко-дней после операции в 1-й группе составило 18, во 2-й – 25. В 1-й группе операция чаще выполнялась при опухолях II стадии (T2a–2bN0) – в 18 (36,7 %) случаях, при III стадии (T3a–3bN0) – в 14 (28,6 %), при IV стадии (T2a–4bN1) – в 14 (34,7 %). Во 2-й группе операция чаще выполнялась при опухолях III стадии (T3a–3bN0) – в 21 (45,6 %) случае, при II стадии (T2a–2bN0) – в 15 (32,6 %), при IV стадии (T2a–4bN1) – в 6 (13,1 %), при немышечно-инвазивном раке I стадии – в 4 (8,7 %). При гистологическом исследовании в 1-й группе у 55,2 % пациентов определялся умеренно-дифференцированный переход-но-клеточный уротелиальный рак (G₂); во 2-й группе одинаково часто встречался умеренно- и высокодифференцированный уротелиальный рак (G₂, G₃) – у 48,8 и 42,0 % пациентов соответственно. В 1-й группе односторонний уретерогидронефроз до операции диагностирован у 17 (34,7 %) пациентов, двусторонний – у 9 (18,4 %), во 2-й группе – у 15 (32,6 %) и 6 (13,0 %) пациентов соответственно.

Результаты

Осложнения I–II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo диагностированы у 5 (10,2 %) пациентов 1-й группы и у 12 (26,1 %) пациентов 2-й группы,

III–IV степени тяжести – у 6 (12,0 %) и 5 (11,0 %), V степени тяжести – у 3 (6,1 %) и 2 (4,2 %) пациентов соответственно. Наибольшее количество осложнений зарегистрировано у пациентов 2-й группы – 19 (41,3 %), у пациентов 1-й группы осложнения отмечены в 14 (28,6 %) случаях. Повторные оперативные вмешательства потребовались 6 (12,2 %) пациентам 1-й группы и 5 (10,8 %) пациентам 2-й группы. Летальные исходы зарегистрированы у 3 (6,1 %) пациентов 1-й группы и у 2 (4,2 %) больных 2-й группы. Результаты сравнительного анализа структуры осложнений у пациентов представлены в табл. 2.

Виды и число осложнений в первые 30 дней после оперативного лечения при прямом сравнении 2 методов практически полностью сопоставимы, за исключением частоты возникновения пиелонефрита. Частота пиелонефрита после РЦПЭ, по данным разных авторов, составляет 10–33 % [3]. В нашем исследовании частота развития пиелонефрита в первые 30 дней после РЦПЭ у пациентов 1-й и 2-й групп отличалась практически в 3 раза и составила 8,2 и 23,9 % соответственно. На наш взгляд, это связано со значимыми особенностями формирования классического и оригинального илеокондуита. Модифицированная V-образная гетеротопическая илеоцистопластика способствует предупреждению и минимизации воспалительных заболеваний почек в послеоперационном периоде.

Таблица 2. Осложнения по классификации Clavien–Dindo, возникшие в течение 30 дней после радикальной цистпростатэктомии с гетеротопической илеоцистопластикой

Table 2. Complications developed within 30 days after radical cystoprostatectomy with heterotopic ileocystoplasty (evaluated using the Clavien–Dindo classification)

Степень тяжести осложнений Grade	Осложнение, n (%) Complication, n (%)	
	1-я группа (n = 49) 1 st group (n = 49)	2-я группа (n = 46) 2 nd group (n = 46)
I–II	4 (8,2) – пиелонефрит 1 (2,0) – острый орхоэпидидимит 4 (8,2) – pyelonephritis 1 (2,0) – acute orchepididymitis	11 (23,9) – пиелонефрит 1 (2,2) – нагноение послеоперационной раны 11 (23,9) – pyelonephritis 1 (2,2) – postoperative wound suppuration
III–IV	2 (4,0) – эвентрация 1 (2,0) – кишечная непроходимость 1 (2,0) – мочевого перитонит 1 (2,0) – несостоятельность мочеточниковых анастомозов 1 (2,0) – острый пиелонефрит и сепсис 2 (4,0) – eventration 1 (2,0) – intestinal obstruction 1 (2,0) – urinary peritonitis 1 (2,0) – ureteral anastomosis leakage 1 (2,0) – acute pyelonephritis and sepsis	1 (2,2) – эвентрация 2 (4,4) – несостоятельность мочеточниковых анастомозов 1 (2,1) – обструктивный гнойный пиелонефрит 1 (2,1) – тромбоэмболия легочной артерии 1 (2,2) – eventration 2 (4,4) – ureteral anastomosis leakage 1 (2,1) – obstructive purulent pyelonephritis 1 (2,1) – pulmonary embolism
V	1 (2,0) – перитонит 2 (4,1) – инфаркт миокарда 1 (2,0) – peritonitis 2 (4,1) – myocardial infarction	1 (2,1) – перитонит 1 (2,1) – тромбоэмболия легочной артерии 1 (2,1) – peritonitis 1 (2,1) – pulmonary embolism

Одногодичная летальность в 1-й группе составила 24,5 % ($n = 12$), во 2-й — 10,8 % ($n = 5$). При детальном изучении причин летального исхода выявлена прямая корреляция смерти в течение 1 года после хирургического лечения со стадией заболевания. Так, у пациентов 1-й группы 9 (18,4 %) летальных исходов зарегистрировано у пациентов с IV стадией.

Обсуждение

Таким образом, вариабельность и количество послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших цистпростатэктомию с илеоцистопластикой по Брикеру, высокие.

В ретроспективном анализе, проведенном К. Ichihara и соавт. с 1990 по 2007 г., частота ранних послеоперационных осложнений у 293 пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших радикальную цистэктомию, составила 54 % ($n = 158$). Острый пиелонефрит был наиболее частым осложнением, обнаруженным у 96 (33 %) пациентов, кишечная непроходимость наблюдалась у 33 (11 %) больных. Опасные для жизни осложнения зафиксированы у 15 (5 %) пациентов, в том числе у 2 (0,7 %) больных, которые умерли от развившихся осложнений [4].

J. F. Hétet и соавт. ретроспективно проанализировали истории болезней 246 пациентов, перенесших РЦПЭ с пластикой по Брикеру с января 1990 г. по декабрь 2002 г. Послеоперационная летальность составила 6,9 % ($n = 17$). Среди осложнений авторы чаще отмечали кишечную непроходимость — в 46 (1,7 %) случаях, 25 из которых потребовали повторной операции, а также урологические осложнения: острый пиелонефрит (11 %), стриктуру мочеточника (4,9 %). Авторы заключили, что отведение мочи по методике Брикера связано с большим количеством осложнений. Ранние осложнения в основном связаны с желудочно-кишечным трактом, в то время как поздние осложнения, как правило, носят урологический характер [5].

J. W. Sullivan и соавт. провели анализ осложнений после илеоцистопластики по Брикеру. Послеоперационная летальность составила 13,7 %, при этом 8 % смертей были связаны с осложнениями со стороны кишечного тракта. Частота развития пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде составила 24 %. В отдаленном периоде наблюдения (60 мес после операции) было отмечено статистически значимое увеличение частоты формирования почечных камней, обструкции мочеточника, острого и хронического пиелонефрита и снижения функции почек [6].

Н. Miyake и соавт. ретроспективно проанализировали истории болезней 82 пациентов (64 мужчин и 18 женщин) из Японии с раком мочевого пузыря, которым была выполнена радикальная цистэктомию и гетеротопическая илеоцистопластика. В исследовании выявлено 45 ранних осложнений у 28 пациентов, в том числе пиелонефрит — у 8 (10 %) пациентов [7].

T. Yazaki и соавт. проанализировали послеоперационные осложнения у 27 пациентов, перенесших РЦПЭ. У 16 пациентов наблюдалось 31 послеоперационное осложнение. Ранние осложнения, развившиеся в течение 3 мес после операции, были наиболее частыми и составили 25 случаев. У 18,5 % пациентов отмечен пиелонефрит, у 7,5 % — кишечная непроходимость. Осложнения, связанные с отведением мочи, выявлены у 4 из 6 пациентов в отсроченном периоде наблюдения. Повторные операции были выполнены у 22,2 % пациентов [8].

По данным разных авторов, частота адаптационного пиелонефрита после РЦПЭ, составляет 10–33 % случаев [9, 10], смертность от осложнений достигает 6,9 % [5, 11].

В работе мы детально изучили соотношение и частоту развития пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде. В первые 30 дней после РЦПЭ в группе пациентов, в которой применялась оригинальная методика формирования V-образного кондукта, частота воспалительных заболеваний почек составила 8,2 %, в группе больных, в которой илеокутанеостомия выполнялась по классической методике Брикера, — 23,9 %. При возникновении пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде ключевым моментом является нормализация оттока мочи по мочеточниковым стентам для исключения обструкции или миграции дренажей. В своей практике для исключения данного вида осложнения мы используем антеградную пиелографию. После коррекции расположения стентов проводится инфузионная и антибактериальная терапия с определением бактериологической чувствительности уропатогенов к антибиотикам.

Заключение

Модифицированная V-образная гетеротопическая деривация мочи является легко выполнимой и может быть рекомендована к широкому применению в клинической практике. Данный метод, на наш взгляд, стоит использовать у пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне ранее диагностированного уретерогидронефроза, что считается достаточно частым следствием инвазивного характера роста рака мочевого пузыря с обструкцией мочеточников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев Б.П., Шипилов В.И. Сравнительная оценка различных способов деривации мочи после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря. Урология и нефрология 1989;39–43. [Matveev B.P., Shipilov V.I. Comparative evaluation of different methods of urine derivation after cystectomy for bladder cancer. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1989;39–43. (In Russ.)].
2. Лыков А.В., Кельн А.А., Зырянов А.В., Пономарев А.В. Проблемы хирургических осложнений радикальной цистэктомии: опыт одной клиники. Уральский медицинский журнал 2017;(2):109–14. [Lykov A.V., Keln A.A., Zyryanov A.V., Ponomarev A.V. Problems of surgical complications of radical cystectomy: experience of one clinic. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2017;(2):109–14. (In Russ.)].
3. Лыков А.В., Кельн А.А. Экстраперитонеальная ортотопическая илеоцистопластика. Медицинский вестник Башкортостана 2015;10(3):160–2. [Lykov A.V., Keln A.A. Extraperitoneal orthotopic ileocystoplasty. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan 2015;10(3):160–2. (In Russ.)].
4. Ichihara K., Masumori N., Muto M. et al. Retrospective analysis of early postoperative complications of radical cystectomy and urinary diversion performed during a 17-year period. Hinyokika Kyo 2010;56(11):605–11.
5. Héret J.F., Rigaud J., Karam G. et al. Complications of Bricker ileal conduit urinary diversion: analysis of a series of 246 patients. Prog Urol 2005;15(1):23–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55669-4.
6. Sullivan J.W., Grabstald H., Whitmore W.F.Jr. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases. J Urol 1980; 124(6):797–801. DOI: 10.1016/j.j.1464-410X.2009.09006.x.
7. Miyake H., Furukawa J., Muramaki M. et al. Orthotopic sigmoid neobladder after radical cystectomy: assessment of complications, functional outcomes and quality of life in 82 Japanese patients. BJU Int 2010;106(3):412–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09006.x.
8. Yazaki T., Uchida K., Sugaya K. et al. Postoperative complications and followup in cystectomy. Hinyokika Kyo 1983;29(3):311–8.
9. Лыков А.В., Знобищев В.Г., Попов И.Б., Кельн А.А. Клинический случай комплексного лечения метастатического рака мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал 2019;18(6):140–3. [Lykov A.V., Znobishchev V.G., Popov I.B., Keln A.A. Clinical case of complex treatment of metastatic bladder cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(6):140–3. (In Russ.)].
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
11. Burkhard F.C., Studer U.E. Orthotopic bladder substitution. Curr Opin Urol 2000;10(4):343–9. DOI: 10.1097/00042307-200007000-00009.

Вклад авторов

А.А. Кельн, М.И. Школьник: получение данных для анализа (50 %), анализ полученных данных (50 %);
 Г.С. Петросян: написание текста рукописи (50 %), обзор публикаций по теме статьи (50 %);
 А.В. Лыков: написание текста рукописи (50 %);
 А.В. Купчин: обзор публикаций по теме статьи (50 %);
 П.Б. Зотов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.A. Keln, M.I. Shkolnik: collected (50 %) and analyzed the data (50 %);
 G.S. Petrosyan: article writing (50 %), reviewed publications related to the article (50 %);
 A.V. Lykov: article writing (50 %);
 A.V. Kupchin: reviewed publications related to the article (50 %);
 P.B. Zotov: developed the study design.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Кельн / A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>
 Г.С. Петросян / G.S. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0001-6079-0727>
 М.И. Школьник / M.I. Shkolnik: <https://orcid.org/0000-0003-0170-9620>
 А.В. Купчин / A.V. Kupchin: <https://orcid.org/0000-0002-0818-8621>

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 ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 301/061 от 17.12.2020.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
 The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 301/061 dated 17.12.2020.

Статья поступила: 13.12.2020. **Принята к публикации:** 28.03.2021.
Article submitted: 13.12.2020. **Accepted for publication:** 28.03.2021.

Рецензия на статью «Осложнения после радикальной цистпростатэктомии с различными вариантами гетеротопической уретероилеокутанеостомии»

Review of the article "Complications after radical cystoprostatectomy with various variants of the heterotopic ureteroneocystostomy"

На сегодняшний день существует не так много тем в урологии, которые порождают среди отечественных и иностранных специалистов столь же много оживленных споров и дискуссий, как вопрос выбора метода отведения мочи после цистэктомии.

Суммарно более 35 тыс. радикальных цистэктомий выполняется ежегодно в России, США и Европе. С учетом столь внушительных цифр вопрос выбора метода отведения мочи после подобных операций приобретает первостепенное значение. Континентные способы отведения мочи разработаны уже достаточно давно, однако инконтинентная методика — уретероилеокутанеостомия (операция Брикера или илеумконduit) — по-прежнему остается наиболее распространенным видом отведения мочи во всем мире.

За последние годы в клиническую практику внедрены разнообразные методы ортотопической пластики мочевого пузыря, которые все чаще применяются у пациентов с раком мочевого пузыря как лучший компромисс между онкологической радикальностью и послеоперационным качеством жизни. Это, несомненно, приводит к пересмотру роли уретероилеокутанеостомии. Однако, в настоящее время операция Брикера является «золотым стандартом» деривации мочи после цистэктомии во всем мире. Тем не менее остается ряд вопросов, на которые необходимо будет ответить:

- Является ли операция Брикера на самом деле простым оперативным вмешательством с небольшим количеством послеоперационных осложнений (отдаленные функциональные результаты этой операции далеки от тех, которые ожидаются от идеальной деривации мочи, а наличие стомы может вызвать выраженную депрессию)?
- Появились ли за прошедшие годы хирургические подходы, гарантирующие значительное снижение

послеоперационных осложнений (непроходимость кишечника, образование свищей, обструкция мочеточника, пиелонефрит)?

- Какова перспектива формирования уретероилеумкондуита с помощью лапароскопической и роботической техники?

Техника операции Брикера основана на использовании короткого отрезка подвздошной кишки, в который пересажены мочеточники, и проведенного через брюшную стенку с формированием кожной стомы. Нельзя использовать слишком короткий подвздошный сегмент, чтобы избежать натяжения и втяжения кожной стомы. Кроме этого, необходимо избегать использования избыточного сегмента кишки и образования в нем остаточной мочи, приводящей к инфекции кондуита и мочевыводящих путей.

Оба метода имплантации мочеточников по Nesbit и Wallace широко зарекомендовали себя как надежные и безопасные, обеспечивающие приемлемый уровень осложнений. В Центре урологии ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ в ряде случаев мы выполняем анастомоз левого мочеточника с кишкой «конец в конец», а правого — «конец в бок». При прочих равных условиях урологу необходимо использовать наиболее знакомую технику и выполнять ее максимально атравматично.

Предложенный авторами модифицированный V-образный илеумконduit можно использовать при коротком правом мочеточнике. Я уверен, что в руках авторов эта методика позволяет получить хорошие результаты.

С.П. Даренков, д.м.н.

(кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации)

Эффективность и безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения: обзор первых результатов рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274

М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская^{1, 2}, С.А. Калинин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Данная публикация посвящена обзору первых результатов рандомизированного клинического исследования III фазы CheckMate 274, продемонстрировавших преимущество адъювантной иммунотерапии ингибитором PD-1 ниволумабом по сравнению с плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный уротелиальный рак, адъювантная терапия, ниволумаб

Для цитирования: Волкова М.И., Ольшанская А.С., Калинин С.А. Эффективность и безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования после радикального хирургического лечения: обзор первых результатов рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274. Онкоурология 2021;17(1):108–19. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-108-119.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-108-119



Efficacy and safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery: review of the first results of the randomized phase III trial CheckMate 274

M.I. Volkova¹, A.S. Olshanskaya^{1, 2}, S.A. Kalinin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

This article analyzes first results of the randomized phase III clinical trial CheckMate 274 that has demonstrated the advantage of adjuvant immunotherapy with nivolumab, a PD-1 inhibitor, over placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery

Key words: muscle-invasive urothelial carcinoma, adjuvant therapy, nivolumab

For citation: Volkova M.I., Olshanskaya A.S., Kalinin S.A. Efficacy and safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery: review of the first results of the randomized phase III trial CheckMate 274. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):108–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-108-119.

Уротелиальный рак является доминирующим вариантом опухолей мочевыводящих путей, в 80 % случаев развивается в мочевом пузыре и в 30 % наблюдений прорастает в мышечный слой стенки пораженного органа [1, 2]. Стандартным подходом к лечению мышечно-инвазивных уротелиальных опухолей является радикальное хирургическое вмешательство с предшествующей

неoadъювантной химиотерапией (НХТ), основанной на цисплатине [3–5]. Несмотря на наличие доказательств о преимуществе данной тактики по сравнению с выполнением операции без предшествующего системного лечения, многие пациенты не получают химиотерапию до хирургического вмешательства. Основными причинами этому служат персистирующая гематурия,

а также нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей и мочевиная инфекция, приводящие к развитию и прогрессированию хронической болезни почек [6]. Адъювантная химиотерапия, основанная на цисплатине, является альтернативой неoadъювантному лечению, однако уровень доказательности данной рекомендации при раке мочевого пузыря низкий [3–5]. Больным, получившим НХТ, назначение адъювантной химиотерапии не показано [3–5]. Кроме того, многие пациенты, перенесшие радикальное хирургическое лечение уротелиального рака, имеют противопоказания к назначению препаратов платины [6, 7].

В ряде исследований ингибиторы контрольных точек продемонстрировали хорошие результаты у больных диссеминированным уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатину и гиперэкспрессией белка программируемой смерти лимфоцитов 1 (PD-L1), а также при цисплатин-резистентных опухолях [8–12]. Получены обнадеживающие данные о применении неoadъювантной терапии ингибиторами PD-1 и его лиганда 1-го типа (PD-L1) при местно-распространенном уротелиальном раке [13, 14]. Однако до последнего времени не существовало доказательной базы, обосновывающей адъювантное применение иммуноонкологических препаратов после радикального хирургического лечения у этой категории больных.

Данная публикация посвящена обзору первых результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CheckMate 274, направленного на сравнительный анализ эффективности и безопасности адъювантной иммунотерапии ингибитором PD-1 ниволумабом или плацебо у больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком (МИУР) группы высокого риска прогрессирования после радикальной операции [15].

Ключевыми критериями включения в данное РКИ являлись наличие радикально оперированного в течение последних 120 дней МИУР pT2–pT4a и/или pN+ у больных, получавших НХТ, или у пациентов, которым НХТ не проводилась, с противопоказаниями или отказом от назначения адъювантной химиотерапии, без признаков прогрессирования заболевания в течение 4 нед.

Первичными целями исследования были безрецидивная выживаемость (БРВ) во всей популяции РКИ и БРВ у больных с экспрессией PD-L1 в опухоли $\geq 1\%$. БРВ определяли как время от даты рандомизации до первого рецидива уротелиального рака. При большинстве солидных опухолей первичной конечной точкой исследований адъювантной терапии обычно является общая выживаемость. Однако в ряде публикаций было продемонстрировано, что БРВ больных МИУР при наблюдении в течение 24–36 мес прямо коррелирует с общей выживаемостью [16, 17], что является обоснованием выбора БРВ в качестве первичной точки CheckMate 274.

Ко вторичным целям относились выживаемость без прогрессирования за пределами мочевыводящих путей, специфическая выживаемость и общая выживаемость.

Исследовательские цели включали выживаемость без отдаленных метастазов, безопасность и качество жизни.

Пациентов стратифицировали по статусу PD-L1 ($<1\%$ vs $\geq 1\%$), предшествующей НХТ, основанной на цисплатине, и категории pN, после чего рандомизировали в соотношении 1:1 в группы адъювантной терапии ниволумабом (240 мг 1 раз в 2 нед, внутривенно капельно, до 1 года) или плацебо. Дизайн исследования приведен на рис. 1.

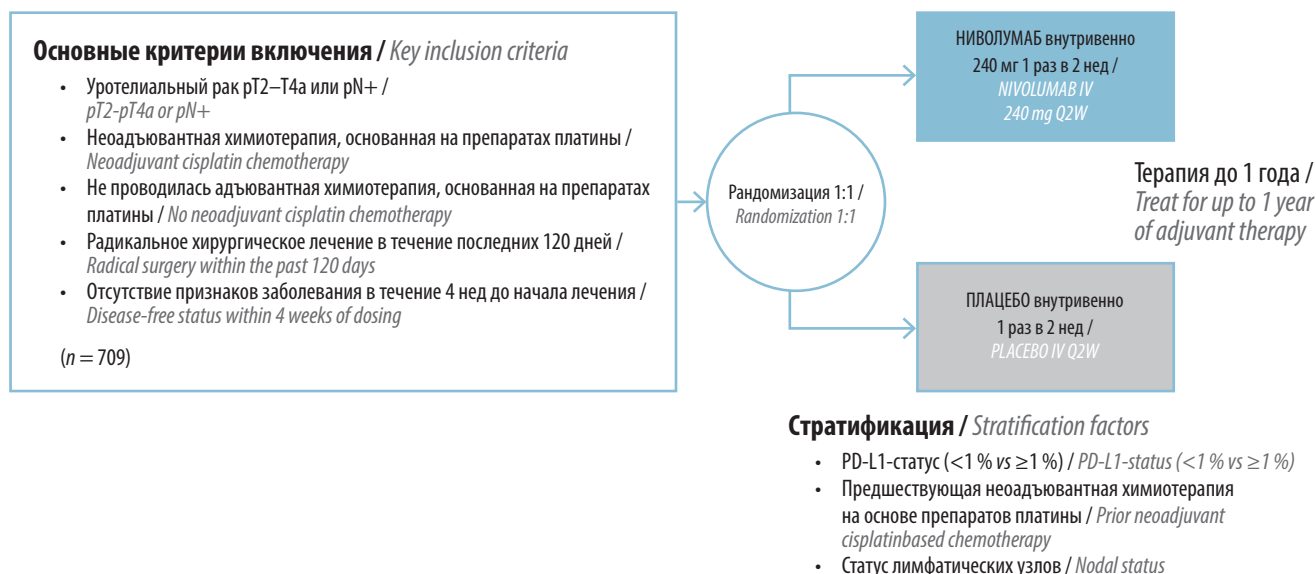


Рис. 1. Дизайн рандомизированного исследования III фазы CheckMate 274

Fig. 1. Design of the randomized phase III trial CheckMate 274

В исследование планировалось включение 700 пациентов. Согласно статистической гипотезе, во всей популяции больных для достижения отношения шансов (ОШ) БРВ 0,72 с силой 87 % и риском ошибки 1-го типа 2,5 % было необходимо зарегистрировать 410 случаев прогрессирования или смерти от уротелиального рака; в когорте пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % для достижения ОШ 0,61 БРВ с силой 80 % и риском ошибки 1-го типа 2,5 % требовалось достичь 162 случаев указанных исходов. В исследовании был запланирован один промежуточный анализ на этапе регистрации 85 % случаев прогрессирования или смерти от уротелиального рака со скорректированными уровнями альфа 0,01694 на этапе 348 неблагоприятных исходов во всей популяции больных и 0,01131 на этапе 137 неблагоприятных исходов у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1.

В РКИ были включены 709 пациентов, 353 из которых рандомизированы на проведение адъювантной иммунотерапии и 356 — в группу плацебо. Медиана возраста всех пациентов составила 65 лет. Около 38 % пациентов имели сниженный соматический статус на момент рандомизации. В 79 % наблюдений первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре, а в 29 % случаев исходила из верхних мочевыводящих путей. Уротелиальный рак pT3–4a был морфологически подтвержден в ~74 % препаратов, поражение регионарных лимфатических узлов имело место в 47 % наблюдений. Группы исследования были сбалансированы по основным демографическим показателям, соматическому статусу, локализации, распространенности опухолевого процесса, частоте проведения НХТ и экспрессии PD-L1 (табл. 1).

При медиане наблюдения за всеми больными, рандомизированными в группу ниволумаба, 20,9 мес и пациентами контрольной группы 19,5 мес лечение продолжают 6,0 и 5,7 %, завершили запланированный курс терапии 40,7 и 37,9 %, прекратили лечение раньше запланированного срока 53,3 и 56,3 % больных соответственно.

Исследование оказалось положительным и достигло обеих первичных конечных точек. Адъювантная терапия ниволумабом достоверно увеличивала БРВ, снижая риск прогрессирования на 30 % по сравнению с плацебо во всей популяции больных (медиана 21,0 (17,1–33,4) мес vs 10,9 (8,3–13,9) мес соответственно; ОШ 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,89; $p < 0,001$) (рис. 2, а) и на 47 % у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли ≥ 1 % (медиана не достигнута (НД) (22,0–НД) мес vs 10,8 (5,7–21,2) мес соответственно; ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,34–0,84; $p < 0,001$) (рис. 2, б).

Подгрупповой анализ БРВ у всей популяции исследования показал, что преимущество ниволумаба перед плацебо реализовывалось в большинстве подгрупп пациентов, за исключением малочисленных больных опухолями верхних мочевыводящих путей

($n = 74$). В промежуточном анализе разница результатов БРВ в пользу адъювантной иммунотерапии достигла статистической значимости у мужчин в возрастной группе 65–74 лет с хорошим соматическим статусом (0 баллов по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)), первичной опухолью мочевого пузыря pT3N+, экспрессирующей PD-L1 ≥ 1 %, получавших НХТ, у которых с момента операции до рандомизации прошло >90 –120 дней. Предварительный характер полученных данных субанализа РКИ не позволяет опираться на них в клинической практике. Однако несомненный интерес будут представлять зрелые результаты анализа исследования (рис. 3).

Адъювантная иммунотерапия ниволумабом достоверно увеличивала БРВ за пределами мочевыводящих путей, снижая риск прогрессирования за пределами мочевыводящих путей и смерти по сравнению с плацебо на 28 % как во всей популяции пациентов (медиана 24,6 (19,2–35,0) мес vs 13,7 (8,4–20,7) мес соответственно; ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,58–0,89) (рис. 4, а), так и у больных с гиперэкспрессией PD-L1 (медиана 24,6 (19,2–35,0) мес vs 13,7 (8,4–20,7) мес соответственно; ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,58–0,89) (рис. 4, б).

Также ниволумаб в адъювантном режиме значимо увеличивал выживаемость без отдаленных метастазов и в общей популяции (медиана 35,0 (24,6–НД) мес vs 29,0 (14,7–НД) мес соответственно; ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,58–0,93) (рис. 5, а), и в когорте больных с гиперэкспрессией PD-L1 (медиана НД (33,9–НД) мес vs 21,2 (10,6–20,7) мес соответственно; ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,88) (рис. 5, б).

Адъювантная иммунотерапия хорошо переносилась пациентами. Любые нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 98,9 % больных лечебной группы и достигли III–IV степеней тяжести в 42,7 % наблюдений. В контрольной группе данные показатели составили 95,4 и 36,8 % соответственно. НЯ, связанные с лечением, отмечены у 77,5 % пациентов основной (III–IV степеней тяжести — у 17,9 %) и у 55,5 % больных контрольной группы (III–IV степеней тяжести — у 7,2 %). Отмена терапии потребовалась 12,8 % пациентов, получавших ниволумаб, однако токсичность III–IV степеней тяжести послужила причиной прекращения лечебного курса только в 7,1 % наблюдений. Введение плацебо было прекращено из-за НЯ в 2,0 % случаев, в том числе у 1,4 % больных с токсичностью III–IV степеней тяжести (табл. 2, рис. 6).

Наиболее распространенными НЯ в группе ниволумаба были проявления кожной токсичности (40,7 %), эндокринопатии (19,1 %), гастроинтестинальные НЯ (18,5 %). Несколько реже регистрировались печеночная (8,3 %), почечная (7,1 %) и легочная (5,4 %) токсичность. В группе плацебо кожные реакции развились у 17,8 %, эндокринопатии — у 3,7 %,

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в рандомизированное исследование III фазы CheckMate 274

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the randomized phase III trial CheckMate 274

Характеристика Characteristic	Ниволумаб (n = 353) Nivolumab (n = 353)	Плацебо (n = 356) Placebo (n = 356)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	65,3 (30–92)	65,9 (42–88)
Мужской пол, % Male, %	75,1	77,2
Регион, %: Region, %:		
США United States	13,9	14,9
Европа Europe	48,2	48,0
Азия Asia	22,7	20,8
остальные страны rest of the world	15,3	16,3
Статус по шкале ECOG, %: ECOG PS, %:		
0	63,5	62,1
1	34,6	35,1
2	2,0	2,5
Локализация опухоли при постановке диагноза, %: Tumor origin at initial diagnosis, %:		
мочевой пузырь urinary bladder	79,0	78,9
верхние мочевыводящие пути upper tract disease	21,0	21,1
Присутствие других гистологических вариантов, % Minor histological variants present, %	41,1	39,6
PD-L1 ≥ 1 %, %	39,7	39,9
Предшествующая цисплатинсодержащая химиотерапия, % Prior neoadjuvant cisplatin, %	43,3	43,5
Патоморфологическая стадия (T), %: Pathologic T stage at resection, %:		
pT0–2	22,7	24,2
pT3	58,4	57,3
pT4a	16,1	17,4
другая other	2,5	0,8
Статус лимфатических узлов на момент резекции, %: Nodal status at resection, %:		
N+	47,3	47,2
N0/x и <10 лимфатических узлов удалено N0/x with <10 nodes removed	26,6	27,8
N0 и ≥ 10 лимфатических узлов удалено N0 with ≥ 10 nodes removed	25,8	24,7

*Оценка с помощью IVRS (системы интерактивного голосового меню).

* Assessment using the IVRS (interactive voice-response system).

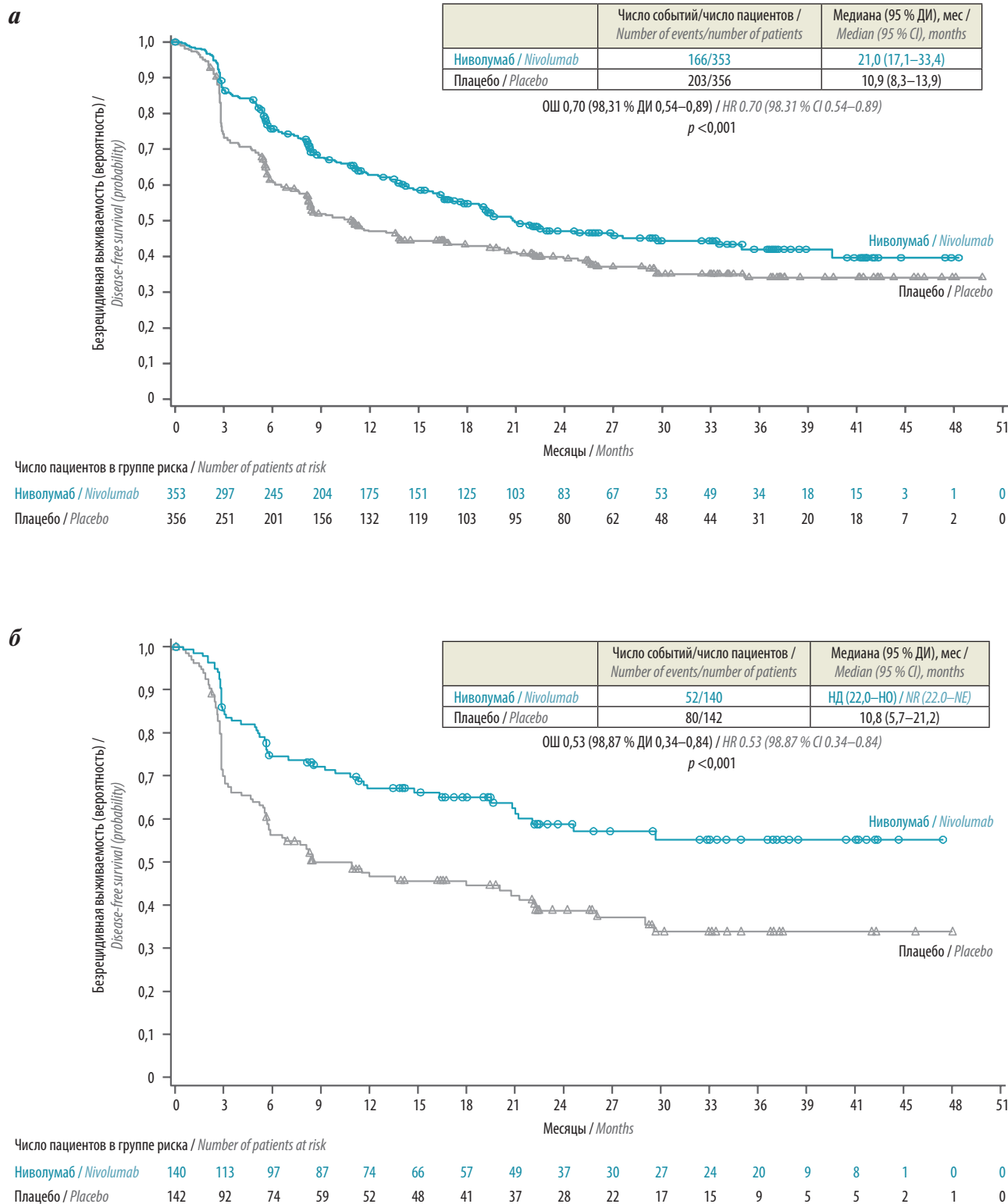


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адъювантной иммунотерапии ниволумабом: а – вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б – больные с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ в опухоли. Здесь и на рис. 3–5: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; НО – не оценена

Fig. 2. Disease-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab: а – entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б – patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$ in the tumor. Here and in Fig. 3–5: HR – hazard ratio; CI – confidence interval; NR – not reached; NE – not estimable

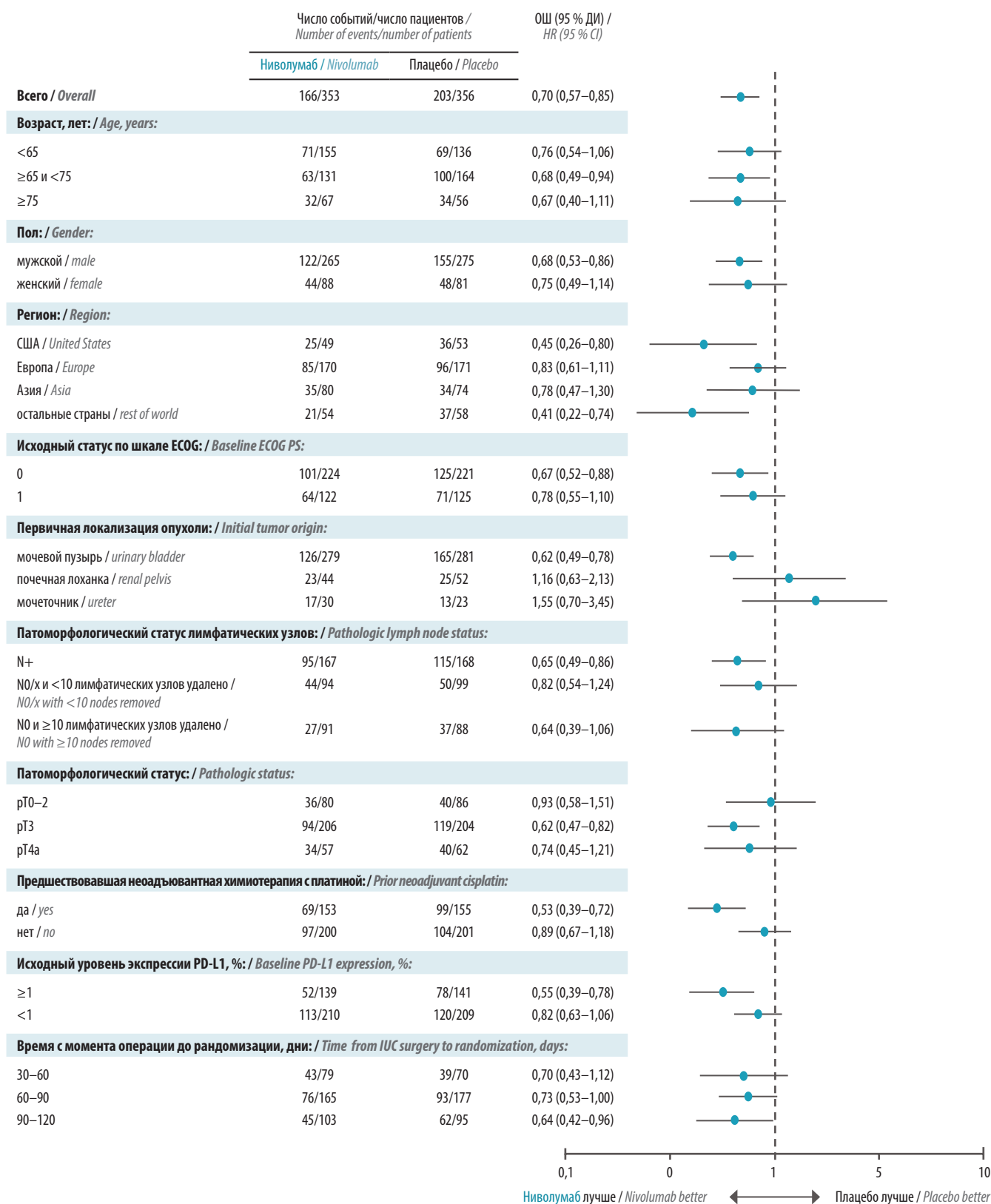


Рис. 3. Подгрупповой анализ безрецидивной выживаемости радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адьювантной иммунотерапии ниволумабом (forest-plot)

Fig. 3. Subgroup analysis of disease-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab (forest-plot)

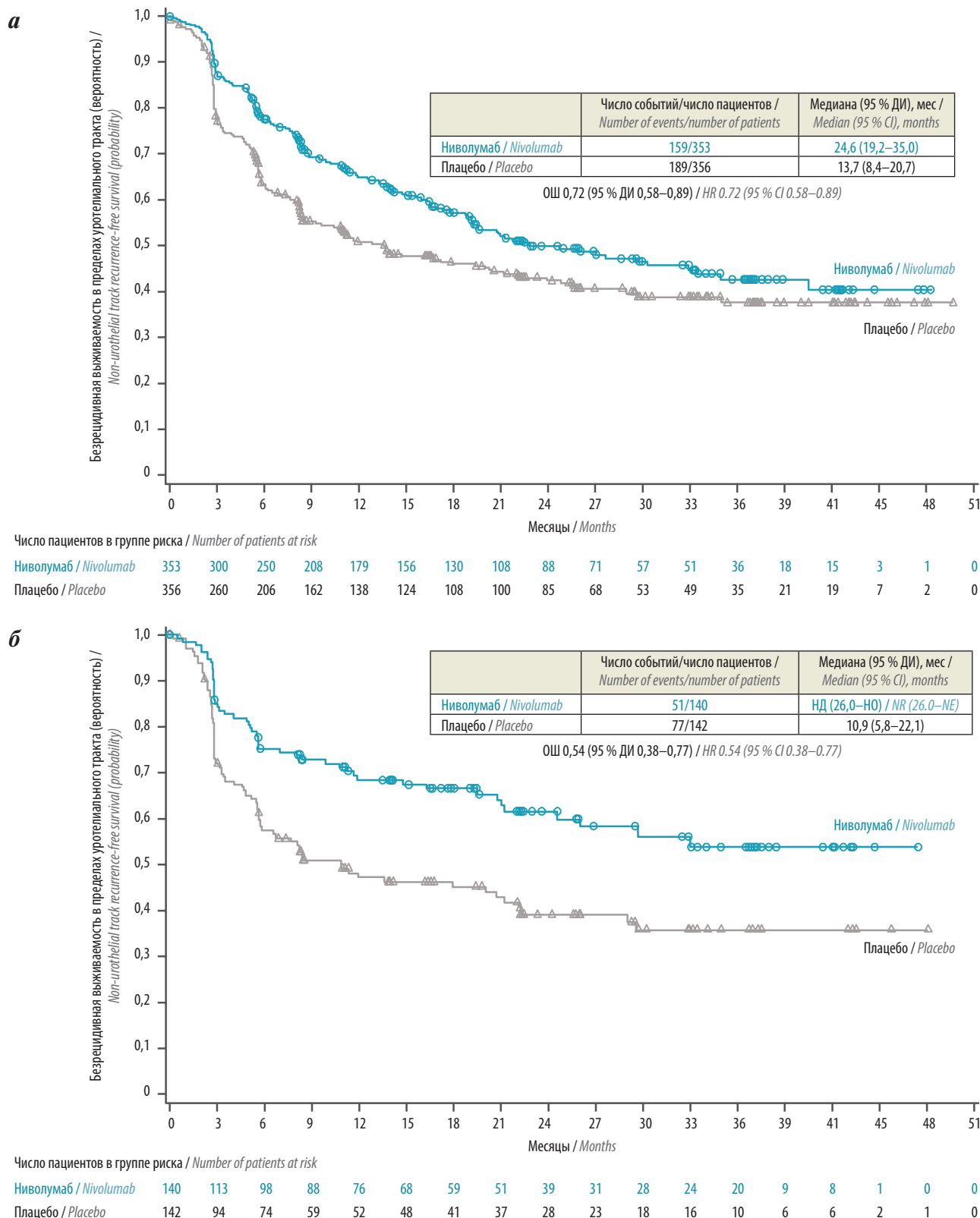


Рис. 4. Выживаемость без рецидива за пределами мочевыводящих путей у радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адъювантной иммунотерапии ниволумабом: а – вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б – больные с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухоли

Fig. 4. Non-urothelial track recurrence-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab: а – entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б – patients with PD-L1 expression ≥ 1 % in the tumor

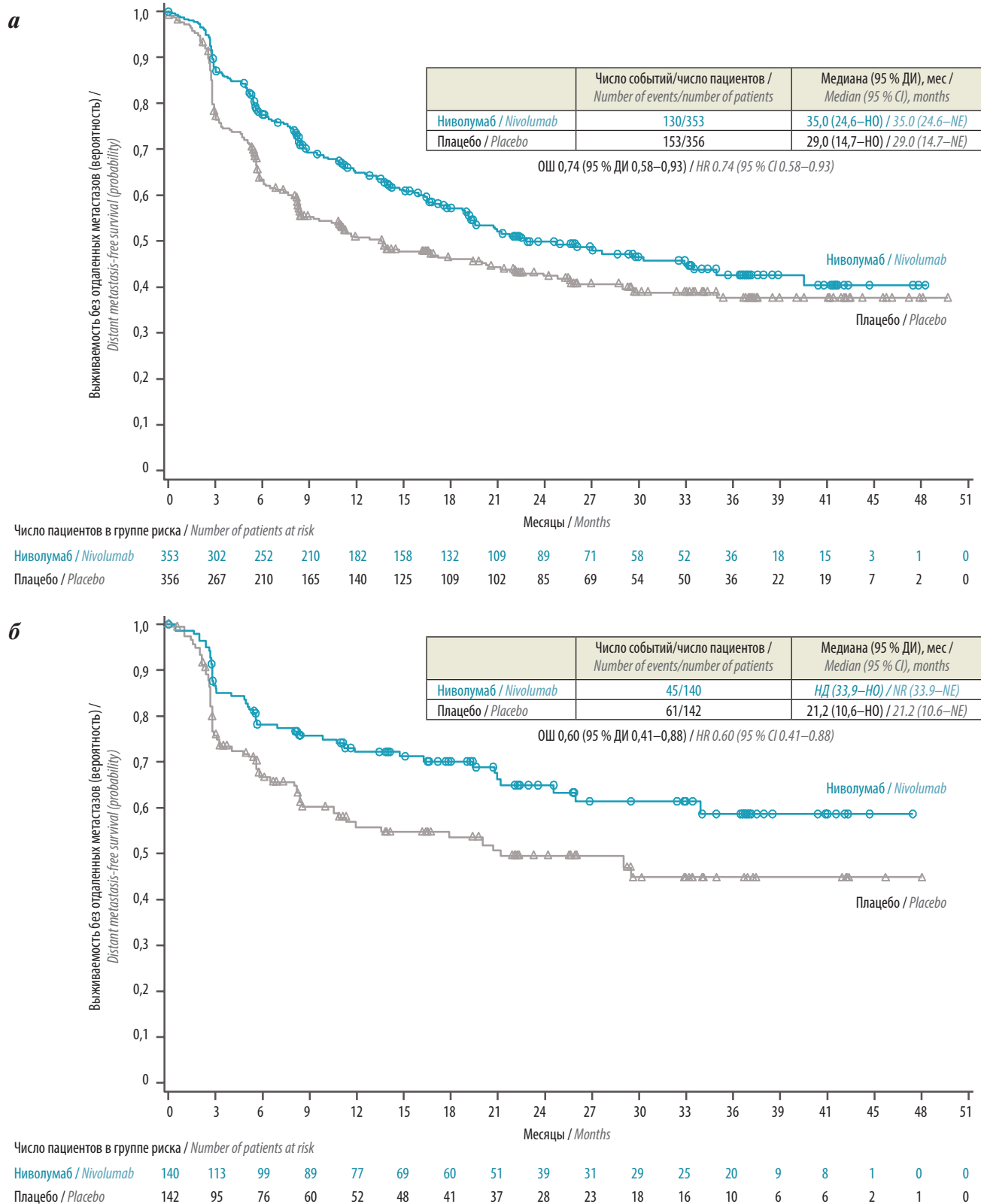
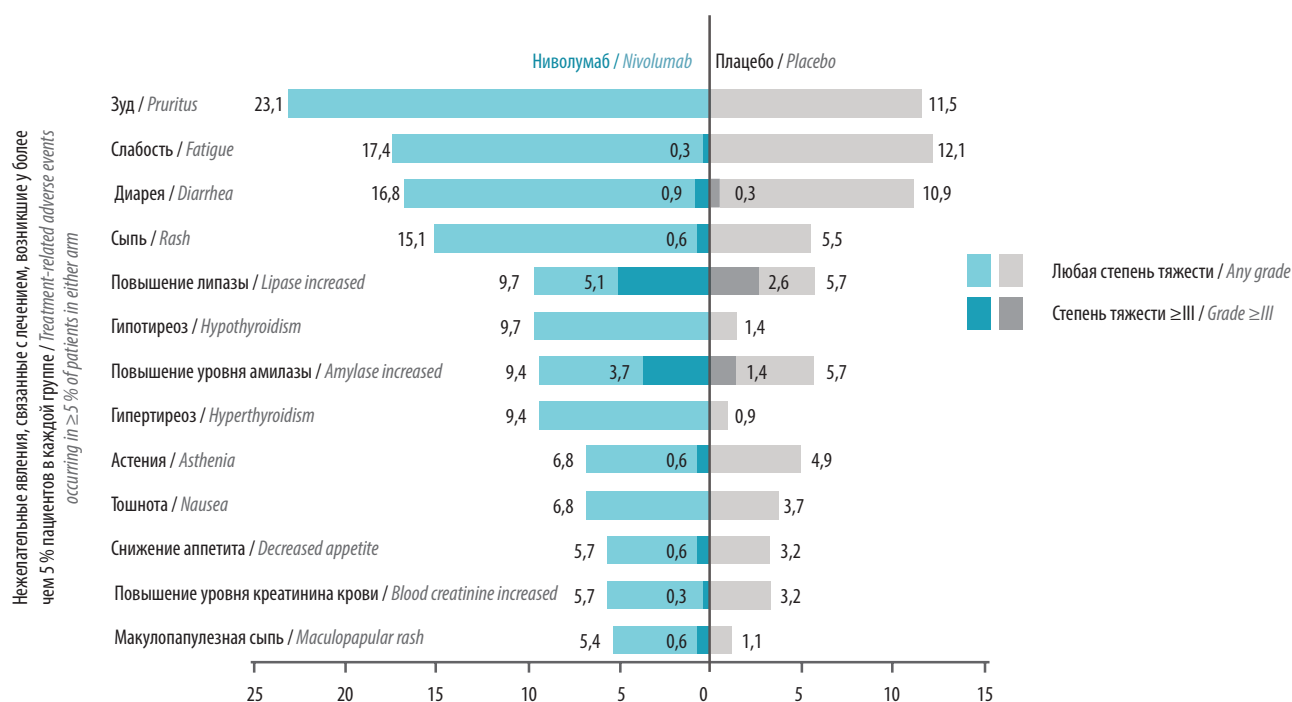


Рис. 5. Выживаемость без отдаленных метастазов у радикально оперированных больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования в зависимости от назначения адъювантной иммунотерапии ниволумабом: а — вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б — больные с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухоли

Fig. 5. Distant metastasis-free survival in high-risk patients operated on for muscle-invasive urothelial carcinoma depending on the administration of adjuvant immunotherapy with nivolumab: а — entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б — patients with PD-L1 expression ≥ 1 % in the tumor

Таблица 2. Безопасность адъювантной терапии ниволумабом или плацебо после радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования, %**Table 2.** Safety of adjuvant therapy with nivolumab or placebo after radical surgery in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma, %

Нежелательные явления Adverse events	Ниволумаб (n = 351) Nivolumab (n = 351)		Плацебо (n = 348) Placebo (n = 348)	
	Любая степень тяжести Any grade	Степень тяжести ≥ III Grade ≥ III	Любая степень тяжести Any grade	Степень тяжести ≥ III Grade ≥ III
Любые Any-cause	98,9	42,7	95,4	36,8
Связанные с лечением Treatment-related	77,5	17,9	55,5	7,2
Связанные с лечением, приведшие к отмене терапии Treatment-related adverse events leading to discontinuation	12,8	7,1	2,0	1,4

**Рис. 6.** Структура, частота и степень тяжести нежелательных явлений на фоне адъювантной терапии ниволумабом или плацебо после радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком группы высокого риска прогрессирования**Fig. 6.** Structure, incidence, and severity of adverse events during adjuvant therapy with nivolumab or placebo after radical surgery in high-risk patients with muscle-invasive urothelial carcinoma

гастроинтестинальные расстройства — у 11,2 %, печеночная, почечная и легочная дисфункция — у 4,9; 3,4 и 1,4 % пациентов соответственно. Самыми частыми НЯ III–IV степеней тяжести в группе ниволумаба являлись диарея (0,9 %), колит (0,9 %) и пневмонит

(0,9 %), в контрольной группе — колит (0,6 %), диарея (0,3 %), повышение уровня гамма-глутаминтрансферазы (0,3 %) и гепатит (0,3 %) (табл. 3).

Согласно результатам анкетирования больных с помощью опросников общей шкалы состояния

Таблица 3. Нежелательные явления, представляющие особый интерес, %

Table 3. Treatment-related select adverse events, %

Нежелательные явления по системам органов Organ class category	Ниволумаб (n = 351) Nivolumab (n = 351)		Плацебо (n = 348) Placebo (n = 348)	
	Все степени тяжести Any grade	Степень тяжести ≥ III Grade ≥ III	Все степени тяжести Any grade	Степень тяжести ≥ III Grade ≥ III
Кожные Skin	40,7	1,7	17,8	0
Эндокринные Endocrine	19,1	0,3	3,7	0
Желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal	18,5	1,7	11,2	0,9
Печеночные Hepatic	8,3	1,7	4,9	0,3
Почечные Renal	7,1	1,1	3,4	0
Легочные Pulmonary	5,4	1,4	1,4	0

здоровья EORTC-QLQ-C30, адъювантное назначение ниволумаба не снижало качество жизни по сравнению с плацебо как в общей популяции исследования, так и у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 в опухоли (рис. 7).

Таким образом, результаты РКИ III фазы CheckMate 274 продемонстрировали, что у больных МИУР высокого риска после радикального хирургического лечения адъювантная иммунотерапия ниволумабом увеличивает БРВ независимо от статуса PD-L1 (вдвое у пациентов всей популяции и показатель БРВ не достигнут на момент оценки в когорте пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 %), а также снижает риск прогрессирования за пределами мочевыводящих путей и уменьшает вероятность развития отдаленных метастазов по сравнению с плацебо. Переносимость ниволумаба в адъювантном режиме оказалась сопоставимой с данными ранее опубликованных исследований, новых

сигналов по безопасности не зарегистрировано. Адъювантная иммунотерапия не приводит к снижению качества жизни пациентов.

CheckMate 274 — первое исследование, показавшее значимые преимущества адъювантной иммунотерапии при МИУР. Важным клиническим аспектом полученных данных является реализация эффекта ниволумаба независимо от проведения НХТ до хирургического вмешательства. На основании предварительных результатов РКИ III фазы CheckMate 274 ниволумаб претендует на то, чтобы стать новым рекомендованным стандартом адъювантного лечения радикально оперированных больных МИУР высокого риска независимо от статуса PD-L1 в опухоли и предшествующего цитотоксического лечения. Однако для того, чтобы сделать окончательные выводы о месте иммунотерапии в лечении этой категории больных, желательно получение данных относительно общей выживаемости.

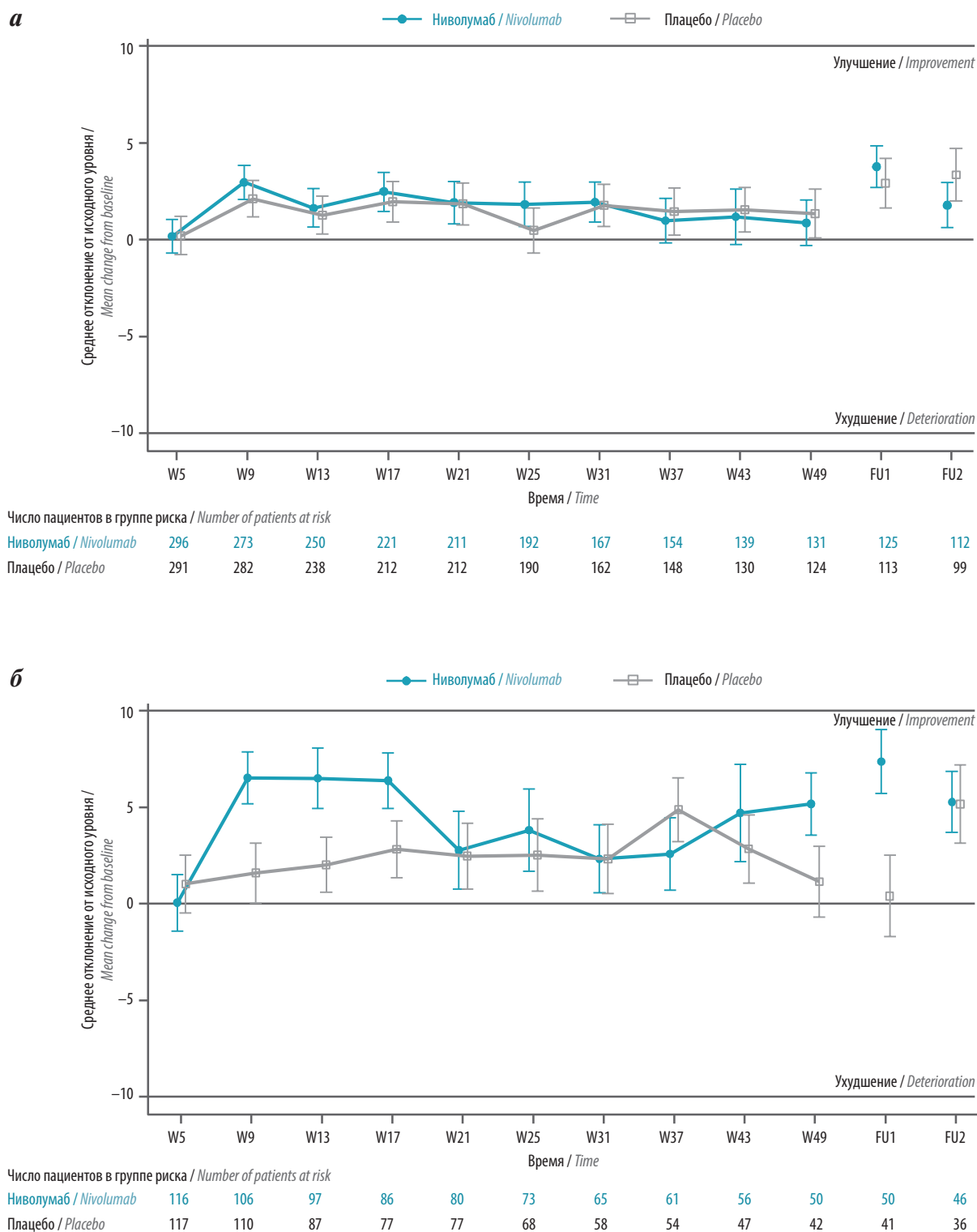


Рис. 7. Качество жизни больных на фоне адъювантной терапии ниволумабом или плацебо после радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного уротелиального рака высокого риска прогрессирования: а — вся популяция пациентов исследования CheckMate 274; б — больные с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % в опухоли

Fig. 7. Health-related quality of life of patients receiving adjuvant therapy with nivolumab or placebo after radical surgery for muscle-invasive urothelial carcinoma: а — entire population of patients of the CheckMate 274 trial; б — patients with PD-L1 expression ≥ 1 % in the tumor

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
2. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8.
3. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2021. [Clinical guideline. Bladder cancer. Russian National Union “Russian Association of Oncologists”, 2021. (In Russ.)].
4. 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.
5. Witjes J.A. (Chair), Bruins H.M., Cathomas R. et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *EAU Guidelines*. 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#9>.
6. Raj G.V., Karavadia S., Schlomer B. et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2011;117(2):276–82. DOI: 10.1002/cncr.25429.
7. Donat S.M., Shabsigh A., Savage C. et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.018.
8. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
9. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
10. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
11. Apolo A.B., Infante J.R., Hamid O. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:4514.
12. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
13. Necchi A., Raggi D., Gallina A. et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies. *Eur Urol* 2020;77(4):439–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.026.
14. Powles T., Rodriguez-Vida A., Duran I. et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *JCO* 2018;36(15_suppl).
15. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E. et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab *versus* placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. Oral presentation at the 2021 Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU). February 11–13, 2021; Virtual Meeting.
16. Kim H.S., Jeong C.W., Kwak C. et al. Disease-free survival at 2 and 3 years is a significant early surrogate marker predicting the 5-year overall survival in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: external evaluation and validation in a cohort of Korean patients. *Front Oncol* 2015;5:246. DOI: 10.3389/fonc.2015.00246.
17. Sonpavde G., Khan M.M., Lerner S.P. et al. Disease-free survival at 2 or 3 years correlates with 5-year overall survival of patients undergoing radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185(2):456–61. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.110.

Вклад авторов

М.И. Волкова, А.С. Ольшанская, С.А. Калинин: написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, A.S. Olshanskaya, S.A. Kalinin: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.С. Ольшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

С.А. Калинин / S.A. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-7911>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.02.2021. Принята к публикации: 12.03.2021.

Article submitted: 13.02.2021. Accepted for publication: 12.03.2021.

Саркома Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных пациентов: клинические случаи

Н.А. Огнерубов¹, А.В. Блохин², Г.Е. Гумарева²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Советская, 93;

²ТОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29

Контакты: Николай Алексеевич Огнерубов ognerubov_n.a@mail.ru

Саркома Капоши — злокачественная сосудистая опухоль, для развития которой требуется инфицирование вирусом герпеса человека 8-го типа (Human Herpes Virus 8, HHV-8). Заболевание поражает, прежде всего, кожу, слизистые оболочки, лимфатические узлы, а на поздних стадиях — внутренние органы. Саркома Капоши полового члена встречается в основном у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и крайне редко — у ВИЧ-отрицательных.

В настоящей статье описаны 2 клинических случая саркомы Капоши полового члена у больных в возрасте 42 и 55 лет. Оба пациента однополое связи отрицали. Опухоли были представлены узелками диаметром 5 мм, локализующимися около наружного отверстия мочеиспускательного канала. Больным было выполнено хирургическое вмешательство в объеме иссечения. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлен диагноз классической саркомы Капоши. У пациента 55 лет в опухоли выявлена положительная ядерная экспрессия с антителом HHV-8. В крови антитела к ВИЧ не обнаружены. При исследовании соскоба из мочеиспускательного канала методом полимеразной цепной реакции у больного 42 лет обнаружено клинически значимое повышение содержания ДНК вируса высокого канцерогенного риска — вируса папилломы человека 51-го типа (Human Papillomavirus 51, HPV-51) в количестве $3,2 \times 10^5$ Lg. Оба пациента живы на протяжении 36 и 34 мес соответственно без признаков прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: саркома Капоши, половой член, ВИЧ-отрицательные, вирус герпеса, HHV-8

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Блохин А.В., Гумарева Г.Е. Саркома Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных пациентов: клинические случаи. Онкоурология 2021;17(1):120–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-120-125.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-120-125



Kaposi's sarcoma of the penis in HIV-negative patients: case series

N.A. Ognerubov¹, A.V. Blokhin², G.E. Gumareva²

¹G.R. Derzhavin Tambov State University; 93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia;

²Pathology Bureau; 29 Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia

Kaposi's sarcoma is a malignant vascular tumor associated with human herpesvirus-8 (HHV-8). The disease primarily affects the skin, mucous membranes, lymph nodes, and even internal organs in late stages. Kaposi's sarcoma of the penis is usually found in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) and is exceedingly rare in HIV-negative patients.

In this article, we report 2 cases of Kaposi's sarcoma in a 42-year-old and 55-year-old patients. Both patients denied any homosexual relationships. Their tumors were represented by 5-mm nodules located close to the external urethral orifice. Both patients have undergone tumor excision. Histological and immunohistochemical examinations demonstrated Kaposi's sarcoma. The 55-year-old-patient had positive nuclear staining with anti-HHV-8 antibodies in the tumor cells, although no anti-HIV antibodies were found in his serum. The 42-year-old patient had a clinically significant increase in the level of human papillomavirus 51 (HPV-51) DNA detected using polymerase chain reaction in his urethral swab sample (3.2×10^5 Lg). Both patients were alive after 36 and 34 months, respectively, without signs of disease progression.

Key words: Kaposi's sarcoma, penis, HIV-negative patients, herpesvirus, HHV-8

For citation: Ognerubov N.A., Blokhin A.V., Gumareva G.E. Kaposi's sarcoma of the penis in HIV-negative patients: case series. Onko-urologiya = Cancer Urology 2021;17(1):120–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-120-125.

Введение

Саркома Капоши — злокачественная опухоль с поражением лимфатических сосудов, связанная с инфицированием вирусом герпеса человека 8-го типа (Human Herpes Virus 8, HHV-8) [1–3]. Заболевание было впервые описано и выделено в самостоятельную нозологическую форму венгерским дерматологом Мориц Капоши в 1872 г. [4].

Опухоль поражает кожу нижних конечностей, лимфатические узлы, слизистые оболочки, половые органы, а на поздних стадиях — внутренние органы [5–7].

Клинически описаны 4 варианта саркомы Капоши:

- классическая, которая обычно встречается на нижних конечностях у пожилых мужчин средиземноморского и восточно-европейского происхождения;
- эндемическая, или африканская, с генерализованным поражением лимфатических узлов у детей;
- ятрогенная, встречается у пациентов с иммуносупрессией;
- эпидемическая, или ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), — наиболее распространенный и агрессивный вариант с поражением кожи и внутренних органов [3, 8–10].

Чаще всего она выявляется у пациентов с ВИЧ, у которых обычно наблюдается агрессивная форма течения заболевания с поражением внутренних органов [6, 7, 10, 11].

Саркома Капоши полового члена встречается очень редко — 3–5 % всех злокачественных опухолей этой локализации [12–16].

Первое сообщение о саркоме Капоши полового члена было опубликовано в 1902 г. В настоящее время в литературе описано несколько десятков случаев этого заболевания у ВИЧ-отрицательных пациентов [3, 11–14, 17, 18].

Gönen M. и соавт. отметили, что в англоязычной литературе за последние 20 лет было описано 15 случаев саркомы Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных больных [16, 19–21].

Moemen S. и соавт. сообщили о 13 случаях саркомы Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных пациентов. Они также указали, что основным методом лечения при локализованном процессе является хирургический. Только у 3 больных применялась местная лучевая терапия и у 1 — химиотерапия [5].

К.А. Maciolek и соавт. за период с 1971 по 2014 г. выявили 44 случая саркомы Капоши полового члена, 6 из них — у ВИЧ-положительных пациентов, 29 — у ВИЧ-отрицательных, а 9 — у пациентов с неопределенным ВИЧ-статусом. При этом авторы отметили клинически более тяжелое течение заболевания у ВИЧ-положительных больных с множественными поражениями [11].

По данным J.F.A. Guevara и соавт., в 2012 г. было зарегистрировано 19 случаев саркомы Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных пациентов [13].

Саркома Капоши полового члена может иметь разнообразную клиническую картину — от красно-фиолетовых пятен, папул, узелков, бляшек до инфильтративных опухолей и гнойных гранул [5, 14, 19, 22]. Эти образования могут располагаться в области головки полового члена, чаще вблизи наружного отверстия мочеиспускательного канала, венечной борозды, уздечки и крайней плоти, мошонки [11, 12, 17, 20, 21, 23–25].

Наиболее частой формой саркомы Капоши является узелковая — 85,3 %. Почти в половине случаев (48,8 %) заболевание протекает бессимптомно, наиболее частые жалобы — боль (26,7 %), отек (21,2 %), кровотечение (14,9 %) [26].

Окончательный диагноз саркомы Капоши устанавливают по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования [27].

В 1994 г. Chang Y. и соавт. сообщили о наличии связи саркомы Капоши с инфицированием опухолевых клеток HHV-8 [7]. Было показано, что геном этого вируса присутствует у 90 % ВИЧ-инфицированных больных, что подразумевает роль этого вируса в этиологии саркомы Капоши [1–3, 5, 9, 11, 28].

Из-за редкости заболевания единых подходов к лечению локализованных форм саркомы Капоши полового члена в настоящее время не существует [14]. Основная цель терапии — контроль над общими (уменьшение симптомов) и местными (уменьшение размера и количества опухолевых поражений) проявлениями заболевания. Для этих целей в литературе предложены различные опции. При единичных и небольших по размеру опухолях рекомендуется местное хирургическое иссечение [5, 29]. Так, К.А. Maciolek и соавт. у 55,5 % ВИЧ-отрицательных пациентов выполняли местное хирургическое лечение [11].

T. Torelli и соавт. при саркоме Капоши полового члена предложили местное лечение с помощью лазерной терапии. Они считают этот метод достаточно быстрым и относительно безопасным [14].

Лучевая терапия полезна при больших опухолевых поражениях, включая мошонку [5, 10, 11, 17, 30]. Так, М.М. Mukai и соавт. выполняли лучевую терапию при первичном поражении полового члена у больного 64 лет с хорошим клиническим эффектом [10].

Криотерапия позволяет достичь эффект при небольшом размере опухоли. При узелковых вариантах саркомы Капоши применяют интратуморальное введение винкристина [31], интерферона α -2 β [32]. При распространенном опухолевом процессе и прогрессировании заболевания выполняют системную полихимиотерапию. Для реализации лечения предложены и другие опции — электрохирургия, фотодинамическая терапия [5, 17].

Мы наблюдали 2 случая саркомы Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных мужчин в возрасте 42 и 55 лет.

Клинический случай 1

Пациент Р., 42 года, считает себя больным на протяжении 2 мес, когда обнаружил небольшое пятно темно-красного цвета слева от наружного отверстия мочеиспускательного канала, которое затем приобрело форму узелка темно-бардового цвета. Каких-либо общих симптомов не отмечает. Состоит в браке. Ужены заболеваний, передаваемых половым путем, включая ВИЧ, нет. Однополую связь отрицает. В течение года пациент имеет незащищенную внебрачную связь.

При осмотре в области головки полового члена слева от наружного отверстия уретры наблюдается экзофитный узелок размером 5×7 мм темно-бардового цвета. При пальпации полового члена уплотнений по ходу мочеиспускательного канала и кавернозных тел не обнаружено. По данным ультразвукового исследования паховые, бедренные и подвздошные лимфатические узлы не изменены. При физикальном обследовании других поврежденных кожи и слизистых оболочек не выявлено.

При исследовании соскоба из мочеиспускательного канала методом полимеразной цепной реакции в препарате обнаружено клинически значимое повышение содержания ДНК вируса высокого канцерогенного риска — вируса папилломы человека 51-го типа (*Human Papillomavirus 51, HPV-51*) в количестве $3,2 \times 10^5$ Lg.

По результатам иммуноферментного анализа специфические антитела к ВИЧ не выявлены.



Рис. 1. Послеоперационная рана слева от наружного отверстия уретры у больного Р. 42 лет

Fig. 1. Postoperative wound on the left side of the external urethral orifice in 42-year-old patient R.

В целях уточнения диагноза пациенту под местной анестезией выполнено хирургическое вмешательство в объеме иссечения опухоли с помощью диатермокоагуляции (рис. 1).

Микроскопическая картина характеризовалась наличием опухолевой ткани, представленной веретенообразными клетками, формирующими пучки. В клетках наблюдаются гиперхромия, атипия, митотическая активность. Среди веретенообразных пучков отмечаются щелевидные сосудистые полости, рассеянная инфильтрация гемосидериновыми эритроцитами и лимфоцитарная инфильтрация. Заключение: саркома Капоши (рис. 2).

Для уточнения гистогенеза опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование. В качестве маркеров использовались антигены CD34, CD31, десмин, маркер цитоплазматического актина клеток гладкомышечной дифференцировки (SMA).

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки интенсивно экспрессируют антигены CD34 и CD31, реакции с десмином и SMA отрицательные. Исследование на экспрессию HHV-8 не проводилось. Иммунофенотип опухолевых клеток с учетом гистологической картины соответствует саркоме Капоши (рис. 3).

По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, очаговой специфической патологии не выявлено.

С учетом степени распространенности опухолевого процесса выбрана тактика динамического наблюдения. При контрольном осмотре через 36 мес признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

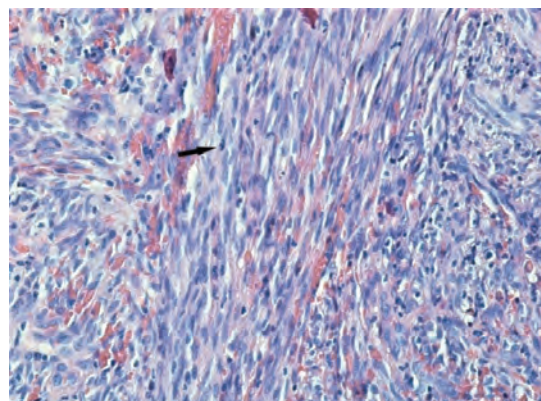


Рис. 2. Микрофотография. Саркома Капоши полового члена. Характерное пучковое строение опухоли из веретенообразных клеток с перинуклеарными просветлениями, ядра вытянутые, большое количество новообразованных сосудов и характерные экстравазаты, патологические митозы (стрелка) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Microphotograph. Kaposi's sarcoma of the penis. Typical fascicular structure of the tumor consisting of spindle cells with perinuclear clearing, elongated nuclei, many newly formed vessels, typical extravasates, pathological mitosis (arrow) (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

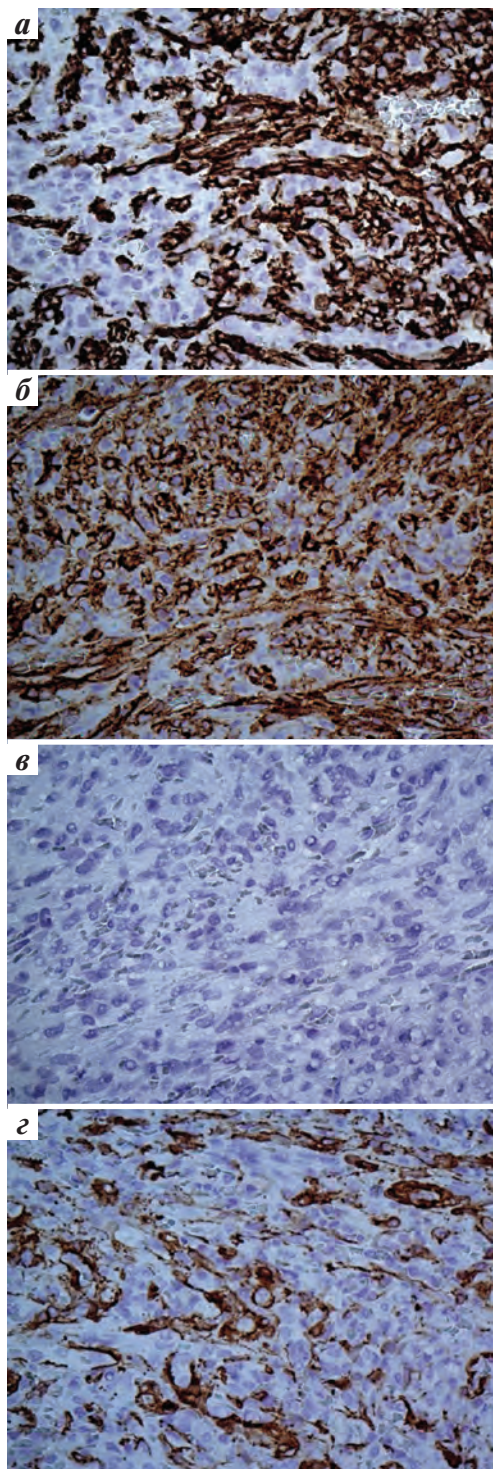


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Саркома Капоши полового члена ($\times 400$): а — ярко выраженная экспрессия антигена CD34 в стенках сосудов и опухолевых клетках; б — положительная экспрессия антигена CD31 в опухолевых клетках; в — реакция с десмином отрицательная; з — экспрессия маркера цитоплазматического актина клеток гладкомышечной дифференцировки (SMA) отрицательная

Fig. 3. Immunohistochemical examination. Kaposi's sarcoma of the penis ($\times 400$): а — pronounced expression of CD34 in vascular walls and tumor cells; б — expression of CD31 in tumor cells; в — negative reaction to desmine; з — no expression of smooth muscle actin (SMA)

Клинический случай 2

Пациент П., 55 лет, считает себя больным на протяжении 4 мес, когда обнаружил небольшое уплотнение темно-бардового цвета слева от наружного отверстия мочеиспускательного канала. Каких-либо общих симптомов не отмечает. Состоит в браке. Однополые и внебрачные связи отрицает.

При осмотре в области головки полового члена слева на расстоянии 2 см от наружного отверстия уретры наблюдается узелок размером 4×6 мм темно-багрового цвета. Паховые лимфатические узлы с обеих сторон размером $0,8 \times 1,2$ см эластической консистенции, подвижные. По данным ультразвукового исследования паховые, бедренные, подвздошные и забрюшинные лимфатические узлы не изменены. При физикальном обследовании других повреждений кожи и слизистых оболочек не обнаружено.

По результатам иммуноферментного анализа специфические антитела к ВИЧ не выявлены.

При исследовании соскоба из мочеиспускательного канала методом полимеразной цепной реакции в препарате HPV-51 не обнаружен.

Пациенту амбулаторно под местной анестезией выполнено хирургическое вмешательство в объеме иссечения.

При гистологическом исследовании опухолевая ткань представлена веретенообразными клетками в виде пучков. Отмечаются гиперхромия, атипия, а также митозы и лимфоплазмочитарная инфильтрация. Заключение: саркома Капоши (рис. 4).

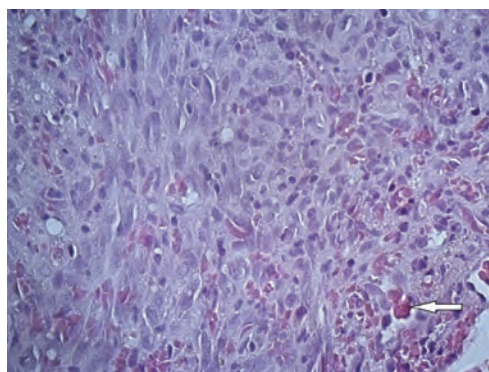


Рис. 4. Микрофотография. Саркома Капоши полового члена. Опухоль состоит из веретенообразных и округлых клеток с явлениями умеренного ядерного полиморфизма, цитоплазма выражена умеренно. Строма опухоли с сосудами синусоидного типа со стазом эритроцитов (стрелка) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 4. Microphotograph. Kaposi's sarcoma of the penis. The tumor consists of spindle and round cells with moderate nuclear polymorphism and average amount of cytoplasm. Tumor stroma with sinusoid vessels with red blood cell stasis (arrow) (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

Для уточнения гистогенеза опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование. Результат: мономорфная экспрессия антигенов CD34 и CD31, положительная ядерная экспрессия антигена HHV-8 и отрицательные реакции с десмином и SMA. Иммунофенотип опухолевых

клеток с учетом гистологической картины соответствует саркоме Капоши (рис. 5).

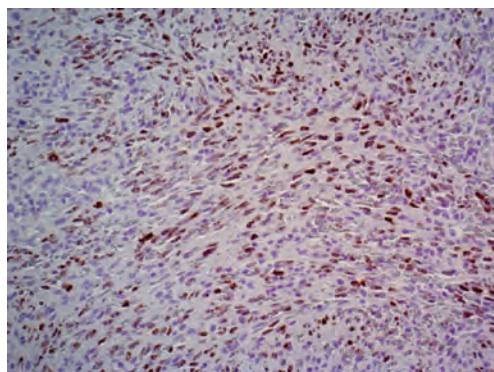


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование. Саркома Капоши полового члена. Положительная ядерная экспрессия антигена вируса герпеса человека 8-го типа (Human Herpes Virus 8, HHV-8) ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical examination. Kaposi's sarcoma of the penis. Nuclear expression of human herpesvirus-8 antigens (HHV-8) ($\times 200$)

По данным спиральной компьютерной томографии грудной клетки, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и малого таза, признаков специфического поражения не выявлено.

Из-за отсутствия других проявлений заболевания выбрана тактика динамического наблюдения. При контрольном осмотре через 34 мес признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

Обсуждение

Саркома Капоши полового члена — крайне редкая опухоль, особенно у ВИЧ-отрицательных пациентов. В доступной литературе опубликовано несколько десятков случаев.

Приведенные случаи интересны тем, что саркома Капоши полового члена развилась у ВИЧ-отрицательных пациентов, не имеющих однополых связей. Клинически у обоих больных наблюдался узелковый вариант с локализацией в области головки вблизи наружного отверстия мочеиспускательного канала. Заболевание протекало бессимптомно.

У пациента 55 лет с помощью иммуногистохимического исследования было выявлено инфицирование HHV-8. У больного 42 лет в соскобе из уретры обнаружен HPV-51.

Основными методами диагностики саркомы Капоши полового члена являются гистологический и иммуногистохимический.

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки интенсивно экспрессируют антигены CD34 и CD31 и не экспрессируют десмин и SMA.

На сегодняшний день единых подходов к лечению саркомы Капоши полового члена не существует. Это обусловлено небольшим числом наблюдений и наличием различных вариантов лечебных опций.

По данным литературы, при локализованной форме предпочтение отдают хирургическому лечению [5, 29].

Мы также считаем, что при одиночных небольших по размеру узелковых опухолях основным методом лечения является хирургический. В приведенных случаях применялось хирургическое вмешательство в объеме иссечения с последующим диспансерным наблюдением без адъювантных мероприятий. Это обеспечивает длительный контроль над течением заболевания. Оба пациента живы на протяжении 36 и 34 мес соответственно без признаков местного рецидива и прогрессирования заболевания.

Заключение

Саркома Капоши полового члена у иммунокомпетентных ВИЧ-отрицательных пациентов является крайне редкой опухолью. Данное заболевание у таких больных протекает менее агрессивно с большой продолжительностью и хорошим качеством жизни. Саркома Капоши может быть ассоциирована с HHV-8. Идентификация антигена HHV-8 в опухоли с помощью иммуногистохимического исследования может быть использована в клинической практике.

Основным методом лечения локализованных вариантов саркомы Капоши полового члена является хирургический без адъювантной терапии. Он обеспечивает длительный локальный контроль течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kemény L., Gyulai R., Kiss M. et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8: a new virus in human pathology. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(1):107–13. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70220-2.
2. Bisceglia M., Minenna E., Altobella A. et al. Anaplastic Kaposi's sarcoma of the adrenal in an HIV-negative patient with literature review. *Adv Anat Pathol* 2019;26(2):133–49. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000213.
3. Kampantais S., Gourvas V., Ioannidis S. Penile Kaposi's sarcoma in a HIV negative HHV-8 positive man. *Hippokratia* 2013;17(1):96.
4. Buonaguro F.M., Tornesello M.L., Buonaguro L. et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:138–54. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2003.00670.x.
5. Momen S., Corbishley C., Pettengell R. et al. Primary penile Kaposi sarcoma in an HIV-negative 21-year-old male. *Eur Oncol Haematol* 2014;1–4.
6. Gutierrez J.F.H., Vegas A.G., Moyano A.S. et al. Kaposi's sarcoma of the penis: our experience and review of the literature. *Arch Esp Urol* 1995;48(2):153–8.
7. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266(5192):1865–9. DOI: 10.1126/science.7997879.

8. Marušić Z., Billings S.D. Histopathology of spindle cell vascular tumors. *Surg Pathol Clin* 2017;10(2):345–66. DOI: 10.1016/j.path.2017.01.006.
9. Bojko A., Chitnavis P., Payne L. Kaposi Sarcoma in HIV-negative men: a case series. *Pract Dermatol* 2019;100–2.
10. Mukai M.M., Chaves T., Caldas L. et al. Primary Kaposi's sarcoma of the penis. *An Bras Dermatol* 2009;84(5):524–6. DOI: 10.1590/S0365-05962009000500013.
11. Maciolek K.A., Abel E.J., Jarrard D.F., Downs T.M. Kaposi's Sarcoma of the Penis and Scrotum. In: *Rare Genitourinary Tumors*. 2016. Pp. 323–360. DOI: 10.1007/978-3-319-30046-7_22.
12. Dunev V.R., Kolev N.H., Genov P.P. et al. Classical form of Kaposi sarcoma localized in penis. *Urol Case Rep* 2019;24:100856. DOI: 10.1016/j.eucr.2019.100856.
13. Guevara J.F.A., Fernández S.L., Claros O.R. et al. Kaposi sarcoma of the penis in an HIV-negative patient. *Einstein (Sao Paulo)* 2019;17(1):eRC4504. DOI: 10.31744/einstein_journal/2019RC4504.
14. Torelli T., Paolini B., Catanzaro M.A. et al. The role of carbon dioxide laser therapy in penile Kaposi's sarcoma: a case series of three HIV-negative HHV-8-positive patients. *CMI* 2019;13(1):11–7. DOI: 10.7175/cmi.v13i1.1403.
15. Sundersingh S., Majhi U., Narayanaswamy K., Balasubramanian S. Primary leiomyosarcoma of penis. *Ind J Pathol Microbiol* 2009;52:447–8. DOI: 10.4103/0377-4929.55028.
16. Mahzooni P., Taheri D., Gookizadeh A. Primary Kaposi Sarcoma of penis. *J Res Med Sci* 2005;1:38–9.
17. Karami H., Bagher-Tabrizi A., Yaghoobi M. Primary Kaposi sarcoma of penis in HIV negative patient. *Iran J Cancer Prev* 2012;5(4):225–7.
18. Schwartz R.A. Dermatologic Manifestations of Kaposi Sarcoma Clinical Presentation. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1083998-clinical>.
19. Gönen M., Cenker A., Kiyici H., Kalkan M. Penile Kaposi's sarcomas in a circumcised and HIV-seronegative patient *Int J Urol* 2006;13:318–20. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01282.x.
20. Micali G., Nasca M.R., De Pasquale R., Innocenzi D. Primary classic Kaposi's sarcoma of the penis: report of a case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:320–3. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2003.00747.x.
21. McClain C.M., Haws A.L., Galfione S.K. et al. Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol* 2016;43(6):549–51. DOI: 10.1111/cup.12679.
22. Balle J.R., Hasselager T. Kaposi's sarcoma interpreted as haematoma. *Ugeskr Laeger* 2010;172(35):2388–9.
23. Korekawa A., Kaneko T., Nakano H., Sawamura D. Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma on the first toe. *J Dermatol* 2018;45(7):e177–8. DOI: 10.1111/1346-8138.14251.
24. Ekmekci T.R., Kendirci M., Kizilkaya O., Koslu A. Sildenafil citrate-aided radiotherapy for the treatment of Kaposi's sarcoma of the penis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:603–4. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01211.x.
25. Seleit I., Attia A., Maraee A. et al. Isolated Kaposi sarcoma in two HIV negative patients. *J Dermatol Case Rep* 2011;2:24–6. DOI: 10.3315/jdcrr.2011.1067.
26. Mohanna S., Ferrufino J.K., Sanchez J. et al. Epidemiological and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):435–41. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.05.041.
27. Chitale S.V., Peat D., Meaden J.D. et al. Kaposi's sarcoma of the glans penis in an HIV negative patient. *Int Urol Nephrol* 2002;34:251–3. DOI: 10.1023/a:1023239018160.
28. Guo L.N., Nambudiri V.E. Kaposi Sarcoma in HIV-negative men who have sex with men: a case series of nonepidemic Kaposi Sarcoma. *Clin Exp Dermatol* 2020;45(5):585–7. DOI: 10.1111/ced.14146.
29. Pacifico A., Piccolo D., Fargnoli M.C., Peris K. Kaposi's sarcoma of the glans penis in an immunocompetent patient. *Eur J Dermatol* 2003;13(6):582–3.
30. Zargari O. Exclusive penile Kaposi's sarcoma: report of an HIV-negative man successfully treated with radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:318–20. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01423.x.
31. Brambilla L., Bellinva M., Tourlaki A. et al. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol* 2010;162:854–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09601.x.
32. Ghyka G., Alecu M., Halalau F. et al. Intralesional human leukocyte interferon treatment alone or associated with IL-2 in non-AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Dermatol* 1992;19:35–9. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1992.tb03176.x.

Вклад авторов

Н.А. Огнерубов: разработка дизайна, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
А.В. Блохин, Г.Е. Гумарева: проведение морфологической части исследования.

Authors' contributions

N.A. Ognerubov: developing the research design, article writing, article edited;
A.V. Blokhin, G.E. Gumareva: performed morphological part of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Огнерубов / N.A. Ognerubov: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>
А.В. Блохин / A.V. Blokhin: <https://orcid.org/0000-0001-8213-5133>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 06.09.2020. Принята к публикации: 17.01.2021.

Article submitted: 06.09.2020. Accepted for publication: 17.01.2021.

Внутрибольничные инфекционные осложнения у онкоурологических больных

Н.В. Дмитриева¹, В.В. Агинова², И.Н. Петухова¹, Е.Н. Соколова¹, С.А. Дьякова¹,
З.В. Григорьевская¹, Е.Н. Кулага¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБПОУ ДЗМ г. Москвы «Медицинский колледж № 1»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 35А

Контакты: Виктория Викторовна Агинова avkn@mail.ru

Цель исследования — анализ таксономической структуры возбудителей урологических инфекций у онкоурологических больных, сравнение чувствительности к антибиотикам микроорганизмов группы ESKAPE (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*), наиболее часто выделяемых при нозокомиальных инфекциях и обладающих наибольшей резистентностью к антибиотикам, за период 2018–2020 гг.

Материалы и методы. Проанализированы результаты микробиологических исследований биологических материалов от 228 больных (574 штамма микроорганизмов). Бактерии группы ESKAPE составили 413 (71,9 %) штаммов. Идентификация выделенных микроорганизмов и установление их антибиотикочувствительности проведены на автоматических микробиологических анализаторах Vitek-2 System (Франция), MicroScan WalkAway (Германия/США).

Результаты и заключение. Все грамположительные бактерии были высокочувствительны к ванкомицину и тейкопланину, линезолиду, тигециклину и даптомицину, которые могут быть использованы в терапии с учетом клинических показаний. Среди грамотрицательных бактерий количество продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра составило 60–70 %, количество карбапенемрезистентных бактерий было минимальным в отношении *E. coli* — 6 %, для остальных — 40–50 %, что диктует необходимость ограничить использование карбапенемов в онкоурологической клинике.

Ключевые слова: онкоурологический пациент, возбудитель нозокомиальных инфекций, таксономическая структура микроорганизмов, бактерии группы ESKAPE, антибиотикочувствительность

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н. и др. Внутрибольничные инфекционные осложнения у онкоурологических больных. Онкоурология 2021;17(1):126–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-26-133.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-126-133



Nosocomial infectious complications in patients with urological malignancies

N. V. Dmitrieva¹, V. V. Aginova², I. N. Petukhova¹, E. N. Sokolova¹, S. A. Dyakova¹, Z. V. Grigoryevskaya¹, E. N. Kulaga¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Medical College No. 1; 35A Leninskiy Prospekt, Moscow 119071, Russia

The objective of the study was to analyze the taxonomic structure of urinary infection pathogens and determine the susceptibility of ESKAPE group microorganisms (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*) isolated from cancer patients with nosocomial infections in 2018–2020 to antimicrobials.

Materials and methods. 413 (71.9 %) strains of ESKAPE group bacteria from 228 patients were studied. Microorganisms were identified and antibiotic resistance was determined using Vitek-2 System (France) and MicroScan WalkAway (Germany/USA) analyzers.

Results and conclusion. All gram-positive microorganisms were highly sensitive to vancomycin and teicoplanin, linezolid, tigecycline, and daptomycin, which can be used in the treatment if clinical indications are seen. Among gram-negative bacteria, the percentage of ESBL producers was 60–70 %, the percentage of carbapenem-resistant bacteria was minimal for *E. coli*, compared to the rest - 40–50 %, demonstrating the need to limit the use of carbapenems in the clinic.

Key words: urological cancer patient, nosocomial infection pathogens, taxonomic structure, ESKAPE group, antibiotic sensitivity

For citation: Dmitrieva N. V., Aginova V. V., Petukhova I. N. et al. Nosocomial infectious complications in patients with urological malignancies. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):126–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-126-133.

Введение

Риск инфицирования у больных с солидными опухолями увеличивает наличие ряда факторов. К ним относятся обструктивные процессы, связанные с прогрессией опухоли, проведение специфической противоопухолевой терапии (химиотерапия, лучевая терапия), различные медицинские вмешательства и манипуляции, приводящие к нарушению естественных анатомических барьеров, наличие медицинских устройств (катетеры, протезы и стенты) и др. [1].

Наиболее часто встречаются инфекции кровотока, дыхательных путей, раневые и урологические инфекции (включая обструктивную уропатию). Возникающий в результате обструктивной уропатии застой мочи приводит к бактериальной колонизации и, как следствие, к развитию осложненной инфекции мочевыводящих путей и уросепсиса [2]. Острая или хроническая непроходимость мочеточника (односторонняя или двусторонняя) может являться следствием наличия опухоли в малом тазу. Требуется немедленная декомпрессия, установка стентов, размещение чрескожных нефростомических трубок. Последнее может быть связано с развитием пиелонефрита, вызываемого стафилококками, энтерококками, кишечной или синегнойной палочкой, клебсиеллами или микроскопическими грибами [3]. Часто эта инфекция приобретает хроническую форму течения.

Что касается онкологических больных, нельзя забывать и о лихорадке неясного генеза, которая может быть связана с фебрильной нейтропенией и ее последствиями (нейтропенический колит и др.). В настоящее время проблема терапии этих инфекций стала наиболее актуальной. Возросло количество бактерий, обладающих множественной резистентностью к существующим антибиотикам [4–7]. Наиболее «проблемными» в плане терапии являются бактерии группы ESKAPE (кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы, ацинетобактеры, золотистые стафилококки, энтерококки). Они могут быть продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), обуславливающих устойчивость к большинству бета-лактамов антибиотиков, карбапенемаз, способствующих устойчивости к карбапенемам (бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии), а также иметь устойчивость к ванкомицину и/или оксазолидинонам (энтерококки и стафилококки) [8]. Кроме этого, микроорганизм может обладать одновременно несколькими механизмами резистентности (нарушение пориновой проницаемости, эффлюкс и др.) [9].

Полимикробные инфекции чаще встречаются, когда поражены глубокие ткани. Как правило, антибактериальная терапия не обходится без хирургического дренирования гнойных очагов. Говоря о бактериальных инфекциях, не следует забывать о грибковых

(дрожжевые грибы, плесени) и вирусных поражениях. Важными также являются вопросы профилактики и инфекционного контроля [10].

Цель исследования — анализ таксономической структуры возбудителей урологических инфекций и динамики их чувствительности к антибиотикам у онкоурологических больных.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с 01.01.2018 по 01.06.2020. В исследование были включены 298 пациентов (54 женщины, 244 мужчин) с различными опухолевыми заболеваниями мочевыводящих путей: рак почки — 92, рак мочевого пузыря — 206. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 4,2$ года. Анализу подлежали только те биологические материалы, в которых отмечен рост микроорганизмов. Рост колоний микроорганизмов обнаружен в биологических материалах 228 (76,5 %) больных. Всего выделено 574 штамма микроорганизмов из 398 биологических материалов от 228 больных: из мочи/цистостомы — 287 (50 %), из отделяемого из нефростомы — 103 (18 %), из раневого отделяемого (поверхностные и глубокие раны) — 52 (9 %). Прочие патологические материалы составили 23 % и в настоящей работе не рассматривались.

В основном биологический материал был представлен отделяемым из мочевыводящих путей и ран. Все больные находились в послеоперационном периоде. Из выделенных микроорганизмов статистическому анализу подвергали наиболее клинически значимые, вызывающие нозокомиальные инфекции, — бактерии группы ESKAPE. Их количество составило 413 (71,9 %) штаммов.

Видовую принадлежность микроорганизмов определяли колориметрическим методом на современных автоматических анализаторах Vitek-2 System (Франция) и MicroScan WalkAway (Германия/США), а также методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) — и программным обеспечением MALDI Biotyper v. 3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Определение лекарственной устойчивости к антибиотикам проводили согласно стандартам ISO 20776-1:2006 и ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 турбидиметрическим методом с помощью анализатора Vitek-2 System и методом флуоресцентной детекции на анализаторе MicroScan WalkAway 40 SI. Для интерпретации значений минимальных подавляющих концентраций использовали таблицы пограничных значений для интерпретации значений минимальных подавляющих концентраций и диаметров зон подавления роста EUCAST (версия 8,0, 2018 г.).

Статистическую обработку результатов проводили методом Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Таблица 1. Данные микробиологических исследований биологических материалов онкоурологических пациентов

Table 1. Results of bacteriological testing of specimens collected from patients with urological malignancies

Показатель Parameter	2018	2019	2020 (6 мес) 2020 (6 months)
Число пациентов, биологические материалы которых были взяты в исследование ($n = 228$) Number of patients whose specimens were included into the study ($n = 228$)	98	95	35
Количество биологических материалов ($n = 398$) Number of specimens ($n = 398$)	173	160	65
Количество выделенных микроорганизмов ($n = 574$) Number of isolates ($n = 574$)	256	224	94

Примечание. Биологические материалы — моча, отделяемое из цисто-/нефростомы, раневое отделяемое.
Note. The following specimens were tested: urine, discharge from cysto/nephrostoma, and wound discharge.

Результаты

В табл. 1 представлены данные о количественном распределении составляющих, взятых в исследование.

Число пациентов, имеющих нозокомиальные инфекции, а также количество поступивших от них анализов практически не изменялось за последние годы. Несколько уменьшилось количество выделенных микроорганизмов, однако разница недостоверна. Последний год представлен только 6 мес, поэтому мы не поместили его в сравнение с периодом 2018–2019 гг., хотя материал нам представляется интересным. Возбудители инфекций, состоящие из ассоциаций микроорганизмов (2–4 штамма в 1 пробе), выявлены в 60, 38 и 20 анализах соответственно годам, представленные 2 микроорганизмами — более чем в 50 % случаев.

Таксономическая структура микроорганизмов (бактерии группы ESKAPE и грибы рода *Candida*), выделенных у онкоурологических пациентов, представлена в табл. 2.

В течение последних 3 лет относительное количество штаммов бактерий группы ESKAPE в целом не изменилось. Однако количество *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* достоверно ($p = 0,033$ и $p = 0,022$) превышало количество остальных микроорганизмов. Разница между остальными микроорганизмами была недостоверна ($p = 0,38$ и более). Следует обратить внимание на выделенные дрожжевые грибы, представленные *Candida albicans* и *Candida glabrata*, частота выделения которых может достигать 4,4 %.

В табл. 3 представлено сравнение количества чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов грамположительных бактерий группы ESKAPE за период исследований.

При анализе данных табл. 3 выявлено, что *E. faecalis* в целом сохраняет свою чувствительность к ампициллину, в то время как *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus aureus*

Таблица 2. Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных у онкоурологических пациентов, %

Table 2. Species of microorganisms isolated from specimens of patients with urological malignancies, %

Микроорганизм Microorganism	2018 ($n = 181$)	2019 ($n = 165$)	2020 ($n = 67$)
<i>Enterococcus faecalis</i>	20,4	20,0	10,4
<i>Enterococcus faecium</i>	4,4	5,5	6,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,8	3,0	9,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,2	1,2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,4	7,9	7,5
<i>Escherichia coli</i>	20,3	15,2	13,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,9	7,9	6,0
<i>Candida albicans</i>	4,4	3,0	6,0
<i>Candida glabrata</i>	2,2	1,2	0

практически резистентны к этому препарату. Заметно нарастание ванкомицин- и тейкопланинрезистентных энтерококков и стафилококков приблизительно до 20 %. Сравнительно редко встречаются линезолидрезистентные штаммы, однако примерно 10–17 % их выявлено среди *E. faecium* и *S. aureus*. В отношении даптомицина и тигециклина среди грамположительных бактерий резистентных штаммов практически не обнаружено. Следует обратить внимание на увеличение за последние 3 года количества метициллинрезистентных стафилококков с 10 до 50 %, хотя разница недостоверна ($p = 0,559$, $p = 0,580$, $p = 0,234$).

Сравнение количества чувствительных к антибактериальным препаратам грамотрицательных клинически

Таблица 3. Относительное количество чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов грамположительных бактерий группы ESKAPE, выделенных в период 2018–2020 гг., %

Table 3. Amount of susceptible strains of gram-positive ESKAPE bacteria isolated in 2018–2020, %

Микроорганизм Microorganism	Оксациллин Oxacillin	Ампициллин Ampicillin	Ванкомицин Vancomycin	Тейкопланин Teicoplanin	Линезолид Linezolid	Тигециклин Tigecycline	Далтомицин Daptomycin
2018							
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	100	100	100	100	100	100
<i>Enterococcus faecium</i>	—	0	100	100	100	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	0	100	100	100	100	100
2019							
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	95,1	97,6	100	91,5	96,7	100
<i>Enterococcus faecium</i>	—	0	83,0	100	100	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	75	12,5	100	80	100	100	100
2020							
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	100	87,0	—	87,5	100	100
<i>Enterococcus faecium</i>	—	0	80,0	66,7	100	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	0	83,3	—	83,3	—	100

значимых микроорганизмов, выделенных в период 2018–2020 гг., представлено в табл. 4.

Согласно данным табл. 4 количество чувствительных к **азтреонаму** штаммов *E. coli* в период 2018–2020 гг. снизилось с 42,9 до 27,3 % ($p = 0,471$), в 2020 г. повысилось до 75 % (данные за 6 мес 2020 г.). При сравнении количества чувствительных штаммов между собой достоверной разницы не выявлено. Количество чувствительных к этому антибиотику штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в 2020 г. составило 35,7 %.

Относительное количество чувствительных к **амикацину** клинически значимых грамотрицательных бактерий группы ESKAPE колебалось от 25 до 100 % и в разные годы в отношении каждого конкретного возбудителя существенно не менялось. При этом наиболее чувствительна к амикацину была *E. coli*, количество чувствительных штаммов которой составило 80–89 % по сравнению с небольшим количеством чувствительных штаммов *Klebsiella pneumoniae* ($p = 0,0003$).

Количество чувствительных к **имипенему и меропенему** *E. coli* было достаточно высоким — 94–100 %, в то время как количество *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* составило 52,2–78,6 % без достоверной разницы между собой. Количество выделенных *Acinetobacter baumannii* было невелико, поэтому в табл. 4 данные в ряде колонок отсутствуют. Другими словами, количество карбапенем-резистентных вышеназванных микроорганизмов колебалось в пределах 40 %, в то время как в отношении

E. coli составило около 6 % ($p = 0,0047$). Существенной разницы в активности имипенема и меропенема не отмечено.

Относительное число чувствительных к **пиперацилину/тазобактаму** *E. coli* составило 91–100 %, в то время как количество *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* — 38–75 % ($p = 0,685$).

Тигециклин оказался высокоактивным в отношении *E. coli*, в отношении *K. pneumoniae* количество чувствительных штаммов составило 60–83 % ($p = 0,363$). Поскольку тигециклин потенциально не активен в отношении *P. aeruginosa*, а в отношении *A. baumannii* его активность не доказана, определение чувствительности к данному антибиотику не проводилось.

Существенной разницы в антимикробной активности цефалоспоринов III–IV поколений **цефтазидима** и **цефепима** не отмечено: их активность колебалась от 13 до 44 % ($p = 0,344$) по годам и между отдельными микроорганизмами. Другими словами, количество продуцентов БЛРС составило более 50 %. Активность **цефтриаксона** также была крайне низкой: относительное количество чувствительных штаммов *E. coli* составило 12–31 %, *K. pneumoniae* — 0–25 %. Цефтриаксон потенциально не активен в отношении *P. aeruginosa*, активность в отношении *A. baumannii* в настоящее время сомнительна.

Большой интерес представляет препарат **колистин**, который, несмотря на свою потенциальную токсичность, в настоящее время стал чаще использоваться

Таблица 4. Относительное количество чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов грамотрицательных бактерий группы ESKAPE, выделенных в период 2018–2020 гг., %

Table 4. Amount of susceptible strains of gram-negative ESKAPE bacteria isolated in 2018–2020, %

Микроорга- низм Microorganism	Азтрео- нам Aztreonam	Амика- цин Amikacin	Имипе- нем Imipenem	Меропе- нем Meropenem	Пиперацил- лин/ тазобактам Piperacillin/ tazobactam	Тигецик- лин Tigecycline	Цефепим Cefepime	Цефта- зидим Ceftazidime	Цефтри- аксон Ceftriaxone
2018									
<i>Escherichia coli</i>	42,9	80,6	94,4	94,7	91,7	100	47,2	44,4	31,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37,5	62,5	59,3	52,2	38,5	—	37,9	34,5	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21,4	44,8	59,1	78,6	50,0	60,0	20,8	20,8	25,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	—	1/4	1/4	2/4	—	—	1/4	1/4	—
2019									
<i>Escherichia coli</i>	27,3	88,9	100	96,3	100	100	29,6	29,6	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19,0	60,9	65,2	63,6	75,0	—	42,1	42,1	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20,0	36,8	57,9	61,1	40,0	83,6	17,4	13,0	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	—	2/2	—	2/2	—	—	1/2	1/2	—
2020									
<i>Escherichia coli</i>	75,0	100	83,3	91,7	71,4	85,7	66,7	75,0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35,7	42,9	50,0	42,9	100	25,0	100	100	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75,0	75,0	100	100	12,5	85,1	7,1	7,1	—

в комбинированной терапии инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Количество резистентных штаммов было невелико и составило в зависимости от микроорганизма 2–16 штаммов. При сравнении его активности за 3 года только в отношении *P. aeruginosa* чувствительны были 2 (50 %) из 4 штаммов, в отношении *K. pneumoniae* в 2019 г. — 14 (87,5 %) из 16. Остальные штаммы в 100 % были к нему чувствительны.

Выделенные из мочи микроскопические грибы (37 штаммов за 3 года) были представлены *C. albicans* (30 штаммов) и *C. glabrata* (7 штаммов), чувствительные к амфотерицину Б, вориконазолу и флуконазолу — 71 % (только *C. glabrata*).

Обсуждение

В течение 3 последних лет были проанализированы биологические материалы от 298 онкоурологических больных, у которых получен рост количества микро-

организмов. Биологический материал был представлен отделяемым из мочевого пузыря, цисто-/нефро-стомы, раневым отделяемым. Исследовали биологические материалы только у тех пациентов, у которых были выявлены микроорганизмы группы ESKAPE и которые составили 71,9 % всех микроорганизмов, выделенных у больных. Треть выделенных микроорганизмов была представлена энтерококками и золотистым стафилококком, более 50 % — грамотрицательными палочками (клебсиеллой, кишечной и синегнойной палочками и ацинетобактером). Выявлено небольшое (4–6 %) количество грибов, представленных *C. albicans* и *C. glabrata*. Чаще всего выделяли *E. faecalis* и *E. coli* (15–20 %). В 6–10 % случаев выделяли *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Остальные микроорганизмы выделяли в меньших количествах. Такие же данные получены у зарубежных исследователей: чаще выделяли энтерококки, кишечные палочки клебсиеллы, синегнойные палочки и протеи.

Согласно данным К. G. Naber и соавт. при анализе 3018 микроорганизмов, выделенных у больных с инфекциями мочевых путей, 76,7 % были представлены кишечной палочкой; энтерококки, стафилококки, клебсиеллы и протеи составили 3–4 % [11]. Эти данные отличаются от наших, в которых преобладали кишечная палочка и энтерококки (по 20 %), клебсиеллы и синегнойная палочка (около 10 %). Остальные микроорганизмы встречались реже.

Общие данные по России (AMP map) ближе к нашим результатам (исследовано 3617 штаммов, выделенных при мочевых инфекциях): энтерококки и кишечные палочки составили 20 и 28 % соответственно, клебсиеллы – 21 %, синегнойные палочки – 14 %, остальные – 3–4 %.

Это может быть объяснено тем, что наши работы проводились в основном с нозокомиальными штаммами, в то время как зарубежные исследователи изучали как вне-, так и внутрибольничные штаммы микроорганизмов. Тем не менее кишечные палочки, энтерококки, клебсиеллы, синегнойные палочки являются основными возбудителями при мочевых инфекциях.

При анализе антибиотикограммы следует отметить постепенное нарастание количества метициллинрезистентных стафилококков. Так, если в 2018 г. их количество составило 10 %, то в 2020 г. – уже 50 % (разница недостоверна, вероятно, из-за малого количества штаммов). К остальным антиграмположительным антибиотикам (кроме ампициллина) количество чувствительных штаммов составило почти 100 % (в 2020 г. встречались единичные штаммы, резистентные к ванкомицину и линезолиду). Обращает внимание факт высокой чувствительности *E. faecalis* к ампициллину, который и является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных этим возбудителем. Однако *E. faecium* абсолютно устойчив к ампициллину, и препаратами выбора могут являться любые из указанных в табл. 3 препаратов согласно клиническим показаниям.

В отношении грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из патологических материалов от онкоурологических больных, следует отметить, что количество продуцентов БЛРС было достаточно велико в отношении кишечной палочки и составило 50–70 % в течение 2018–2019 гг. Однако в течение 2020 г. их число сократилось до 15–30 % (расчет по цефепиму и цефтазидиму). Необходимо иметь в виду, что в 2020 г. представлены данные только за 6 мес.

Количество продуцентов БЛРС синегнойной палочки составило около 60 % в течение 2018–2019 гг. и снизилось к 2020 г. Относительное число продуцирующих бета-лактамазы клебсиелл нарастало с 83 до 87 % за период исследований.

Кишечная палочка за рубежом является наиболее значимым микроорганизмом. Проводились исследования ее чувствительности к пенициллинам,

фторхинолонам и фосфомицину. Практически все штаммы были чувствительны к фосфомицину [12].

Количество штаммов ацинетобактеров было крайне невелико, поэтому результаты не могут быть взяты для сравнения.

По данным табл. 4 установлено, что при определении лекарственной чувствительности к имипенему и меропенему количество карбапенемрезистентных штаммов составило для кишечной палочки – 6–17 %, для синегнойной палочки и клебсиелл – 40–50 %. Поэтому, если при инфекциях, вызванных кишечной палочкой, рекомендуется использовать антибиотики группы карбапенемов, то для остальных грамотрицательных бактерий группы ESKAPE их применение следует ограничить. Большинство штаммов грамотрицательных бактерий были чувствительны к колистину, поэтому он может быть использован для лечения инфекций, вызванных этими микроорганизмами в комбинационной терапии (следует учитывать, что при применении данного антибиотика существует вероятность развития тяжелых нежелательных явлений).

Согласно общим данным по России (AMP map) выделенные из мочи кишечные палочки были чувствительны к антибактериальным препаратам (98–99 % штаммов), карбапенемрезистентные штаммы почти не встречались. К цефтазидиму, авибактаму и колистину резистентные штаммы также почти не встречались. К цефтазидиму и цефепиму были чувствительны 51–53 % штаммов. Количество карбапенемчувствительных штаммов *K. pneumoniae* составило 82–84 %, чувствительных штаммов к колистину и цефтазидиму/авибактаму – 90–92 %, к цефтазидиму и цефепиму – 21–29 %. В целом эти данные соответствуют полученным результатам аналогичных исследований в нашей онкоурологической клинике.

Заключение

Таким образом, бактериологический мониторинг инфекционных осложнений онкоурологических пациентов необходим не только для понимания вопросов нарастания резистентности микроорганизмов, вызывающих инфекции у этих больных, но и для разработки стратегии и тактики использования антибиотиков в онкоурологической клинике. Следует иметь в виду, что чаще в нашей клинике при мочевых инфекциях выделяются *E. faecalis* (10–20 %) и *E. coli* (13–20 %). *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* встречаются реже – примерно в 7–10 % случаев. Частота выделения остальных микроорганизмов из группы ESKAPE составляет 2–4 %. Относительное количество продуцентов БЛРС среди грамотрицательных палочек за период исследований составило 50–80 %, в том числе 30–50 % среди *E. coli*. Эмпирическое назначение цефалоспоринов III–IV поколений при инфекциях, вызванных данными возбудителями, может быть

бесполезно. Количество карбапенемрезистентных грамотрицательных палочек составило 40–50 % среди *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Поэтому следует разумно относиться к использованию карбапенемов при заболеваниях, этиологическими агентами которых являются данные бактерии. В отношении грамположительных

кокков необходимо отметить, что *E. faecalis* остается чувствителен почти в 100 % случаев к ампициллину. Среди золотистых стафилококков 50 % являются метициллинрезистентными, поэтому для эмпирической терапии следует использовать гликопептиды или линкозамиды.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петухова И.Н., Соколовский А.В., Григорьевская З.В. и др. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты). Злокачественные опухоли 2017;(3s1):57–60. [Petukhova I.N., Sokolovsky A.V., Grigorievskaya Z.V. et al. Infections associated with the installation of foreign materials (prostheses, meshes, implants). Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;(3s1):57–60. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3s1-57-60.
2. Mulvey M.A., Klumpp D.J., Stapleton A.E. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. 2nd edn. 2017. 675 p.
3. Tancheva S., Micheva I., Marinova I. et al. Infections in urinary tract of patients with haematological malignancies undergoing antineoplastic therapy. J IMAB-Ann Proc (Sci Papers) 2009;15(3):95–7. DOI: 10.5272/jimab.1512009_95.
4. Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В. и др. Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в онкологической клинике. Сибирский онкологический журнал 2019;18(2):28–34. [Dmitrieva N.V., Eidelshteyn M.V., Aginova V.V. et al. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections in a cancer clinic. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(2):28–34. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-28-34.
5. Землянка О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. Экологическая генетика 2018;16(3):4–17. [Zemlyanko O.M., Rogoza T.M., Zhuravleva G.A. Mechanisms of multiple bacterial resistance to antibiotics. Ekologicheskaya genetika = Ecological Genetics 2018;16(3):4–17. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/ecogen1634-17.
6. Гончаров А.Е. Молекулярно-генетический мониторинг за эпидемическими клонами *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii* в системе эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями. Дис. ... д-ра медицинских наук. 14.02.02. Санкт-Петербург, 2017. 312 с. [Goncharov A.E. Molecular genetic monitoring of epidemic clones of *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* in the system of epidemiological surveillance of nosocomial infections. Dis. ... doctor of medical sciences. 14.02.02. Saint-Petersburg, 2017. 312 p. (In Russ.)].
7. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. и др. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал 2017;16(1):91–7. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S. et al. Nosocomial infections in cancer patients: the problem of increasing resistance of gram-negative microorganisms. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(1):91–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97.
8. Talebi M., Sadeghi J., Pourshafie M.R. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from intensive care units. Curr Microbiol 2014;68:615–20. DOI: 10.1007/s00284-013-0517-0.
9. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Biomed Res Int 2016;2016:2475067. DOI: 10.1155/2016/2475067.
10. Агинова В.В. Профилактика нозокомиальных инфекций в онкологической клинике. Дис. ... канд. биологических наук. М., 2018. 144 с. [Aginova V.V. Prevention of nosocomial infections in an oncological clinic. Dis. ... candidate of biological sciences. Moscow, 2018. 144 p. (In Russ.)].
11. Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008;54(5):1164–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.
12. Bonkat G. (Chair), Bartoletti R., Bruyère F. et al. EUA Guidelines Urological Infections, 2020.

Вклад авторов

Н.В. Дмитриева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
В.В. Агинова: обзор публикаций по теме статьи, перевод на английский язык;
И.Н. Петухова: внесение принципиальных замечаний;
Е.Н. Соколова, С.А. Дьякова, Е.Н. Кулага: получение данных для анализа;
З.В. Григорьевская: анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

N.V. Dmitrieva: developing the research design, article writing;
V.V. Aginova: reviewing of publications of the article's theme, translated into English;
I.N. Petukhova: edited the manuscript;
E.N. Sokolova, S.A. Dyakova, E.N. Kulaga: obtaining data for analysis;
Z.V. Grigorievskaya: performed data analysis and result interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Агинова / V.V. Aginova: <https://orcid.org/0000-0003-1787-2676>
И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>
З.В. Григорьевская / Z.V. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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.

Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы)

А.М. Пшихачев¹, Л.М. Михалева², М.А. Гусниев², В.В. Печникова², Н.И. Полянок³,
Н.И. Сорокин¹, А.А. Камалов¹

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

³отдел патологической анатомии ГБУз. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Ахмедхан Мухамедович Пшихачев pshich@yandex.ru

В настоящем обзоре описаны современные клинические и патоморфологические особенности рака мочевого пузыря, а также приведены данные о современных принципах лечения этого заболевания и критериях прогноза.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак, онкология, морфология

Для цитирования: Пшихачев А.М., Михалева Л.М., Гусниев М.А. и др. Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(1):134–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141



Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review)

A.M. Pshikhachev¹, L.M. Mikhaleva², M.A. Gusniev², V.V. Pechnikova², N.I. Polyanko³, N.I. Sorokin¹, A.A. Kamalov¹

¹Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University;

Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;

²Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia;

³Department of Pathology, Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

This review of bladder cancer describes modern clinical and pathologic features of the neoplasm, reports new data about treatment and prognosis of this disease.

Key words: bladder cancer, non-muscle invasive cancer, oncology, morphology

For citation: Pshikhachev A.M., Mikhaleva L.M., Gusniev M.A. et al. Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):134–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) по разным данным занимает от 4-го до 7-го места у мужчин и 11-е место у женщин [1]. Частота заболеваемости в мире составляет 10,1 на 100 тыс. мужского населения и 2,5 на 100 тыс. женского населения [2]. Распространенность РМП в России в период с 2008 по 2018 г. выросла с 51,6 до 77,1 на 100 тыс. населения [3]. В 2017 г. в России диагностировано около 17,2 тыс. первичных случаев РМП [4].

В развитых странах заболеваемость РМП выше, что связывают в первую очередь с высокими диагностическими возможностями. Результаты эпидемиологических исследований показали, что в развитых странах около 70–75 % случаев РМП являются немышечно-инвазивными (НМИРМП) [1, 5, 6], в странах Африки, в частности в Нигерии и Эфиопии, этот показатель достигал 85 % [7].

Частота развития РМП варьирует в разных регионах мира и в первую очередь коррелирует с такими

факторами риска, как курение, профессиональные воздействия канцерогенов, хронические воспалительные заболеваниями, а также и с распространенностью эндемичных инфекций, в частности *Schistosoma haematobium* в Африке и на Ближнем Востоке [8].

Как известно, НМИРМП определяется как поверхностная неоплазия, ограниченная слизистой оболочкой (включая стадию Та, которая представляет собой неинвазивный папиллярный рак, рак *in situ* (Tis)) и собственной пластинкой слизистой оболочки (T1) по классификации TNM [9]. Стадия Та составляет большую часть НМИРМП (60 %), тогда как T1 и Tis составляют 30 и 10 % соответственно [6]. Это заболевание отягощено рецидивом в 60–80 % случаев и прогрессированием в 10–30 % случаев в зависимости от стадии опухоли [10, 11].

Для облегчения ведения пациентов было разработано несколько систем классификации рисков, которые обычно включают клинические и морфологические характеристики, влияющие на прогноз заболевания. В последнее время изучение гистологических вариантов РМП становится все более актуальным, особенно для пациентов после радикальной цистэктомии [12]. Роль гистологических вариантов немышечно-инвазивных опухолей изучена меньше, но является не менее значимой, поскольку имеет четкую взаимосвязь с развитием рецидива и прогрессированием заболевания, а значит, необходима для понимания и разработки индивидуального и наиболее эффективного протокола лечения и последующего наблюдения за пациентом [13].

Механизмы развития рака мочевого пузыря

Исторически сложилось, что механизмы развития РМП описаны на основании данных гистологических и цитогенетических исследований. Показано, что папиллярный НМИРМП возникает при делеции участка или всей хромосомы 9 и сопровождается эпителиальной гиперплазией на ранних этапах, тогда как мышечно-инвазивный РМП развивается из-за дисплазии, связанной с генетической нестабильностью. Несмотря на то что между этими двумя механизмами в действительности может быть связь, однако считается, что НМИРМП и мышечно-инвазивный РМП развиваются вторично на фоне различных молекулярных изменений [14]. Используя результаты многосторонних исследований профилирования экспрессии РНК, было идентифицировано как минимум 5 подтипов РМП. Наиболее частыми являются базальный/плоскоклеточный и люминальный. Эти подтипы имеют разные прогнозы, клиническое течение и реакцию на системное лечение. Люминальные подтипы при гистологическом исследовании демонстрируют папиллярные признаки, имеют лучший прогноз и хорошо реагируют на химиотерапевтическое лечение, в то время как базальные/плоскоклеточные

подтипы, как правило, дебютируют агрессивнее, имеют худший прогноз и резистентны к химиотерапии [14].

Патоморфологические особенности течения рака мочевого пузыря

До 1998 г. классификация плоских образований уротелия с атипией страдала от недостатка общепринятой номенклатуры — многочисленные авторы и исследователи использовали различную терминологию [15], что привело к невозможности сравнивать данные. Классификация 1998 г., предложенная Международным обществом урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP), до сих пор остается системой, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, Американской урологической ассоциацией (American Urological Association, AUA), Международной ассоциацией по отчетности о раке (International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR) и Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). В исследованиях неоднократно показано разнообразие возможных плоских немышечно-инвазивных образований мочевого пузыря, вызывающих сложности в диагностике и требующих проведения иммуногистохимических и флуоресцентных исследований [16].

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения еще раз подтвердила прогностическую важность гистологических исследований при РМП. Помимо папилломы уротелия и папиллярной неоплазии уротелия с низким злокачественным потенциалом, которые были введены в предыдущей классификации, в современной классификации также добавлены новые категории, такие как уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом и дисплазия уротелия. Уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом прогрессирует чаще всего (исключительно в отношении неинвазивных карцином), дисплазия уротелия, в свою очередь, ассоциируется с высоким риском прогрессирования инвазивного рака [15]. В классификацию гистологических типов также была включена категория «инвазивный уротелиальный рак с дивергентной дифференцировкой», которая рассматривается как рак уротелия с наличием других морфологических типов дифференцировки [16]. Эта классификация включает уротелиальный и неуротелиальный варианты, выделенные на основе патоморфологической оценки.

К неуротелиальным типам относится, прежде всего, плоскоклеточный рак, который часто встречается в странах Ближнего Востока (около 30 % всех случаев РМП) из-за распространения шистосоматоза в этих областях [17]. Микроскопически характеризуется наличием кератиновых жемчужин, межклеточных мостиков и кератогиалиновых гранул [18]. Макроскопически это обычно монофокальные опухоли большого

размера, сходные с лейкоплакией и преимущественно расположенные в треугольнике мочевого пузыря [19]. Железистый тип является 2-м наиболее распространенным неуротелиальным морфологическим вариантом [20] и включает 5 подтипов опухоли (кишечный, муцинозный, перстневидно-клеточный, смешанный и аденокарциному, без других указаний) [21]. Нейроэндокринный вариант подразделяется на 4 подгруппы (мелкоклеточные, крупноклеточные, высокодифференцированные и параганглиомы), из них мелкоклеточный является наиболее частым, но встречается редко и составляет только около 1 % всех случаев РМП [22].

Существуют и более редкие виды уротелиального рака, часть из них представлена саркоматоидными подтипами, их распространенность составляет 0,3–0,6 % [23] среди всех опухолей мочевого пузыря. При макроскопической оценке они представлены образованиями в виде полиповидной формы с геморрагическими или некротизированными участками [24]. Микропапиллярный вариант имеет распространенность около 0,6–2,0 % среди всех типов РМП [25], микроскопически характеризуется небольшими гнездами и скоплениями опухолевых клеток в лакунах. Плазмацитоидный вариант встречается редко, имеет очень агрессивное течение и в большинстве случаев проявляется экстравезикальным распространением с отдаленными метастазами [26]. Как и в случае с плазмацитоидным типом рака, прогноз у карциномы «гнездного» типа крайне неблагоприятный [27]. Морфологически она характеризуется сливающимися маленькими гнездами и abortивными канальцами, состоящими из клеток уротелия и проникающими в собственную пластинку слизистой оболочки [28, 29].

Следует отметить ряд диагностических трудностей, возникающих при оценке операционного и биопсийного материала. В первую очередь это касается дифференциальной диагностики следующих состояний.

Неинвазивная уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (т.е. лишенная папиллярных структур) — уротелиальная карцинома *in situ* — обладает высокой степенью злокачественности и является предшественником инвазивной уротелиальной карциномы [30]. До 25 % пациентов, перенесших раннюю цистэктомию по поводу рака *in situ*, имеют микроинвазивные образования мочевого пузыря. Кроме этого, наличие многоочагового рака *in situ* ассоциируется с более высоким риском поражения верхних отделов мочевыводящих путей и уретры. При этом имеются существенные сложности в дифференциальной диагностике между раком *in situ* и реактивной атипией, а также рядом других плоских образований слизистой мочевого пузыря. В публикации Z. Yang и J. Epstein в 2018 г. были представлены редкие формы уротелиального рака *in situ* с железистой дифференцировкой [31].

Также ввиду сходной морфологии может быть затруднена дифференциальная диагностика первичной аденокарциномы мочевого пузыря и вторичной инвазивной аденокарциномы (особенно колоректальной аденокарциномы), при этом тактика лечения и прогноз могут значимо различаться [32]. Несколько первичных опухолей в различных анатомических местоположениях могут морфологически имитировать метастатические поражения. Их неверное толкование может привести к ненужным дообследованиям, которые нацелены на выявление предполагаемого злокачественного новообразования в другом месте. Что еще более важно, ошибки этого типа могут лишить пациентов возможности проведения эффективных хирургических вмешательств [33].

Дисплазия уротелия — плоское атипичное поражение с заметными цитологическими и архитектурными изменениями, которые считаются предраковыми, но не достигают диагностически значимого порога рака уротелия *in situ*. Морфологически состояние проявляется как потеря столбчатой архитектуры и порядка клеток уротелия, характеризуется неравномерностью распределения содержимого ядра и уменьшением его в размере. В настоящее время недостаточно данных по долгосрочному прогнозу этого поражения: по разным данным вероятность прогрессирования дисплазии уротелия варьируется от 15 до 19 % [34]. В ряде исследований до 2010 г. дисплазия расценивалась как рак *in situ* [35].

Определение предшественников опухолевых заболеваний мочевого пузыря — еще более сложная и тонкая тема для обсуждения и изучения. Тщательное знание морфологии, иммунофенотипических и молекулярных особенностей может значительно облегчить распознавание и дифференциальную диагностику данных состояний [36].

Современные критерии прогноза рака мочевого пузыря

В настоящее время крайне остро стоит проблема разработки высокочувствительных маркеров и универсальной оценочной системы для прогнозирования исходов НМИРМП [37]. После выполнения трансуретральной резекции первичной опухоли при НМИРМП рецидив возникает в 30–60 % случаев, и в дальнейшем у около 10–15 % пациентов заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы в течение 5 лет после постановки диагноза [38]. Помимо высокой частоты рецидивов отмечается риск возможного прогрессирования заболевания в виде снижения степени дифференцировки опухоли, что является неблагоприятным прогностическим признаком. В ряде исследований показана клиническая ценность повторной трансуретральной резекции, выполненной через 2–6 нед после первичной, особенно для опухолей высокого риска [39]. Однако, по данным ретроспективного когортного исследования с участием пациентов с диагнозом НМИРМП низкого

риска, отобранных с 2005 по 2011 г. с последующим наблюдением до 2014 г., показано, что частая цистоскопия среди данной группы пациентов была связана с вдвое большим количеством выполненных трансуретральных резекций, при этом риск прогрессии опухоли не снижался [40].

На данный момент не существует единой классификации факторов прогноза течения опухолевого процесса при РМП, поэтому условно можно разделить их на несколько групп: морфологический тип опухоли, мультифокальность поражения, степень дифференцировки, характер роста новообразования, распространенность опухолевого процесса, молекулярно-генетические характеристики, особенности проведенного ранее лечения, клинические данные пациента [41].

Известно, что существует ряд оценочных систем для прогнозирования исходов лечения НМИРМП. Так, в целях определения тактики лечения и наблюдения за пациентами с РМП Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) была разработана система оценки рисков рецидивирования и прогрессирования [37]. Данная система оценки основана на клинико-морфологических параметрах опухоли. Однако разделение по морфологическим характеристикам отражает клинический потенциал РМП не полностью.

В работе М. Simon и соавт. проводилась оценка прогностической ценности системы EORTC для определения множественных рецидивов по риску прогрессирования для РМП низкого и промежуточного уровня. В исследовании у 251 из 470 пациентов был рецидив, у 34 пациентов заболевание прогрессировало до стадии Та/Т1, у 17 — до мышечно-инвазивной стадии, при этом у 4 из 17 больных первично был диагностирован НМИРМП. Медиана наблюдения составила 7,2 года (межквартильный интервал 4,2–10,9 года). В половине случаев прогрессирования ранее не наблюдалось. Связи количества рецидивов с риском прогрессирования не обнаружено. Даже после 5 лет у пациентов без рецидивов заболевания сохранялся 15 % риск развития рецидива по шкале. Наличие 2 или более рецидивов в течении заболевания увеличивало риск последующего рецидива в 4,5 раза. Мультифокальное поражение стенки пузыря и безрецидивный период менее 6 мес также увеличивали данный риск.

Целью другого исследования была оценка корреляции риска по шкале EORTC с нейтрофильно-лимфоцитарным отношением в сыворотке крови у пациентов с НМИРМП. Авторы ретроспективно проанализировали данные 212 пациентов с НМИРМП и выявили корреляцию высоких значений нейтрофильно-лимфоцитарного отношения с опухолями стадии Т1, мультифокальным поражением, низкодифференцированными опухолями, размером поражения >3 см, а также с группой высокого

риска по шкале EORTC. Также была выявлена положительная корреляция нейтрофильно-лимфоцитарного отношения с риском и прогрессией по шкалам EORTC [43].

Важно отметить, что для НМИРМП показатель 5-летней выживаемости составляет около 80 %, при этом с прорастанием в мышечный слой этот показатель снижается до 50 % и ниже [44].

Помимо балльной системы EORTC для анализа клинических исходов РМП у пациентов с низким риском рецидива опухоли была предложена стратификация по размеру первоначального новообразования. Так, в исследование А. Lee и соавт. включались пациенты с первичными единичными опухолями, относящимися к стадии Та, с опухолями размером до 3 см. Авторы выделили 2 группы наблюдения в зависимости от размера опухоли ($\leq 1,0$ и $>1,0$ см). Данные о выживаемости в 2 группах сравнивались по рецидивам, прогрессированию и смертности. В общей сложности 165 пациентов находились под наблюдением в течение среднего периода 79 мес (межквартильный интервал 47–118 мес), при этом 45 % (75/165) пациентов исследуемой когорты имели опухоль размером $\leq 1,0$ см. Рецидивы были обнаружены в 40 % (66/165) случаев. У пациентов с опухолью размером $\leq 1,0$ см было значительно больше времени до развития рецидива ($p < 0,001$). Только размер опухоли $>1,0$ см был достоверно связан с более коротким временем рецидива ($p = 0,004$). При этом не было существенных различий в вероятности развития прогрессирования заболевания или общей смертности в зависимости от размера опухоли или глубины поражения [45].

Стоит отметить, что клинические данные не являются единственным предиктором РМП. Перспективными считаются новые направления, позволяющие избавить пациента от инвазивных процедур, которые также будут обладать высокими чувствительностью и специфичностью к обнаружению рецидива РМП. В результате обширных лабораторных исследований были разработаны различные методы диагностики РМП, основанные на определении растворимых или клеточно-ассоциированных маркеров в моче. Некоторые из таких маркеров стали применяться в клинической практике, однако на данный момент ни один из них не был признан стандартным диагностическим в урологической практике или внедрен в рекомендации [46].

Так, в исследованиях предлагают диагностировать рецидивы РМП с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на клетках осадка мочи. В выборке из 63 больных РМП оценивали информативность неинвазивного UroVysion-теста, проводившегося до цистоскопии на клетках осадка мочи, при диагностике рецидивов заболевания. У 19 пациентов в разные сроки после лечения первичного РМП (1–36 мес) были выявлены рецидивы либо обоими методами

(цистоскопия и FISH), либо одним из них. При этом методом цистоскопии выявлено 13 случаев рецидивов РМП, FISH-методом — 17 и в более ранние сроки. Общая чувствительность FISH-метода составила 84,6 %. На выборке из 20 первичных больных с положительным результатом FISH-метода обнаружена прямая корреляция стадии заболевания, степени злокачественности опухоли с количеством аномальных клеток в осадке мочи [47].

В настоящее время большое внимание уделяется молекулярно-генетическому исследованию РМП. В многочисленных научных работах показано, что молекулярные подтипы при мышечно-инвазивном РМП могут предсказывать клинический исход. Независимо от классификации подтипы обладают чувствительностью и специфичностью от 50 до 60 % для прогнозирования общей и безрецидивной выживаемости [46].

Как было указано ранее, РМП можно разделить на 2 молекулярных подтипа: люминальный и базальный. Каждый подтип может по-разному реагировать на текущую химиотерапию или иммунотерапию. Технология, необходимая для комплексного молекулярного анализа, является дорогостоящей и еще не применима для обычной клинической диагностики. Поэтому было высказано предположение, что для идентификации молекулярных подтипов РМП может быть использован иммуногистохимический метод. В работе V. Dadhania и соавт. была выбрана серия из 89 случаев РМП для проведения иммуногистохимического исследования. В качестве люминальных иммуногистохимических маркеров использовались GATA3, CK18, CK20, уроплакин 2, циклин D1 и HER2, в качестве базальных — CK5/6, CK14 и p63. Анализ полученных данных определил, что наилучшими иммуногистохимическими маркерами явились CK5/6 (базальный) и GATA3 (люминальный), которые позволили разграничить молекулярные подтипы РМП с 91 % точностью. При анализе 5-летней выживаемости данной группы пациентов базальный фенотип опухоли имел более агрессивное течение, в то время как люминальный фенотип прогностически был более благоприятен. Таким образом, авторы предполагают, что РМП следует разделять на биологически и клинически разные подгруппы с помощью иммуногистохимического анализа, что облегчит прогнозирование заболевания и позволит сделать терапию более персонализированной [48].

Молекулярные маркеры повышают точность групп риска по прогрессированию НМИРМП в уже имеющихся классификациях. В связи с этим разные исследователи изучают чувствительность и специфичность различных биомаркеров и дополняют полученными сведениями уже имеющиеся оценочные системы. Так, авторы проспективно включили в наблюдение 1239 пациентов с НМИРМП из 6 европейских стран. Образцы свежзамороженной опухоли исследовали

на метилирование *GATA2*, *TBX2*, *TBX3* и *ZIC4*, а также на состояние мутаций *FGFR3*, *TERT*, *PIK3CA* и *RAS*. Добавление биомаркеров в классификации риска повышает ее точность и позволяет выявить многочисленных пациентов с НМИРМП с очень высоким риском прогрессирования [49].

В серии работ показано, что экспрессия переносчика глюкозы GLUT1 была значительно повышена у пациентов с РМП. По мнению авторов, белок GLUT1 может быть вспомогательным средством для прогнозирования и оценки выживаемости у пациентов с опухолями мочевого пузыря с конкретными клиническими и морфологическими характеристиками [50].

В ретроспективной работе японских авторов оценивалась корреляция рецидива НМИРМП с экспрессией матричной РНК (мРНК) андрогенового рецептора. Многофакторный анализ показал, что женский пол, размер опухоли >3 см и низкая экспрессия мРНК андрогенового рецептора были независимыми предикторами более короткого периода безрецидивной выживаемости [51].

Кадгерин 11 (CDH11) является кадгерином 2-го типа и, как сообщается, функционирует в качестве онкогена при различных онкологических заболеваниях. Кадгерин имеет более высокий уровень экспрессии в тканях мышечно-инвазивного РМП, чем НМИРМП, что согласуется с данными как на уровне мРНК, так и на уровне белка. Иммуногистохимический анализ показал, что избыточная экспрессия CDH11 тесно связана с морфологическим типом опухоли, категорией Т, размером опухоли и плохим прогнозом у пациентов с РМП. CDH11 имел лучшую прогностическую ценность, чем Е-кадгерин и сопоставимую ценность с балльной системой EORTC в оценке потенциального рецидива и прогрессирования НМИРМП. Более того, использование комбинации систем CDH11 и EORTC позволяло с наибольшей точностью предсказать рецидив РМП [52].

Перспективным методом в оценке рецидива НМИРМП считаются работы по изучению теломеразной обратной транскриптазы (TERT), которая часто реактивируется промоторными мутациями. В настоящее время проводятся исследования, изучающие значение обнаружения мутации TERT в моче в качестве предиктора рецидива РМП, и сравнение полученных результатов с данными цитологии/цистоскопии пациентов. Активация TERT, определяемая после первичного оперативного вмешательства, коррелировала с остаточным раком *in situ*. Выявление TERT в моче оказалось надежным и динамическим предиктором рецидива НМИРМП ($p < 0,0001$). В однофакторном анализе положительный статус TERT после первичной операции увеличил риск рецидива в 5,34 раза ($p = 0,0004$). Положительный статус TERT также коррелировал с рецидивом в подгруппе пациентов с отрицательным результатом цистоскопии ($p = 0,034$). Таким образом, дальнейшее

изучение мутации TERT в моче может быть эффективно для раннего выявления рецидива именно НМИРМП [53].

Целью метаанализа У. Не и соавт. было изучение прогностической ценности иммуногистохимического маркера Ki-67 у пациентов с НМИРМП, получавших внутрипузырную терапию бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ). Сверхэкспрессия маркера Ki-67 была фактором риска для показателей выживаемости без прогрессирования, и связь экспрессии Ki-67 с безрецидивной выживаемостью не была статистически значимой у пациентов с НМИРМП, получавших БЦЖ-терапию [54].

Заключение

Немышечно-инвазивный РМП остается важной медицинской и социальной проблемой, а также приводит к значительной финансовой нагрузке на систему здравоохранения по причине высоких затрат на лечение. Частично большие затраты объясняются необходимостью долгосрочного наблюдения и регулярных обследований, при этом основные затраты обусловлены частым прогрессированием заболевания до мышечно-инвазивной формы, требующей дорогостоящей терапии. Несмотря на то что опухоли с низким риском имеют высокую остаточную вероятность рецидива в течение 5 лет, общая доля затрат системы здравоохранения на лечение рецидива РМП составляет 8 %, однако при прогрессировании заболевания доля вложений резко увеличивается до 71 %. Регулярная

цистоскопия вносит свой вклад в расходы, связанные с НМИРМП, однако мало влияет на адекватную своевременную оценку риска прогрессирования [55]. В связи с этим неинвазивные методики открывают большие перспективы за счет не только высоких специфичности и чувствительности, но и экономической стоимости исследований с учетом предупреждения повторных вмешательств.

Понимание биологического характера и правильная дифференциальная диагностика в случаях неинвазивных поражений мочевого пузыря также имеет важное значение для установления прогнозов результатов для будущих пациентов. Наиболее перспективными считаются методы, связанные с идентификацией новых молекулярных маркеров, играющих важную роль в реализации сигнальных путей в трансформированных опухолевых клетках. Интерес представляют и генетические исследования, позволяющие получить наиболее полную характеристику образования. Без сомнения, при анализе прогноза следует учитывать клинические факторы, сопутствующую патологию и ятрогенные осложнения, возникающие в процессе терапии рецидивов заболевания.

Поиск новых маркеров ранней диагностики рецидивов РМП будет способствовать быстрой и эффективной дифференциальной диагностике в случаях неинвазивных поражений мочевого пузыря, своевременному лечению и минимизации затрат на ведение пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamat A.M., Bağcıoğlu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turk J Urology* 2017;43(1):9–13. DOI: 10.5152/tud.2017.60376.
2. Anastasiadis A., de Reijke T.M. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2012;4(1):13–32. DOI: 10.1177/1756287211431976.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
4. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
5. Hendricksen K., Witjes J.A. Treatment of Intermediate-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *Eur Urol Suppl* 2007;6(14):800–8. DOI: 10.1016/j.eursup.2007.04.008.
6. Kassouf W., Traboulsi S.L., Kulkarni G.S. et al. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9–10):690–704. DOI: 10.5489/auaj.3320.
7. Biluts H., Minas E. Bladder Tumours at Tikur Anbessa Hospital in Ethiopia. *East Central African J Surgery* 2011;16(1). Available at: <https://www.ajol.info/index.php/ecajs/article/view/72487>.
8. Adeyoye D., Harhay M.O., Ayepola O.O. et al. Estimate of the incidence of bladder cancer in Africa: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Int J Urol* 2019;26(1):102–12. DOI: 10.1111/iju.13824.
9. Shen P.L., Lin M.E., Hong Y.K. et al. Bladder preservation approach versus radical cystectomy for high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):197. DOI: 10.1186/s12957-018-1497-0.
10. Abdollah F., Gandaglia G., Thuret R. et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol*

- 2013;37(3):219–25.
DOI: 10.1016/j.canep.2013.02.002.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
DOI: 10.3322/caac.21387.
12. Moschini M., D'Andrea D., Korn S. et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(11):651–68.
DOI: 10.1038/nrurol.2017.125.
13. Baumeister P., Zamboni S., Mattei A. et al. Histological variants in non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8(1):34–8.
DOI: 10.21037/tau.2019.01.09.
14. Audenet F., Attalla K., Sfakianos J.P. The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it? *Urol Oncol* 2018;36(7):313–20.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.02.017.
15. Amin M.B., McKenney J.K. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification system. *Adv Anatomic Pathol* 2002;9(4):222–32.
DOI: 10.1097/00125480-200207000-00002.
16. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19.
DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
17. Felix A.S., Soliman A., Wilson M. et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):421–9.
DOI: 10.1007/s10552-007-9104-7.
18. Manunta A., Vincendeau S., Kiriakou G. et al. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU international* 2005;95(4):497–502.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05327.x.
19. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J.K. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69(1):93–104.
DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1107.
20. El-Mekresh M.M., el-Baz M.A., Ghoneim M.A. et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol* 1998;82(2):206–12.
DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00718.x.
21. Grignon D.J., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991;67(8):2165–72.
DOI: 10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2165::aid-cnrc2820670827>3.0.co;2-m.
22. Sved P., Gomez P., Manoharan M. et al. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004;94(1):12–7.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2003.04893.x.
23. Hansel D.E., Amin M.A., Comperat E. et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013;63(2):321–32.
DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.008.
24. Cheng L., Zhang S., Alexander R. et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 2011;35(5):34–46.
DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182159dec.
25. Amin M.B., Ro J.Y., el-Sharkawy T. et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1224–32.
DOI: 10.1097/00000478-199412000-00005.
26. Moschini M., Dell'Oglio P., Luciano R. et al. Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *Urol Oncol* 2017;35(6):335–41.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.12.006.
27. Beltran A.L., Cheng L., Montironi R. et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2014;465(2):199–205.
DOI: 10.1007/s00428-014-1601-y.
28. Talbert M.L., Young R.H. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(5):374–81.
DOI: 10.1097/00000478-198905000-00004.
29. Young R.H., Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. *Am J Surg Pathol* 1996;20(12):1448–54.
DOI: 10.1097/00000478-199612000-00003.
30. Gofrit O.N., Pode D., Pizov G. et al. The natural history of bladder carcinoma *in situ* after initial response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009;27(3):258–62.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.12.011.
31. Yang Z., Epstein J.I. Urothelial carcinoma *in situ* of the bladder with glandular differentiation: report of 92 cases. *Am J Surg Pathol* 2018;42(7):971–6.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000001073.
32. Reis H., Krafft U., Niedworok C. et al. Biomarkers in urachal cancer and adenocarcinomas in the bladder: a comprehensive review supplemented by own data. *Dis Markers* 2018;2018:7308168.
DOI: 10.1155/2018/7308168.
33. Wick M.R. Primary lesions that may imitate metastatic tumors histologically: a selective review. *Sem Diagn Pathol* 2018;35(2):123–42.
DOI: 10.1053/j.semmp.2017.11.010.
34. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. et al. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer* 2000;88(3):625–31.
35. Murata S., Iseki M., Kinjo M. et al. Molecular and immunohistologic analyses cannot reliably solve diagnostic variation of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 2010;134(6):862–72.
DOI: 10.1309/AJCPACNUDWEN9GN4.
36. McKenney J.K. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2019;74(1):68–76.
DOI: 10.1111/his.13762.
37. Babjuk M., Burger M., Comperat E.M. et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma *In Situ*) – 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76(5):639–57.
DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.
38. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):4–34.
DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
39. Dobruch J., Borówka A., Herr H.W. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84(4):881–5.
DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.005.
40. Schroeck F.R., Lynch K.E., Li Z. et al. The impact of frequent cystoscopy on surgical care and cancer outcomes among patients with low-risk, non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2019;125(18):3147–54.
DOI: 10.1002/cnrc.32185.
41. Семенов Э.В., Мазаев А.В., Зукров П.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря. *Сибирское медицинское обозрение* 2015;(5):13–22. [Semenov E.V., Mazaev A.V., Zukov P.A., Kurtasova L.M. Prognostic factors in patients at urinary bladder cancer. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* = Siberian Medical Review 2015;(5):13–22. (In Russ.)].
DOI: 10.20333/25000136-2015-5-13-22.
42. Simon M., Bosset P.O., Rouanne M. et al. Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non-muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score. *PloS One* 2019;14(2):e0211721.
DOI: 10.1371/journal.pone.0211721.
43. Aydın M., Bitkin A., Kadihasanoglu M. et al. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and risk scores in non-muscle invasive bladder cancer. *Actas Urol Esp* 2019;43(9):503–8.
DOI: 10.1016/j.acuro.2018.12.004.
44. Синицина О.В., Чонкина А.А., Илюшкина М.В. и др. Молекулярно-генетическая методика оценки риска неблагоприятного течения заболевания при поверхностном раке мочевого пузыря. *Медицинский алфавит* 2014;3(15):56–7. [Sinitsina O.V., Chonkina A.A., Ilyushkina M.V. et al. Molecular genetic

- technique for assessing the risk of an unfavorable course of the disease in superficial bladder cancer. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2014;3(15):56–7. (In Russ.)).
45. Lee A., Lee H. J., Huang H.H. et al. Low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Further prognostic stratification into the “very-low-risk” group based on tumor size. *Int J Urol* 2019;26(4):481–6. DOI: 10.1111/iju.13913.
 46. Morera D.S., Hasanali S.L., Belew D. et al. Clinical parameters outperform molecular subtypes for predicting outcome in bladder cancer: results from multiple cohorts, including TCGA. *J Urol* 2020;203(1):62–72. DOI: 10.1097/JU.0000000000000351.
 47. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж., Коузова Е.Д. и др. Диагностика рецидивов рака мочевого пузыря с помощью FISH-метода, осуществляемого на клетках осадка мочи. *Онкоурология* 2013;9(2):35–41. [Vorobtsova I.E., Vasilyeva Z.Z., Kouzova E.D., Timofeyev D.A., Shkolnik M.I., Odintsova M.V., Zharinov G.M. Diagnosis of recurrent bladder cancer by fluorescence *in situ* hybridization assay on urine sediment cells. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(2):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-35-41.
 48. Dadhania V., Zhang M., Zhang L. et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use. *EBioMedicine* 2016;12:105–17. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.036.
 49. Kessel K.E.M., van der Keur K.A., Dyrskjøt L. et al. Molecular markers increase precision of the European Association of Urology non-muscle-invasive bladder cancer progression risk groups. *Clin Cancer Res* 2018;24(7):1586–93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2719.
 50. Al-Maghrabi J.A., Qureshi I.A., Khabaz M.N. Immunohistochemical expression of GLUT1 is associated with low grade and low stage of urinary bladder cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(8):3049–57.
 51. Yasui M., Kawahara T., Izumi K. et al. Androgen receptor mRNA expression is a predictor for recurrence-free survival in non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):331. DOI: 10.1186/s12885-019-5512-9.
 52. Chen M.K., Chen Z.J., Xiao K.H. et al. Predictive value of cadherin-11 for subsequent recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Japan J Clin Oncol* 2020;4(50):456–64. DOI: 10.1093/jjco/hyz186.
 53. Descotes F., Kara N., Decaussin-Petrucci M. et al. Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. *Br J Cancer* 2017;117(4):583–7. DOI: 10.1038/bjc.2017.210.
 54. He Y., Wang N., Zhou X. et al. Prognostic value of ki67 in BCG-treated non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 2018;8(4):e019635. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019635.
 55. Mossanen M., Wang Y., Szymaniak J. et al. Evaluating the cost of surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: an analysis based on risk categories. *World J Urol* 2019;37(10):2059–65. DOI: 10.1007/s00345-018-2550-x.

Вклад авторов

А.М. Пшихачев, Л.М. Михалева, Н.И. Сорокин, А.А. Камалов: разработка концепции обзора литературы, сбор и обработка материала; М.А. Гусниев: написание текста рукописи; В.В. Печникова: обзор публикаций по теме статьи; Н.И. Полянко: редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.M. Pshikhachev, L.M. Mikhaleva, N.I. Sorokin, A.A. Kamalov: development of the concept of literature review, collection and processing of material; M.A. Gusniev: article writing; V.V. Pechnikova: reviewing of publications of the article's theme; N.I. Polyanko: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Пшихачев / A.M. Pshikhachev: <https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>
 Л.М. Михалева / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
 М.А. Гусниев / M.A. Gusniev: <https://orcid.org/0000-0001-9538-8869>
 В.В. Печникова / V.V. Pechnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>
 Н.И. Сорокин / N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>
 А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.08.2020. **Принята к публикации:** 18.02.2021.

Article submitted: 19.08.2020. **Accepted for publication:** 18.02.2021.

Прошлое, настоящее и будущее магнитно-резонансной томографии рака предстательной железы

Д.А. Гончарук, Е.И. Велиев, А.И. Михайлов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Дмитрий Александрович Гончарук gonch.urology@yandex.ru

Спустя почти 40 лет с момента выполнения первой магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы появились значительные технические улучшения: динамическое контрастное усиление, диффузионно-взвешенное изображение и спектроскопия. Также с появлением высокопольных магнитов и фазированных катушек резко улучшилось качество изображений. Эти улучшения привели к повышению точности выявления клинически значимого рака предстательной железы (РПЖ) и ранних рецидивов, облегчая составление плана лечения пациента. В исследованиях PROMIS (the Patient-Reported Outcome Measurement Information System) 2017 г. и PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not) 2018 г. продемонстрировано, что МРТ играет важную роль в выявлении клинически значимого РПЖ и уменьшении гипердиагностики клинически незначимого РПЖ. В большом количестве опубликованных научных исследований оценки эффективности МРТ в диагностике РПЖ (определения локализации, стадирования злокачественного процесса) сообщается о различных результатах. Это обусловлено гетерогенностью протоколов исследований и различными аспектами выполнения МРТ. Цель публикации — оценить эффективность МРТ в диагностике РПЖ от начала ее применения до сегодняшнего дня и осветить перспективы будущего.

Ключевые слова: клинически значимый рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, бипараметрическая магнитно-резонансная томография, искусственный интеллект

Для цитирования: Гончарук Д.А., Велиев Е.И., Михайлов А.И. Прошлое, настоящее и будущее магнитно-резонансной томографии рака предстательной железы. Онкоурология 2021;17(1):142–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-142-152.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-142-152



Past, present and future magnetic resonance diagnosis of prostate cancer

D.A. Goncharuk, E.I. Veliev, A.I. Mikhaylov

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

S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

After almost 40 years since the first-ever magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate has been made the technology has made significant strides forward: dynamic contrast-enhanced imaging, diffusion weighted imaging and MR spectroscopy being a few among the others. Moreover, the development of high power magnets and phased array coils had contributed to the drastically improved quality of the imaging. These improvements have increased the detection quality for the clinically significant prostate cancer (PCa) and early recurrences, enabling physicians to create a more personalized treatment plan easier and quicker. PROMIS (the Patient-Reported Outcome Measurement Information System) 2017 and PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not) 2018 studies underline the importance of MRI in detecting clinically significant PCa and avoiding overly aggressive diagnostic of clinically insignificant PCa. A large number of articles devoted to analyzing the role of MRI in diagnosing PCa (localization and staging) do not come to a uniform conclusion. This can be, in part, explained by the different study designs and protocols, as well as other controllable factors in the MRI studies themselves. The goal of this article is to attempt to analyze the role of MRI in diagnosing PCa since its advent, through its' current stage of development, as well as to explore the forward looking scenarios and opportunities for this extremely useful imaging modality.

Key words: clinically significant prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, biparametric magnetic resonance imaging, artificial intelligence

For citation: Goncharuk D.A., Veliev E.I., Mikhaylov A.I. Past, present and future magnetic resonance diagnosis of prostate cancer. Onko-urologiya = Cancer Urology 2021;17(1):142–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-142-152.

Как все начиналось

Первое промежуточное ультразвуковое исследование предстательной железы было описано в 1963 г., однако качество визуализации было весьма низким [1]. Новый уровень визуализации был достигнут в 1971 г., когда в клинической практике был применен трансректальный датчик 3,5 МГц [2]. Однако на тот момент методы ультразвуковой визуализации и компьютерной томографии все еще не позволяли выявлять и характеризовать рак предстательной железы (РПЖ). В 1979 г., по данным J.M. Price и A.J. Davidson, дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения в предстательной железе при локальной облитерации мягкотканых плоскостей, что часто выявляется при экстракапсулярной экстензии, было невозможно [3].

Впервые магнитно-резонансная томография (МРТ) в целях диагностики злокачественных новообразований применил R. Damadian. Он изучил строение 6 образцов доброкачественной и 2 образцов злокачественной ткани у крыс. Злокачественная ткань отличалась от доброкачественной временем релаксации T1 и T2 [4].

В 1982 г. J.H. Steyn и F.W. Smith выполнили МРТ предстательной железы 25 мужчинам с применением 4-катушечного магнитного кольца с воздушным сердечником при статичном магнитном поле силой 0,04 Тл и толщиной среза 17,53 мм. После хирургического лечения из общей исследуемой группы у 20 мужчин определялась доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), у 5 — РПЖ. J.H. Steyn и F.W. Smith были первыми, кто описал данные состояния при МРТ. Также они заключили, что МРТ применима в диагностике РПЖ и сопоставима по качеству с первыми моделями компьютерной томографии [5].

Спустя год (1983 г.) H. Hricak и соавт. применили МРТ для изучения анатомии и патологических состояний органов малого таза у 9 мужчин с ДГПЖ, 9 больных РПЖ и 1 пациента с лимфоцеле после хирургического лечения. Визуализация была улучшена благодаря использованию 3 проекций (аксиальной, фронтальной и сагитальной), что позволило точно измерить объемы и оценить степень экстракапсулярной экстензии в парапростатическую жировую клетчатку. Камнем преткновения исследования была невозможность дифференцировать злокачественное поражение и хронический простатит. Авторы применили МРТ (0,35 Тл) для получения T1-взвешенных (T1-ВИ) и T2-взвешенных (T2-ВИ) изображений, используя только последовательность спин-эхо, — были получены срезы толщиной 7 мм с промежутками между срезами 3 мм [6].

P.J. Bryan и соавт. для получения T1-ВИ и T2-ВИ применили МРТ с напряженностью магнитного поля 0,15 и 0,3 Тл у 4 пациентов со злокачественным поражением предстательной железы и у 1 мужчины с ДГПЖ, заключив, что раковые поражения при МРТ представляют неомогенную структуру, а также что МРТ

является слишком дорогостоящим методом скрининга РПЖ [7].

В 1984 г. E. Buonocore и соавт. провели клиническое и *in vitro* испытания МРТ предстательной железы у 10 мужчин. Полученные результаты подтвердили, что доброкачественная ткань предстательной железы имеет умеренный однородный сигнал на T1-ВИ и T2-ВИ [8], что совпадало с результатами H. Hricak и соавт. [6], и что инвазия в семенные пузырьки лучше визуализируется на T2-ВИ.

В 1985 г. P.Y. Roop и соавт. решили определить оптимальные импульсные последовательности и оценить возможности МРТ дифференцировать ДГПЖ и РПЖ. Авторы использовали томограф 0,15 Тл с приемно-передающей катушкой. Из различных типов последовательностей (3 спин-эхо и 2 инверсия-восстановление) и наборов параметров исследователи выполняли построение отдельной трехмерной анизотропной серии снимков из 16 смежных аксиальных срезов толщиной 17 мм (в течение 10 мин), а также двухмерных односекционных последовательностей с толщиной среза 1,5 мм. Максимальное время выполнения всех последовательностей составило 2 ч [9]. P.Y. Roop и соавт. [9] не смогли повторить результаты H. Hricak и соавт. [6] и отдифференцировать пациентов с ДГПЖ ($n = 7$) и больных РПЖ ($n = 25$) от других участников исследования без урологической патологии ($n = 22$) при условии отсутствия узловых образований.

В 1987 г. H. Hricak и соавт. впервые в истории описали анатомию предстательной железы и перипростатических структур с использованием магнитно-резонансной (МР) визуализации. Ретроспективно были изучены материалы 55 мужчин с доброкачественными изменениями и злокачественными поражениями, описаны технические требования (TR/TE, толщина срезов и прочее) для выполнения диагностического сканирования. Участникам исследования выполняли МРТ на 0,35 и 1,5 Тл аппаратах с различными катушками (эллипсоидными или квадратными). У большинства мужчин в исследовании получали мультипланарные T1-ВИ и T2-ВИ с разными значениями TR и TE. Также были различия в толщине срезов и промежутков. Были описаны различные анатомические структуры предстательной железы в разных срезах и параметрах МРТ — авторы указывают на лучшую анатомическую визуализацию на T2-ВИ [10].

Стоит также отметить, что примерно в эти же годы предметом дискуссий среди лучевых диагностов был вопрос о диагностической пользе использования высокопольных томографов 1,5 Тл.

Мультипараметрическая визуализация

На сегодняшний день мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) состоит из комбинации T2-ВИ, диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) и динамического

контрастного усиления (ДКУ). В 90-е годы прошлого века включающее T1-ВИ и T2-ВИ МР-исследование дополнилось ДКУ, спектроскопией и ДВИ. С течением времени роль ДВИ в диагностике РПЖ постепенно возрастала, а диагностическая ценность спектроскопии снижалась [11, 12].

Динамическое контрастное усиление

В 1993 г. S.A. Mirowitz и соавт. впервые сообщили о влиянии контрастного усиления на стадирование РПЖ, заключив, что использование препаратов гадолиния (применялся димеглумин гадопентетовой кислоты) не является рутинным методом диагностики РПЖ, но помогает в оценке состояния семенных пузырьков [13].

В 1995 г. G. Brown и соавт. сообщили об улучшении точности диагностики РПЖ при динамической оценке (выполнении первичных снимков T1-ВИ до контрастного усиления с последующей быстрой серией через отдельные промежутки времени) 19 смежных серий изображений в аксиальной плоскости (толщина среза 8 мм) через 3,5 мин после внутривенного введения хелата гадолиния (0,2 мг/кг) с выполнением дополнительной серии отсроченных изображений (8 мин после введения). Таким образом, авторы заключили, что ДКУ может улучшить распознавание границ опухолевого поражения [14]. Это спровоцировало повсеместное внедрение ДКУ в протокол МРТ [15–17].

Спектроскопия

Первое применение спектроскопии предстательной железы датировано 1988 г. [18]. После выявления цитратных молекул в предстательной железе были изучены соответствующие сигналы в доброкачественной ткани и ДГПЖ у крыс и человека. В 1995 г. J. Kurhanewicz и соавт. с помощью определения уровня цитратов оценили эффективность спектроскопии в дифференцировании РПЖ и ДГПЖ. Уровни цитратов у пациентов с РПЖ были ниже, чем у пациентов с ДГПЖ [19].

Несмотря на изначально повышенный интерес, сегодня спектроскопия не используется для диагностики РПЖ. В многоцентровом исследовании было доказано, что спектроскопия не имеет преимуществ перед обычной МРТ у мужчин с относительно низким объемом поражения и низким риском после радикальной простатэктомии (РПЭ) [20].

Спектроскопия имеет преимущество в выявлении более агрессивных раковых поражений [21–23], однако ДВИ обеспечивает эквивалентную информацию при меньших требованиях к квалификации специалиста и меньшей затрате общего времени на исследование.

Диффузионно-взвешенное изображение

Интенсивность сигнала на ДВИ отражает диффузионную способность (свободу движения) молекул воды

в тканях, которая напрямую зависит от целлюлярности [24]. РПЖ характеризуется большим числом злокачественных клеток и разрушением богатой жидкостью железистой ткани, что по сравнению с нормальной тканью приводит к снижению способности молекул воды к диффузии и значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [24]. На ДВИ очаги злокачественного поражения с ограничением диффузии проявляются высокой интенсивностью сигнала при высоких значениях b-фактора (определяющего продолжительность и амплитуду диффузионного градиента) и низкой интенсивностью на карте ИКД.

В 2002 г. B. Issa первым описал применение ДВИ при РПЖ. ИКД определялись в транзитной и периферической зонах у 7 здоровых мужчин и 19 больных РПЖ. Значения ИКД в зонах злокачественного поражения были ниже, чем в нормальной ткани предстательной железы ($1,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ против $1,92 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; $p < 0,001$) [25]. Смежные результаты последующих исследований привели к включению ДВИ в стандартный протокол МРТ [26–29].

Сила магнитного поля и катушки: неразрешенный спор

Первые МРТ предстательной железы проводились с применением обычных катушек с ограниченной разрешающей способностью [30]. В 1989 г. M.D. Schnall и соавт. разработали эндоректальную поверхностную катушку для применения в МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В результате полученные с применением эндоректальной катушки изображения обеспечили более качественную визуализацию [31].

A.V. D'Amico и соавт. в своем большом многофакторном анализе ($n = 445$) заключили, что наиболее значимым предоперационным предиктором положительного хирургического края считается наличие признаков экстракапсулярной экстензии по данным МРТ с использованием эндоректальной катушки ($p = 0,001$) [32].

Технически эндоректальная катушка значительно улучшает соотношение сигнал/шум. Это повышает разрешение T2-ВИ и позволяет точнее очертить капсулу предстательной железы, что является ключевым моментом в стадировании РПЖ. Результаты исследований о пользе использования эндоректальной катушки при МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Тл существенно разнятся между собой [33–36]. Применение эндоректальной катушки сопряжено с увеличением затрат, времени исследования и дискомфортом пациента.

Тем не менее в разных странах существуют собственные рекомендации и руководства о том, как и когда выполнять МРТ предстательной железы. Например, по методическим рекомендациям Великобритании рутинное применение эндоректальных катушек обязательно [37].

Первый анализ сравнения качества визуализации и клинической применимости МРТ 1,5 и 3 Тл выполнили

B.N. Bloch и соавт. в 2004 г. Авторы проводили МРТ с применением катушки с фазовой решеткой (состоит из многочисленных поверхностных катушек) над областью таза и эндоректальной катушки. Лучшие результаты были получены при 3 Тл МРТ с эндоректальной катушкой [38].

МРТ предстательной железы с напряженностью магнитного поля 3 Тл имеет высокое соотношение сигнал/шум и повышенное контрастное разрешение, что обеспечивает возможность получения более детальных изображений. Недостаток 3 Тл МРТ — высокая чувствительность к артефактам (например, к металлическим конструкциям в тазобедренных суставах), которые ухудшают качество изображения (особенно в режиме ДВИ). Однако в практической работе по данным PI-RADS v2 (Prostate Imaging-Reporting and Data System v2) диагностическая выгода от применения 3 Тл МРТ аннигилирует эту проблему [39]. Действительно, 3 Тл МРТ позволяет выявлять очаги поражения РПЖ малых размеров, но сила магнитного поля является лишь одним из факторов, влияющих на получение изображения адекватного качества, что доказано в работе L. Dickinson и соавт. [40].

Вопросы выбора между 1,5 и 3 Тл МРТ и целесообразностью применения эндоректальной катушки до сих пор остаются открытыми; ответы напрямую зависят от отдельно взятого диагностического или лечебного центра [41–45]. Основные этапы развития МРТ в диагностике РПЖ представлены на рис. 1.

Настоящее: клиническое применение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

От первичной до пострещидивной диагностики мпМРТ предстательной железы занимает одно из ведущих мест в диагностике РПЖ. Нарастающий интерес к МРТ привел к разнородности протоколов

исследования, их описания и применения в клинической практике [46]. За последнее десятилетие благодаря быстрому техническому развитию МРТ зарекомендовала себя как полезный инструмент в диагностике РПЖ.

В 2011 г. Европейская ассоциация урологов разработала и опубликовала клинические рекомендации по РПЖ, которые регулярно дополняются и обновляются [47–49]. Согласно этим рекомендациям мпМРТ предстательной железы следует выполнять для локального стадирования РПЖ и перед повторной биопсией (если остаются подозрения в отношении ошибки выборки при первичной/предшествующей биопсии). Результаты МРТ всего объема предстательной железы могут повлиять на тактику ведения пациента и, что наиболее важно, могут обеспечить детекцию целей для таргетной биопсии предстательной железы. При МРТ всего тела на ДВИ могут быть выявлены костные метастазы. Рекомендации National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [50] предполагают выполнение мпМРТ мужчинам с гистологически верифицированным поражением в рамках активного наблюдения, перед началом радикального лечения и при сохраняющемся подозрении на РПЖ при отрицательном результате предшествующей биопсии. Выпущенные в 2013 г. Американским колледжем радиологии (ACR) критерии предоперационного выявления, стадирования и наблюдения РПЖ описывают спектр клинических сценариев, в которых показано выполнение МРТ предстательной железы [51].

Первое международное соглашение специалистов по МРТ предстательной железы было опубликовано в 2011 г. L. Dickinson и соавт. [40]. Для выявления, описания локализации и характеристик РПЖ ключевыми режимами являются Т2-ВИ, ДВИ и МРТ с ДКУ. В качестве оценки вероятности наличия злокачественного процесса было рекомендовано использование 5-балльной шкалы Likert.

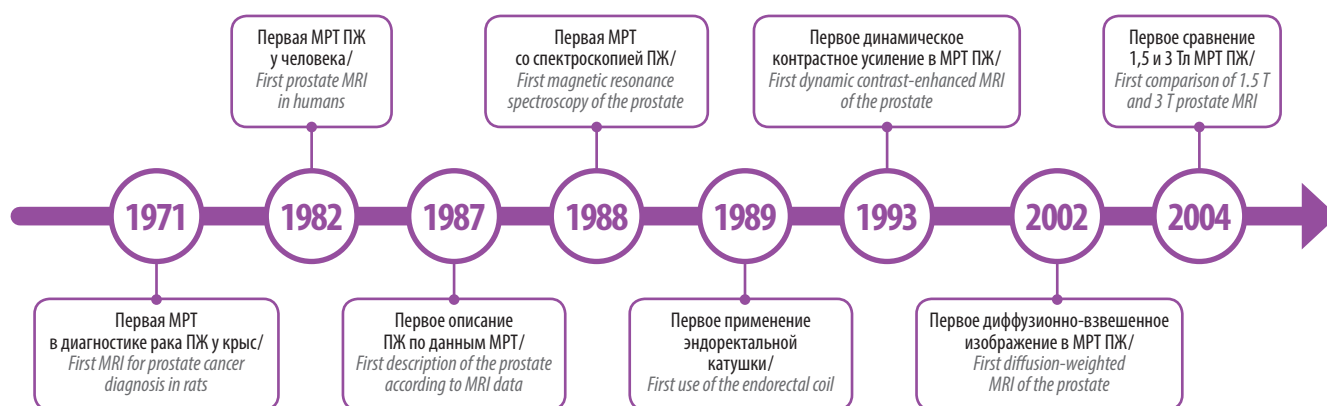


Рис. 1. Хронология основных технических разработок в магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы (ПЖ)

Fig. 1. Chronology of the main technical advances in magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate

В 2012 г. Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) выпустило первую версию PI-RADS [52], в которой описывались базовые рекомендации по выполнению и описанию МРТ предстательной железы. Были сформированы 3 отдельных протокола (для выявления, стадирования и оценки состояния лимфатических узлов и костных структур). По результатам каждого режима МРТ, включая спектроскопию, выставлялись баллы от 1 до 5, что соответствовало степени вероятности наличия клинически значимого РПЖ у пациента.

В 2015 г. в результате взаимодействия ESUR, ACR и фонда AdMeTech была разработана 2-я версия PI-RADS (PI-RADS v2), которая в 2019 г. была обновлена до версии PI-RADS v2.1 [43, 53]. Отличия PI-RADS v2 и PI-RADS v1 заключаются в общем упрощении описания данных МРТ и выделении доминантных режимов исследования для соответствующих зон предстательной железы (Т2-ВИ для транзиторной зоны и ДВИ для периферической зоны). В недавнем метаанализе была доказана лучшая чувствительность PI-RADS v2 по сравнению с PI-RADS v1 (0,95 против 0,88 соответственно; $p = 0,04$) при сравнимой специфичности (0,73 против 0,75 соответственно; $p = 0,90$) [54]. В целом стандартизация описания шкал Likert и PI-RADS v2 требует улучшения, однако для неопытного радиолога больше подходит PI-RADS v2 [55–57].

В 2013 г. было принято соглашение специалистов Великобритании [58]. В рекомендациях этого соглашения говорится, что для исключения визуализационных артефактов МРТ следует выполнять не ранее чем через 10 нед после биопсии.

Описание МРТ предстательной железы — непростая задача для неопытного лучевого диагноста. Поэтому для достижения необходимого навыка описания МРТ предстательной железы радиологам следует оценивать не менее 50 исследований ежегодно и регулярно посещать междисциплинарные научно-практические собрания [58].

В том же 2013 г. С.М. Мооре и соавт. опубликовали рекомендации для описания протоколов МР-таргетной биопсии [59]. В целях улучшения описания выделяется принципиальность раздельного описания стандартной и МР-таргетной биопсий с соответствующим чек-листом. В последнее время отмечается возрастающая роль МРТ в фокальной терапии РПЖ [60–63]. В рамках 2 собраний были выделены диагностическая важность мпМРТ и сформированы рекомендации по применению МР-таргетных биопсий [64, 65].

Достоверно установлено, что мпМРТ является подходящим методом визуализации злокачественного процесса вне зависимости от выбора тактики лечения РПЖ (РПЭ, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, фокальная и гормональная терапия) и для оценки локального рецидива [66, 67]. Рецидив в ложе после РПЭ определяется как мягкотканый изоинтенсивный и гипер-

интенсивный относительно мышцы узел на Т1-ВИ и Т2-ВИ соответственно, имеющий ограничение диффузии на ДВИ и, в отличие от послеоперационного фиброза и соединительной ткани, быстро накапливающий контраст при ДКУ [67]. После фокальной терапии дифференциация между раковой и некротической тканями осуществляется по результатам ДКУ [67].

В 2017 г. экспертная группа в составе С.М. Мооре, F. Giganti, V. Kasivisvanathan, L. Klotz, A.R. Padhani, B. Turkbey, I. Schoots и др. [68] выпустила рекомендации Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation (PRECISE) для сбора данных МРТ пациентов, находящихся на активном наблюдении. Идея PRECISE заключается в контроле развития РПЖ на основании системного описания протоколов МРТ. Рекомендации PRECISE предполагают использование 5-балльной шкалы для описания изменений между первичным и последующими МР-исследованиями предстательной железы; 5-балльная шкала PRECISE определяет пороговые описательные характеристики (размер поражения и т.д.), которые соответствуют радиологическому прогрессированию РПЖ. При наличии признаков радиологического прогрессирования РПЖ требуется гистологическое подтверждение на основании таргетной биопсии [68].

В 2016 г. международное собрание экспертов онкологов и онкорadiологов [69] представило рекомендации по описанию метастатических поражений РПЖ.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации урологов (AUA) 2017 г. выполнение мпМРТ показано при повышении уровня простатического специфического антигена, пальпаторных находках по данным пальцевого ректального исследования и отрицательном результате предшествующей биопсии; использование мпМРТ в рамках скрининга РПЖ не рекомендуется [70].

В 2018 г. в Великобритании были выделены критерии требований для практического применения мпМРТ как высококачественного метода диагностики РПЖ высокого риска до проведения биопсии [37]. По этим требованиям мпМРТ должна выполняться в течение 28 дней с момента подозрения на наличие у пациента РПЖ и строго до биопсии предстательной железы [71].

Будущее

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что благодаря техническому и методологическому прогрессу за прошедшее десятилетие мпМРТ прочно зарекомендовала себя как важный элемент диагностики РПЖ. Первостепенными целями МР-диагностики РПЖ все также остаются выявление клинически значимого злокачественного процесса и обеспечение мишеней для таргетной биопсии.

В европейских странах и в нашей стране также уже широко используется мпМРТ до биопсии [71, 72]. МпМРТ должна применяться у пациентов с подозрением

на РПЖ даже при наличии в анамнезе отрицательных результатов биопсий, проведенных по стандартной схеме, так как позволяет уточнить локализацию подозрительных очагов для выполнения прицельной биопсии и минимизировать количество вколов [73].

Использование методики совмещения (fusion) МР-и ультразвуковых изображений позволяет проводить выбор мишеней для пункционной биопсии как в случае первичной диагностики РПЖ, так и при подозрении на наличие рецидива у пациентов, перенесших РПЭ [74].

По данным AUA, мпМРТ должна выполняться в специализированных высококлассных или академических центрах [70]. Однако за пределами этих центров непросто реализовать воспроизводимость высококачественной МР-диагностики и систематизировать протоколы между специалистами. Для разрешения этой проблемы были проведены исследования PROMIS и PRECISION, в рамках которых задействованы академические и рядовые лечебно-диагностические центры с различными по технической оснащенности и маркам производителей аппаратами МРТ [75, 76].

PROMIS включило 576 пациентов, которым была выполнена мпМРТ до трансректальной ультразвуковой биопсии. В качестве клинически значимого поражения принимался РПЖ с преобладающим компонентом суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 4 (4 + 3). В выявлении клинически значимого РПЖ мпМРТ продемонстрировала большую чувствительность (93 %; 95 % доверительный интервал 88–96 %) по сравнению с мультифокальной биопсией (48 %; 95 % доверительный интервал 42–55 %; $p < 0,0001$). При подозрении на наличие у пациента РПЖ мпМРТ позволяет снизить частоту выполнения необязательных биопсий на 27 % [75].

PRECISION сравнило точность выявления РПЖ между МР-таргетными и трансректальными ультразвуковыми биопсиями. МР-таргетная биопсия в сравнении с трансректальной ультразвуковой биопсией не только демонстрирует лучшую точность выявления клинически значимого РПЖ (36 % против 26 %), но и меньшую вероятность обнаружения клинически незначимого РПЖ (9 % против 22 %) [76].

Можно ли в таком случае не выполнять системную биопсию предстательной железы пациентам с отрицательным результатом мпМРТ (категория 1–2 по PI-RADS v2)?

Первые результаты, позволяющие ответить на этот вопрос, были получены в 2018 г. в рандомизированном контролируемом исследовании V. Panebianco и соавт. В исследование были включены пациенты без ранее выполненной биопсии предстательной железы (1-я группа; $n = 659$) и пациенты с отрицательным результатом предшествующей биопсии (2-я группа; $n = 596$). По истечению периода наблюдения 48 мес клинически значимый РПЖ отсутствовал у 95 % пациентов 1-й группы и у 96 % пациентов 2-й группы [77]. Схожие результаты

были получены в группе пациентов, находящихся на активном наблюдении [78]. Мультивариантный анализ показал, что отрицательный результат предшествующей биопсии не может выступать в качестве независимого предиктора клинически значимого РПЖ ($p = 0,97$).

Отрицательная прогностическая ценность МРТ в диагностике клинически значимого РПЖ (индекс Глисона 7) составляет 98 % [79]. Тем не менее иногда результаты МРТ предстательной железы могут быть неоднозначными для принятия решения о выполнении биопсии. Поэтому важно комбинировать результаты МРТ предстательной железы с пороговым значением плотности простатического специфического антигена. Такой подход улучшает отрицательную предсказательную ценность МРТ до 100 % [80].

Для достижения лучших результатов в диагностике РПЖ необходимы обучающие программы для специалистов, доступность МРТ для пациентов и мультидисциплинарный подход (уролог, лучевой диагност, патоморфолог).

Бипараметрическая магнитно-резонансная томография

Бипараметрическая МРТ (бпМРТ) предстательной железы включает только Т1-ВИ, Т2-ВИ и ДВИ с картой ИКД, исключая ДКУ. Бипараметрический подход сокращает время МР-исследования (в среднем с 45 до 5 мин) и общую стоимость (примерно на 40–50 %), при этом диагностическая точность выявления клинически значимого РПЖ остается соизмеримой с мпМРТ. Это было доказано в недавнем метаанализе сравнения бпМРТ и мпМРТ [81]. L. Boesen и соавт. в своем исследовании VIDOC подчеркивают, что выполнение менее затратной и быстрой бпМРТ может использоваться для исключения гистологически агрессивного РПЖ, что способствует предотвращению необязательных биопсий [82]. Качество интерпретации локализации, объема и архитектуры РПЖ зависит от силы магнитного поля на Т2-ВИ (1,5 или 3 Тл), в то время как оценка функциональной составляющей (движения молекул воды и клеточной плотности злокачественного поражения) на ДВИ и картах ИКД – от величины значения b-фактора [83, 84]. ИКД, высчитываемые на карте ИКД, имеют обратную зависимость от гистологической степени агрессивности РПЖ (индекса Глисона) [85–89].

В нашем исследовании, которое было опубликовано в рамках спецвыпуска «Премии города Москвы в области медицины» и поэтапно доложено на 3 европейских конгрессах (European Meeting on Urological Cancers (EMUC 2018), The 8th edition of the Global Congress on Prostate Cancer (PROSCA 2019), Европейской ассоциации урологов (EAU 2020)), проведен ретро- и проспективный анализы применения неинвазивных маркеров (ИКД опухоли и ИКД отношения) гистологической агрессивности РПЖ на добиопсийном этапе [90]. Цель

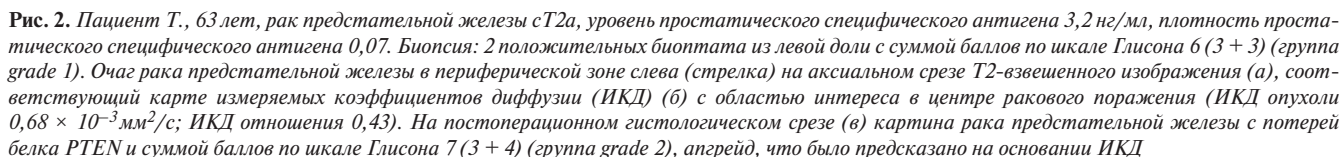


Fig. 2. Patient T., 63 years; stage cT2a prostate cancer; prostate specific antigen level 3.2 ng/mL; prostate specific antigen density 0.07. Biopsy: 2 positive samples taken from the left lobe with a total Gleason score of 6 (3 + 3) (grade 1). Prostate cancer in the peripheral area on the left (arrow) on the axial T2-weighted image (a), corresponding to the map of apparent diffusion coefficients (ADC) (b) with the area of interest at the center of the cancer lesion (tumor ADC $0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; ADC ratio 0.43). Postoperative histological section (c) demonstrates PTEN knockdown prostate cancer cells with a total Gleason score of 7 (3 + 4) (grade 2), an upgrade, which was predicted by ADC

Таким образом, выполнение экономической менее затратной бпМРТ может быть дополнено определением неинвазивных маркеров клинически значимого РПЖ (рис. 3).

В недалеком будущем улучшением рабочего процесса при проведении МРТ предстательной железы будут служить более надежные и легко воспроизводимые компьютеризированные системы искусственного интеллекта, которые позволят минимизировать/устранить ошибки неопытных лучевых диагностов. В анализе P. Schelb и соавт. чувствительность и специфичность совокупности методов машинного обучения в выявлении клинически значимого РПЖ составили 96 и 31 % соответственно [91]. Искусственный интеллект демонстрирует аналогичные с лучевыми диагностами (оценка по системе PI-RADS) результаты обнаружения подозрительных в отношении РПЖ поражений при МРТ [91]. Текущие работы по формированию искусственного интеллекта в МРТ предстательной железы преимущественно основываются на протоколе бпМРТ. Автоматическая компьютеризированная обработка данных МРТ предстательной железы с применением количественных коэффициентов диффузии (ИКД) на сегодняшний день является самым перспективным методом диагностики РПЖ [92–97]. Системы искусственного интеллекта позволят определять не только локализацию, размер и архитектуру РПЖ, но и количественные коэффициенты диффузии как неинвазивные маркеры

Рис. 3. Соответствие истинной послеоперационной гистологической агрессивности рака предстательной железы и рассчитанных на добиопсийном этапе значений измеряемых коэффициентов диффузии (ИКД) опухоли и отношения

148

в нашем исследовании [88]. Компьютерная обработка улучшает чувствительность диагностики очага поражения (с 78 до 86 %; $p = 0,013$), а также увеличивает частоту совпадения результатов исследования между лучевыми диагностами (57 % против 72 %; $p < 0,001$) [94]. Внедрение в клиническую практику стандартизованных алгоритмов автоматической компьютеризированной визуализации, сбора и обработки данных на основе искусственного интеллекта — важный шаг к использованию МРТ предстательной железы в качестве лучшего инструмента скрининга РПЖ.

Заключение

За последнее десятилетие отмечается заметный технологический и методологический прогресс в МР-диагностике РПЖ. МРТ прочно зарекомендовала себя как надежный инструмент диагностики РПЖ, улучшая тем самым обнаружение злокачественного поражения. Применение ИКД может помочь в стратификации риска

РПЖ. Мультидисциплинарный подход (уролог, лучевой диагност, патоморфолог) открывает возможность для прицельных биопсий, что позволяет минимизировать ошибку выборки при заборе биопсийных столбиков. Увеличивается число учреждений, которые используют мпМРТ в диагностике РПЖ. Эволюция шкалы PI-RADS с течением времени имеет тенденцию к упрощению, что привело к разработке менее экономически затратного протокола бпМРТ, который на сегодняшний день является основой для разработки и использования искусственного интеллекта. Для внедрения в клиническую практику МР-скрининга требуется больше доказательных исследований с большими когортами пациентов, однако первичные результаты выглядят весьма многообещающе, особенно благодаря разработкам в области применения искусственного интеллекта. В будущем важно минимизировать расхождения в качестве выполнения и описания данных МРТ между разными лечебно-диагностическими центрами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Takahashi H., Ouchi T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. Proc Jpn Soc Ultrason Med 1963;3:7.
2. Watanabe H., Kaiho H., Tanaka M., Terasawa Y. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. Invest Urol 1971;8(5):548–59.
3. Price J.M., Davidson A.J. Computed tomography in the evaluation of the suspected carcinomatous prostate. Urol Radiol 1979;1(1):39–42. DOI: 10.1007/BF02926598.
4. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science 1971;171(3976):1151–3. DOI: 10.1126/science.171.3976.1151.
5. Steyn J.H., Smith F.W. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. Br J Urol 1982;54(6):726–8. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1982.tb13634.x.
6. Hricak H., Williams R.D., Spring D.B. et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. AJR 1983;141(6):1101–10. DOI: 10.2214/ajr.141.6.1101.
7. Bryan P.J., Butler H.E., LiPuma J.P. et al. NMR scanning of the pelvis: initial experience with a 0.3 T system. AJR 1983;141(6):1111–8. DOI: 10.2214/ajr.141.6.1111.
8. Buonocore E., Hesemann C., Pavlicek W., Montie J.E. Clinical and *in vitro* magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. AJR 1984;143(6):1267–72. DOI: 10.2214/ajr.143.6.1267.
9. Poon P.Y., McCallum R.W., Henkelman M.M. et al. Magnetic resonance imaging of the prostate. Radiology 1985;154(1):143–9. DOI: 10.1148/radiology.154.1.2578070.
10. Hricak H., Dooms G.C., McNeal J.E. et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. AJR 1987;148(1):51–8. DOI: 10.2214/ajr.148.1.51.
11. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C. et al. Clinical applications of multiparametric MRI within the prostate cancer diagnostic pathway. Urol Oncol 2013;31(3):281–4. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.02.004.
12. Cornud F., Delongchamps N.B., Mozer P. et al. Value of multiparametric MRI in the work-up of prostate cancer. Curr Urol Rep 2012;13(1):82–92. DOI: 10.1007/s11934-011-0231-z.
13. Mirowitz S.A., Brown J.J., Heiken J.P. Evaluation of the prostate and prostatic carcinoma with gadolinium-enhanced endorectal coil MR imaging. Radiology 1993;186(1):153–7. DOI: 10.1148/radiology.186.1.8416557.
14. Brown G., Macvicar D.A., Ayton V., Husband J.E. The role of intravenous contrast enhancement in magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. Clin Radiol 1995;50(9):601–6. DOI: 10.1016/s0009-9260(05)83288-x.
15. Franiel T., Hamm B., Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. Eur Radiol 2011;21(3):616–26. DOI: 10.1007/s00330-010-2037-7.
16. Bonekamp D., Macura K.J. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. Top Magn Reson Imaging 2008;19(6):273–84. DOI: 10.1097/RMR.0b013e3181aadc2.
17. Kayhan A., Fan X., Oto A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer. Top Magn Reson Imaging 2009;20(2):105–12. DOI: 10.1097/RMR.0b013e3181c0e2fa.
18. Sillerud L.O., Halliday K.R., Griffey R.H. et al. *In vivo* ¹³C NMR spectroscopy of the human prostate. Magn Reson Med 1988;8(2):224–30. DOI: 10.1002/mrm.1910080213.
19. Kurhanewicz J., Vigneron D.B., Nelson S.J. et al. Citrate as an *in vivo* marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. Urology 1995;45(3):459–66. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80016-8.
20. Weinreb J.C., Blume J.D., Coakley F.V. et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy: results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. Radiology 2009;251(1):122–33. DOI: 10.1148/radiol.2511080409.
21. Mowatt G., Scotland G., Boachie C. et al. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(20):vii–xix, 1–281. DOI: 10.3310/hta17200.

22. Villeirs G.M., De Meerleer G.O., De Visschere P.J. et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* 2011;77(2):340–5. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.08.007.
23. Umbehre M., Bachmann L.M., Held U. et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Eur Urol* 2009;55(3):575–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.10.019.
24. Chatterjee A., Watson G., Myint E. et al. Changes in epithelium, stroma, and lumen space correlate more strongly with Gleason pattern and are stronger predictors of prostate ADC changes than cellularity metrics. *Radiology* 2015;277(3):751–62. DOI: 10.1148/radiol.2015142414.
25. Issa B. *In vivo* measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(2):196–200. DOI: 10.1002/jmri.10139.
26. Tan C.H., Wang J., Kundra V. Diffusion weighted imaging in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011;21(3):593–603. DOI: 10.1007/s00330-010-1960-y.
27. Jie C., Rongbo L., Ping T. The value of diffusionweighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24(8):1929–41. DOI: 10.1007/s00330-014-3201-2.
28. Jacobs M.A., Ouwerkerk R., Petrowski K., Macura K.J. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19(6):261–72. DOI: 10.1097/RMR.0b013e3181aa6b50.
29. Gibbs P., Pickles M.D., Turnbull L.W. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2006;41(2):185–8. DOI: 10.1097/01.rli.0000192418.30684.14.
30. Bezzi M., Kressel H.Y., Allen K.S. et al. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1988;169(2):339–46. DOI: 10.1148/radiology.169.2.3174982.
31. Schnall M.D., Lenkinski R.E., Pollack H.M. et al. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology* 1989;172(2):570–4. DOI: 10.1148/radiology.172.2.2748842.
32. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imaging scan to predict pathologic stage, margin status, and postoperative prostate-specific antigen failure in patients with clinically organ-confined prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1770–7. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1770.
33. Heijmink S.W.T.P.J., Fütterer J.J., Hambrock T. et al. Prostate cancer: body-array *versus* endorectal coil MR imaging at 3 T: comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184–95. DOI: 10.1148/radiol.2441060425.
34. Engelbrecht M.R., Jager G.J., Laheij R.J. et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a metaanalysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294–302. DOI: 10.1007/s00330-002-1389-z.
35. Gawlitza J., Reiss-Zimmermann M., Thörner G. et al. Impact of the use of an endorectal coil for 3 T prostate MRI on image quality and cancer detection rate. *Sci Rep* 2017;7:40640. DOI: 10.1038/srep40640.
36. Costa D.N., Yuan Q., Xi Y. et al. Comparison of prostate cancer detection at 3-T MRI with and without an endorectal coil: a prospective, pairedpatient study. *Urol Oncol* 2016;34(6):255.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.02.009.
37. Brizmohun Appayya M., Adshead J., Ahmed H.U. et al. National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection: recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int* 2018;122(1):13–25. DOI: 10.1111/bju.14361.
38. Bloch B.N., Rofsky N.M., Baroni R.H. et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging of the prostate with combined pelvic phased-array and endorectal coils: initial experience(1). *Acad Radiol* 2004;11(8):863–7. DOI: 10.1016/j.acra.2004.04.017.
39. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
40. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C. et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59(4):477–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.009.
41. Kim C.K., Park B.K. Update of prostate magnetic resonance imaging at 3 T. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(2):163–72. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3180683b99.
42. Kim C.K., Park B.K., Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *AJR* 2010;194(6):1461–9. DOI: 10.2214/AJR.09.3654.
43. Beyersdorff D., Taymoorian K., Knösel T. et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR* 2005;185(5):1214–20. DOI: 10.2214/AJR.04.1584.
44. Cornfeld D.M., Weinreb J.C. MR imaging of the prostate: 1.5T *versus* 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2007;15(3):433–48. DOI: 10.1016/j.mric.2007.06.004.
45. Fütterer J.J., Barentsz J.O., Heijmink S.W. Value of 3-T magnetic resonance imaging in local staging of prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19(6):285–9. DOI: 10.1097/RMR.0b013e3181aa688f.
46. Wollin D.A., Makarov D.V. Guideline of guidelines: imaging of localized prostate cancer. *BJU Int* 2015;116(4):526–30. DOI: 10.1111/bju.13104.
47. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1. Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
48. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
49. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology website. uroweb.org/wp-content/uploads/EAUESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf. Published 2018. Accessed March 8, 2019.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. Clinical guideline [CG175]. NICE website. www.nice.org.uk/guidance/CG175. Published 2014. Accessed March 8, 2019.
51. Eberhardt S.C., Carter S., Casalino D.D. et al. ACR Appropriateness Criteria prostate cancer: pretreatment detection, staging, and surveillance. *J Am Coll Radiol* 2013;10(2):83–92. DOI: 10.1016/j.jacr.2012.10.021.
52. Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–57. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y.
53. Padhani A.R., Weinreb J., Rosenkrantz A.B. et al. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 status update and future directions. *Eur Urol* 2019;75(3):385–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.05.035.
54. Woo S., Suh C.H., Kim S.Y. et al. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2017;72(2):177–88. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.042.

55. Renard-Penna R., Mozer P., Cornud F. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert scoring system: multiparametric MR imaging validation study to screen patients for initial biopsy. *Radiology* 2015;275(2):458–68. DOI: 10.1148/radiol.14140184.
56. Brizmohun Appayya M., Sidhu H.S., Dikaos N. et al. Characterizing indeterminate (Likert score 3/5) peripheral zone prostate lesions with PSA density, PI-RADS scoring and qualitative descriptors on multiparametric MRI. *Br J Radiol* 2018;91(1083):20170645. DOI: 10.1259/bjr.20170645.
57. Rosenkrantz A.B., Kim S., Lim R.P. et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology* 2013;269(2):482–92. DOI: 10.1148/radiol.13122233.
58. Kirkham A.P.S., Haslam P., Keanie J.Y. et al. Prostate MRI: who, when, and how? Report from a UK consensus meeting. *Clin Radiol* 2013;68(10):1016–23. DOI: 10.1016/j.crad.2013.03.030.
59. Moore C.M., Kasivisvanathan V., Eggener S. et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol* 2013;64(4):544–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.030.
60. Nour S.G. MR imaging-guided focal treatment of prostate cancer: an update. *Radiol Clin North Am* 2018;56(2):301–18. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.10.011.
61. Lindner U., Lawrentschuk N., Trachtenberg J. Image guidance for focal therapy of prostate cancer. *World J Urol* 2010;28(6):727–34. DOI: 10.1007/s00345-010-0604-9.
62. Wysock J.S., Lepor H. Multi-parametric MRI imaging of the prostate: implications for focal therapy. *Transl Androl Urol* 2017;6(3):453–63. DOI: 10.21037/tau.2017.04.29.
63. Oto A., Sethi I., Karczmar G. et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology* 2013;267(3):932–40. DOI: 10.1148/radiol.13121652.
64. Van den Bos W., Muller B.G., Ahmed H. et al. Focal therapy in prostate cancer: international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol* 2014;65(6):1078–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.001.
65. Donaldson I.A., Alonzi R., Barratt D. et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes – a report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67(4):771–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.018.
66. De Visschere P.J.L., Vargas H.A., Ost P. et al. Imaging treated prostate cancer. *Abdom Imaging* 2013;38(6):1431–46. DOI: 10.1007/s00261-013-9998-3.
67. Vargas H.A., Wassberg C., Akin O., Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology* 2012;262(1):26–42. DOI: 10.1148/radiol.11101996.
68. Moore C.M., Giganti F., Albertsen P. et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the PRECISE recommendations – a report of a European school of oncology task force. *Eur Urol* 2017;71(4):648–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.011.
69. Padhani A.R., Lecouvet F.E., Tunari N. et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(1):81–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.033.
70. Fulgham P.F., Ruktalis D.B., Turkbey I.B. et al. AUA policy statement on the use of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis, staging and management of prostate cancer. *J Urol* 2017;198(4):832–8. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.101.
71. National Health Service England. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Available at: www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/implementing-timed-prostate-cancer-diagnosticpathway.pdf. Published April 18, 2018. Accessed October 4, 2018.
72. Moore C. Can negative prostate magnetic resonance imaging give us the reassurance we need to avoid standard biopsy? An evidence-based practical approach. *Eur Urol* 2018;74(1):55–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.042.
73. Ахвердиева Г.И. Топическая МРТ-диагностика локализованного рака предстательной железы и его рецидивов после радикальной простатэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Akhverdieva G.I. Topical MRI diagnostics of localized prostate cancer and its relapses after radical prostatectomy. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.)].
74. Капустин В.В., Широкопад В.И., Громов А.И., Кошурников Д.С. Первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (fusion) в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология* 2010;6(3):32–6. [Kapustin V.V., Shirokopad V.I., Gromov A.I., Koshurnikov D.S. The first experience in using the ultrasound and magnetic resonance image fusion technology in the diagnosis of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;6(3):32–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-3-32-36.
75. 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.
76. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M. et al. MRItargeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
77. Panebianco V., Barchetti G., Simone G. et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: what's next? *Eur Urol* 2018;74(1):48–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.007.
78. Moore C.M., Petrides N., Emberton M. Can MRI replace serial biopsies in men on active surveillance for prostate cancer? *Curr Opin Urol* 2014;24(3):280–7. DOI: 10.1097/MOU.000000000000040.
79. Wysock J.S., Mendhiratta N., Zattoni F. et al. Predictive value of negative 3T multiparametric prostate MRI on 12 core biopsy results. *BJU Int* 2016;118(4):515–20. DOI: 10.1111/bju.13427.
80. Washino S., Okochi T., Saito K. et al. Combination of PI-RADS score and PSA density predicts biopsy outcome in biopsy naïve patients. *BJU Int* 2017;119(2):225–33. DOI: 10.1111/bju.13465.
81. Alabousi M., Salameh J.P., Gusenbauer K. et al. Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-naïve patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2019;124(2):209–20. DOI: 10.1111/bju.14759.
82. Boesen L., Nørgaard N., Løgager V. et al. Assessment of the diagnostic accuracy of biparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer in biopsy-naïve men: the biparametric MRI for detection of prostate cancer (BIDOC) Study. *JAMA Netw Open* 2018;1(2):e180219. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0219.
83. Manenti G., Nezzo M., Chegai F. et al. DWI of prostate cancer: optimal b-value in clinical practice. *Prostate Cancer* 2014;2014:868269. DOI: 10.1155/2014/868269.
84. Tamada T., Kanomata N., Sone T. et al. High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS One* 2014;9(5):e96619. DOI: 10.1371/journal.pone.0096619.
85. Kim C.K., Park B.K., Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):W33–7. DOI: 10.2214/AJR.09.3004.
86. Zelfhof B., Pickles M., Liney G. et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity

- in prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(7):883–8.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08130.x.
87. Gibbs P., Liney G.P., Pickles M.D. et al. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2009;44(9):572–6.
DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181b4c10e.
 88. Simpkin C.J., Morgan V.A., Giles S.L. et al. Relationship between T2 relaxation and apparent diffusion coefficient in malignant and non-malignant prostate regions and the effect of peripheral zone fractional volume. *Br J Radiol* 2013;86(1024):20120469.
DOI: 10.1259/bjr.20120469.
 89. Kim J.H., Kim J.K., Park B.W. et al. Apparent diffusion coefficient: prostate cancer *versus* noncancerous tissue according to anatomical region. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(5):1173–9.
DOI: 10.1002/jmri.21513.
 90. Гончарук Д.А., Велиев Е.И., Лоран О.Б. и др. Применение неинвазивных маркеров мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в определении клинически значимого рака предстательной железы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2019;27(спецвыпуск):559–64. [Goncharuk D.A., Veliev E.I., Loran O.B. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging markers of clinically significant prostate cancer. *Problemy social'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsyny* = Problems of Social Hygiene, Health Care and the History of Medicine 2019;27 (special issue):559–64. (In Russ.)].
 91. Schelb P., Kohl S., Radtke J.P. et al. Classification of cancer at prostate MRI: deep learning *versus* clinical PI-RADS assessment. *Radiology* 2019;293(3):607–617.
DOI: 10.1148/radiol.2019190938.
 92. Greer M.D., Lay N., Shih J.H. et al. Computer-aided diagnosis prior to conventional interpretation of prostate mpMRI: an international multi-reader study. *Eur Radiol* 2018;28(10):4407–17.
DOI: 10.1007/s00330-018-5374-6.
 93. Choyke P.L. Quantitative MRI or machine learning for prostate MRI: which should you use? *Radiology* 2018;289(1):138–9.
DOI: 10.1148/radiol.2018181304.
 94. Valerio M., Zini C., Fierro D. et al. 3T multiparametric MRI of the prostate: does intravoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone? *Eur J Radiol* 2016;85(4):790–4.
DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.01.006.
 95. Nguyen T.B., Ushinsky A., Yang A. et al. Utility of quantitative apparent diffusion coefficient measurements and normalized apparent diffusion coefficient ratios in the diagnosis of clinically significant peripheral zone prostate cancer. *Br J Radiol* 2018;91(1088):20180091.
DOI: 10.1259/bjr.20180091.
 96. Hoang Dinh A., Melodelima C., Souchon R. et al. Quantitative analysis of prostate multiparametric MR images for detection of aggressive prostate cancer in the peripheral zone: a multiple imager study. *Radiology* 2016;280(1):117–27.
DOI: 10.1148/radiol.2016151406.
 97. Metzger G.J., Kalavagunta C., Spilseth B. et al. Detection of prostate cancer: quantitative multiparametric MR imaging models developed using registered correlative histopathology. *Radiology* 2016;279(3):805–16.
DOI: 10.1148/radiol.2015151089.

Вклад авторов

Д.А. Гончарук: разработка дизайна исследования, поиск и анализ научной литературы, анализ данных магнитно-резонансных исследований, статистический анализ, написание статьи;

Е.И. Велиев, А.И. Михайлов: формирование целей и задач исследования, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

D.A. Goncharuk: developed the study design, searched and analyzed relevant publications, analyzed magnetic resonance imaging findings, performed statistical analysis, article writing;

E.I. Veliev, A.I. Mikhaylov: developed the aims of the study, study design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Гончарук / D.A. Goncharuk: <https://orcid.org/0000-0002-3499-0597>

Е.И. Велиев / E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

А.И. Михайлов / A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.07.2020. Принята к публикации: 22.12.2020.

Article submitted: 14.07.2020. Accepted for publication: 22.12.2020.

Современные подходы к таргетной биопсии предстательной железы

С.В. Попов^{1, 2, 3}, И.Н. Орлов^{1, 4}, С.М. Малевич¹, И.В. Сушина¹, Е.А. Гринь¹, А.М. Гулько¹, Т.М. Топузов¹,
П.В. Вязовцев¹, Д.Ю. Чернышева¹, В.А. Нерадовский¹

¹СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Сергей Валерьевич Попов doc.popov@gmail.com

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужчин и 5-е место среди причин смерти населения в мире. Согласно данным мировой статистики в течение последних 20 лет отмечается рост первичной заболеваемости РПЖ, а также смертности от него. Основным методом диагностики РПЖ является биопсия предстательной железы. Тем не менее системная биопсия под трансректальным ультразвуковым контролем остается предметом дискуссии в онкоурологии, так как имеет значимые недостатки, которые влияют на качественный результат диагностики РПЖ. С учетом важности стадирования данного заболевания были предложены различные способы прицельной биопсии под магнитно-резонансным контролем.

В настоящем обзоре рассмотрены основные особенности и значимость таргетной биопсии предстательной железы, а также роль магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике РПЖ. Таргетная биопсия предстательной железы позволяет улучшить показатели выявления РПЖ в отношении клинически значимых форм. Данный способ является крайне перспективным и требует дальнейшего изучения для дальнейшего повышения качества ранней диагностики РПЖ, особенно при отборе пациентов для радикального хирургического лечения.

Ключевые слова: биопсия предстательной железы, рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Малевич С.М. и др. Современные подходы к таргетной биопсии предстательной железы. Онкоурология 2021;17(1):153–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-153-158.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-153-158



Modern aspects of targeted prostate biopsy

S.V. Popov^{1, 2, 3}, I.N. Orlov^{1, 4}, S.M. Malevich¹, I.V. Sushina¹, E.A. Grin¹, A.M. Gulko¹, T.M. Topuzov¹, P.V. Vyazovtsev¹,
D.Yu. Chernysheva¹, V.A. Neradovskiy¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

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

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

⁴I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Prostate cancer (PCa) is in second place in oncological morbidity in males and is the fifth leading cause of death among the world's population. According to current world statistics, over the past 20 years there has been an increase in primary morbidity, as well as mortality from PCa. The key to diagnosing PCa is a prostate biopsy. Nevertheless, a systemic biopsy under transrectal ultrasound control is the subject of discussion and debate in oncology, as it has significant drawbacks that affect the qualitative result of the diagnosis of PCa. Given the importance of adequate and staged PCa, various methods of targeted biopsy under magnetic resonance control have been proposed.

This review will examine the main features and significance of targeted prostate biopsy, as well as the role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of PCa. The method of targeted biopsy of the prostate gland can improve the detection of PCa in relation to clinically significant forms. In addition, this method is extremely promising and requires further study to further improve the quality of early diagnosis of PCa, especially when selecting patients for radical surgical treatment.

Key words: prostate biopsy, prostate cancer, magnetic resonance imaging

For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Malevich S.M. et al. Modern aspects of targeted prostate biopsy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):153–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-153-158.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужчин и 5-е место среди причин смерти населения в мире [1]. Согласно данным исследования GLOBOCAN в 2018 г. диагноз РПЖ был установлен 1 млн мужчин во всем мире. Было зарегистрировано 358 тыс. случаев смертности, летальность от онкологических заболеваний у мужчин составила 3,8 % [2, 3]. По прогнозам экспертов, к 2040 г. показатели заболеваемости увеличатся до 2,2 млн случаев [1].

Наибольшая заболеваемость РПЖ наблюдается среди мужчин старше 60 лет. С возрастом также увеличивается смертность от данной патологии, достигая почти 50 %. Для мужчин негроидной расы характерен высокий показатель заболеваемости, а также более высокая вероятность развития агрессивных форм рака по сравнению с мужчинами европеоидной расы [4].

В 2018 г. на территории России было зафиксировано 42500 случаев РПЖ. Уровень заболеваемости составил 62,4 на 100 тыс. мужского населения, показатель смертности — 13 тыс. случаев. С 1999 по 2018 г. отмечена тенденция к росту первичной заболеваемости РПЖ и смертности от него [5]. Наиболее часто встречается локализованная форма заболевания.

Частый симптом при РПЖ — затрудненное и учащенное мочеиспускание — также имеет место быть при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПЖ). Местно-распространенная форма РПЖ может осложняться хронической задержкой мочеиспускания и болью в поясничной области, поскольку позвоночник — частая локализация костного метастазирования [4].

Как правило, для РПЖ характерен высокий уровень общего простатического специфического антигена в крови (>4 нг/мл). При доброкачественных заболеваниях ПЖ данный показатель также может быть повышен, поэтому стандартной процедурой диагностики является биопсия ПЖ [6].

Классически диагноз РПЖ устанавливался на основании данных трансректальной ультразвуковой (ТРУЗ) системной биопсии, которая включала забор 12 биоптатов из различных анатомических областей органа. Несмотря на системный подход к манипуляции, около трети случаев клинически значимых форм РПЖ остаются не диагностированными. При этом ТРУЗ-биопсия повышает риск диагностики клинически незначимых форм заболевания [7].

С учетом клинической значимости достоверного стадирования РПЖ были предприняты попытки для более точной стратификации риска у мужчин, в том числе с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). На сегодняшний день Европейская ассоциация урологов рекомендует в случае отрицательного результата предыдущей биопсии и сохранения

подозрения на РПЖ пациенту выполнять мультипараметрическую МРТ (мпМРТ) и последующую таргетную биопсию [8].

Дальнейшие улучшения диагностики РПЖ приведут к большим успехам в терапии, уменьшат частоту связанных с лечением побочных эффектов, оптимизируют использование ресурсов здравоохранения и улучшат показатели выживаемости пациентов.

Клиническое применение таргетной биопсии

Техника прицельной биопсии под магнитно-резонансным (МР) контролем позволила визуализировать и точно определять области для забора ткани ПЖ. Результатом появления такого диагностического инструмента стало увеличение процента обнаружения клинически значимого РПЖ [9, 10].

Так, в проспективном исследовании М. Siddiqui и соавт. сравнивали традиционную биопсию с таргетной биопсией под МР-контролем. В исследование были включены более 1000 мужчин. Сопоставление результатов биопсий оказалось возможным в 69 % случаев. Биопсия под МР-контролем значительно увеличила частоту выявления опухолей высокого риска (30 %) и снизила частоту обнаружения опухолей низкого риска (17 %) [9]. Аналогичные данные были получены в исследовании Ф.А. Коссова и соавт. При таргетной биопсии РПЖ высокого риска выявляли на 25,4 % чаще, клинически незначимый рак — на 14,5 % реже, чем при системной биопсии ПЖ [11].

Метаанализ многочисленных исследований, посвященных сравнению биопсии под ТРУЗ-контролем с таргетной биопсией под МР-контролем, продемонстрировал сходные общие показатели выявления рака, причем таргетная биопсия имела большую чувствительность (0,91) для клинически значимого РПЖ, позволяя избежать диагностики опухолей низкого риска [12]. Важно отметить, что такое повышение аналитической ценности методики не связано с увеличением частоты осложнений. Так, в исследовании А.А. Кельна и соавт. были показаны отсутствие осложнений III степени тяжести по классификации Clavien—Dindo и уменьшение числа осложнений II степени на 17,5 % при использовании таргетной биопсии ПЖ по сравнению с системной биопсией [13].

Несмотря на явное преимущество в выявлении клинически значимого рака, обсуждаются оптимальная роль и сроки выполнения МР-таргетной биопсии. Одной из ситуаций, при которой использование fusion-биопсии становится все более признанным, является наличие отрицательных результатов предшествующих биопсий [14]. Так, у 38 % мужчин с отрицательными результатами предшествующих биопсий после выполнения таргетной биопсии был диагностирован рак [15]. Еще более оптимистичные данные были получены в исследовании А.В. Зырянова и соавт.

Среди 38 мужчин, ранее перенесших ТРУЗ-биопсию ПЖ с отрицательными результатами, у 20 (52,7 %) пациентов с помощью fusion-биопсии был выявлен РПЖ [16].

В многоцентровом исследовании PROMIS 576 мужчинам с повышенным уровнем простатического специфического антигена или подозрением на РПЖ, которым ранее не выполнялась биопсия, была проведена мпМРТ, а затем — системная и таргетная биопсия [17]. Авторы пришли к выводу о том, что выполнение МРТ до биопсии в целях отбора пациентов может предотвратить проведение ненужной биопсии в 27 % случаев, диагностировать большее количество случаев клинически значимого рака и меньшее число опухолей низкого риска [17].

Считается, что РПЖ имеет более агрессивные формы и развивается в более раннем возрасте у мужчин негроидной расы [18]. В исследовании M. Kongnyuy и соавт. с помощью мпМРТ продемонстрировали, что у мужчин негроидной расы с отрицательными результатами предшествующих биопсий риск поражения передней части ПЖ в 2 раза выше [19]. По сравнению с подобранной группой «белых» пациентов у мужчин негроидной расы отмечен более высокий уровень выявления рака (63,3 % против 50,0 %) при выполнении таргетной биопсии [20]. Возможность исследовать трудные для биопсии области позволит уменьшить время диагностики у пациентов групп высокого риска. Так, в работе A. Labra и соавт. показано, что применение таргетной fusion-биопсии значительно увеличивает частоту выявления РПЖ, по сравнению с системной биопсией, при локализации образований в передней части железы [21].

Другим важным аспектом является отбор пациентов для активного наблюдения, который в значительной степени зависит от особенностей биопсии. В данном случае МР-таргетная биопсия имеет решающее значение.

В метаанализе W. Хуе и соавт. оценивалась эффективность МР-таргетной биопсии у пациентов, находящихся на активном наблюдении [22]. Авторы проанализировали данные 14 исследований, в которых сравнивалась МР-таргетная биопсия со стандартной техникой биопсии для диагностики РПЖ у 1693 пациентов, находящихся на активном наблюдении. Были учтены данные только тех пациентов, которым были выполнены системная и МР-таргетная биопсии. Поскольку в разных исследованиях пациенты имели различные периоды активного наблюдения, результаты были разделены на 3 группы: группа подтверждающей биопсии через 6–12 мес после первичной биопсии; группа очередной биопсии после подтверждающей биопсии; группа активного наблюдения, содержащая данные из обеих групп и результаты исследований, в которых не было получено различий между подтверждающей и последующей биопсиями.

Было показано, что диагностическая точность МР-таргетной биопсии для реклассификации пациентов, находящихся на активном наблюдении, лежит в диапазоне от средней до значительной с высокими специфичностью и показателем площади под ROC-кривой, демонстрирующими потенциальное значение МР-таргетной биопсии для активного наблюдения, так как отрицательные результаты указывают на то, что опухоль маловероятна. Однако показатель относительной чувствительности предполагает, что для принятия решения должна использоваться комбинация с другими исследованиями (оценкой уровня простатического специфического антигена и плотности ПЖ) [22].

Еще одним важным аспектом является оценка прогрессирования заболевания у таких пациентов. Показано, что таргетная биопсия эффективна для выявления патологического прогрессирования у пациентов с РПЖ низкого и среднего риска, находящихся на активном наблюдении, позволяет обнаружить на 26 % больше случаев патологического прогрессирования по сравнению с классической техникой биопсии [23]. В исследовании J. B. Gordetsky и соавт. таргетная биопсия оказалась более эффективной в выявлении перинеуральной инвазии РПЖ — независимом предикторе рецидива рака после местного лечения [24, 25].

В метаанализе X. Ти и соавт. изучалась диагностическая роль МР-таргетной биопсии ПЖ у мужчин, ранее не подвергавшихся биопсии [26]. Изучены данные 31 клинического исследования, опубликованного до декабря 2018 г. Всего были включены 4020 мужчин, которым ранее не выполнялась биопсия, с положительными данными МРТ. МР-таргетная и системная техники биопсии не различались по качеству обнаружения любого РПЖ (отношение рисков (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,05). Тем не менее МР-таргетная биопсия позволила обнаружить большее число клинически значимых опухолей (ОР 1,19, 95 % ДИ 1,10–1,30) и больше случаев РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона $\geq 3 + 4$ (ОР 1,20; 95 % ДИ 1,07–1,34). Использование МР-таргетной биопсии в качестве эталона, исключая системную биопсию, привело к обнаружению на 12,81 % меньше клинически значимых новообразований и на 20,76 % меньше клинически незначимых опухолей, а исключение таргетной биопсии — к выявлению на 25,69 % меньше клинически значимых новообразований и на 10,8 % больше карцином *in situ*. Для пациентов с отрицательными данными МРТ исключение стандартной биопсии привело к упущению 30,29 % случаев любого РПЖ, 10,9 % из которых составил клинически значимый рак. Таким образом, комбинация МР-таргетной биопсии и стандартной биопсии повысила диагностическую точность выявления клинически значимого РПЖ для мужчин, ранее не подвергавшихся биопсии,

с положительными данными МРТ, а исключение стандартной биопсии у пациентов с отрицательными данными МРТ привело к упущению 10,9 % клинически значимого рака [26].

В систематическом обзоре и метаанализе N.J. Sathianathen и соавт. оценивались чувствительность и специфичность МР-таргетной биопсии в выявлении клинически значимого РПЖ [27]. В исследование было включено 15 работ. Сообщается, что чувствительность диагностики клинически значимого РПЖ с помощью МР-таргетной биопсии и нацеливания только на подозрительные участки, выявленные при МРТ, составляет 78,3 % (95 % ДИ 75,0–81,4 %). Это сопоставимо с чувствительностью одной только таргетной биопсии в проспективном исследовании с участием 1042 мужчин [28]. Тем не менее суммарная чувствительность ниже, чем в метаанализе, в котором данный показатель для МР-таргетной биопсии в обнаружении клинически значимого заболевания составил 91 % (95 % ДИ 87–94 %) [12].

В исследовании U. Patel и соавт. оценивали, позволяет ли проведение МРТ на аппарате 3-Т с последующей таргетной биопсией увеличить точность определения анатомической и онкологической характеристики опухоли ПЖ и приводит ли это к снижению показателей положительного хирургического края после радикальной простатэктомии [29]. Авторы выполнили ретроспективный анализ данных 201 пациента, которым была проведена робот-ассистированная радикальная простатэктомия в период с июля 2012 г. по июль 2014 г. В исследуемую группу вошли 63 пациента, которым выполнялась 3-Т МРТ с последующей таргетной и системной биопсией ПЖ; в контрольную группу — 138 пациентов, которым была проведена только системная биопсия. По данным МРТ у 73 % пациентов был точно определен опухолевый очаг. Точность, стратифицированная в соответствии с системой PI-RADS для категорий 5, 4 и 3, составила 94, 75 и 60 % соответственно. Точность, стратифицированная по максимальному диаметру опухоли (МДО) $\leq 0,7$; ≤ 1 и > 1 см, — 50, 57 и 79 % соответственно. Наблюдалась положительная линейная корреляция данных МРТ с гистологическим МДО ($r = 0,42$; 95 % ДИ 0,16–0,63; $p = 0,002$). Однако данные МРТ в целом недооценивали МДО: среднее значение МДО, измеренное по данным МРТ, составляло 1,51 см (95 % ДИ 1,29–1,72) против среднего гистологического МДО 2,15 см (95 % ДИ 1,86–2,43). Кроме этого, таргетная биопсия выявила на 37 % больше случаев рака, чем системная биопсия. Таким образом, показано, что выполнение МРТ до биопсии позволяет точно определить локализацию опухоли ПЖ, особенно у пациентов с большей категорией по системе PI-RADS и большим диаметром опухоли. Последующая таргетная биопсия выявляет значительно больше опухолевой

ткани на очаг и является более точной в отношении оценки суммы баллов по шкале Глисона, но не первичной оценки по шкале Глисона. Однако данных МРТ не достаточно для точной оценки МДО, в связи с чем показатели положительного хирургического края не были значительно снижены в представленном исследовании [29].

Несмотря на преимущества, МРТ имеет ограничения в применении в клинической практике. Например, при небольших опухолях, которые трудно визуализировать и технически сложно пунктировать, возможность успешного нацеливания на фокус диаметром 2 мм с использованием таргетной биопсии составляет менее 26 % [30, 31]. Кроме этого, в исследовании показано, что при оценке поражений для биопсии или хирургического планирования мпМРТ часто недооценивает размер поражения в среднем на 11 мм в диаметре и общий объем в 3 раза [32].

Основным сдерживающим фактором для широкого использования технологии fusion-биопсии являются затраты на платформы программной оценки. Однако W. Venderink и соавт. в своей работе смоделировали долгосрочные эффекты fusion-биопсии на основе скорректированных по качеству лет жизни и определили, что данный вид биопсии оказался более экономически эффективным по сравнению с другими методами [33]. Данные упомянутого европейского исследования PROMIS также были проанализированы на предмет экономической эффективности таргетной биопсии. Авторы смоделировали затраты на обнаружение или отсутствие клинически значимого рака и на лечение на основании этих результатов и определили, что выполнение мпМРТ до fusion-биопсии было более рентабельным, чем проведение стандартной биопсии [34].

Заключение

С учетом важности правильного стадирования РПЖ были предложены методы таргетной биопсии под МР-контролем. В настоящее время мпМРТ ПЖ является наиболее точным методом оценки очагов для последующей биопсии. Данная диагностика позволяет улучшить качество диагностики РПЖ в отношении клинически значимых форм, а также общую точность выявления злокачественного новообразования. Таргетная биопсия уже активно используется специалистами в случаях отрицательного результата предыдущей биопсии [8].

До сих пор нет единого мнения по поводу значимости МР-диагностики в отношении скрининга РПЖ, а также роли таргетных биопсий в стадировании онкологического процесса. Дальнейшие научные работы помогут ответить на данные вопросы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191.
2. 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.
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–53. DOI: 10.1002/ijc.31937.
4. Berger A.P., Gozzi C., Steiner H. et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004;171(4):1478–80. DOI: 10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7.
5. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П. и др. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 511 с. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P. et al. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 511 p. (In Russ.)].
6. Vanden Berg R.N.W., McClure T.D., Margolis D.J.A. A review of prostate biopsy techniques. *Semin Roentgenol* 2018;53(3):213–8. DOI: 10.1053/j.ro.2018.04.001.
7. Hübner N., Shariat S., Remzi M. Prostate biopsy: guidelines and evidence. *Curr Opin Urol* 2018;28(4):354–9. DOI: 10.1097/mou.0000000000000510.
8. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
9. Siddiqui M., Rais-Bahrami S., Turkbey B. et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;27(4):390–7. DOI: 10.1001/jama.2014.17942.
10. Valerio M., Donaldson I., Emberton M. et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015;68(1):8–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.026.
11. Коссов Ф.А., Камолов Б.Ш., Абдуллин И.И. и др. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. *Онкоурология* 2017;13(3):61–70. [Kossov Ph.A., Kamolov B.Sh., Abdullin I.I. et al. The use of MRI/ultrasound fusion biopsy in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):61–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-61-70.
12. Schoots I.G., Roobol M.J., Nieboer D. et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):438–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
13. Кельн А.А., Зырянов А.В., Измайлов А.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы. *Онкоурология* 2019;15(1):66–74. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Izmailov A.A. et al. Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-66-74.
14. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196(6):1613–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
15. Vourganti S., Rastinehad A., Yerram N. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 2012;188(6):2152–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.025.
16. Зырянов А.В., Кельн А.А., Суриков А.С. и др. Диагностическая ценность повторной биопсии предстательной железы под fusion-контролем. *Онкоурология* 2017;13(3):71–5. [Zyryanov A.V., Keln A.A., Surikov A.S. et al. The prognostic value of repeated prostate fusion biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):71–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-71-75.
17. Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020;382(10):917–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038.
18. Powell I.J., Bock C.H., Ruterbusch J.J. et al. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol* 2010;183(5):1792–6. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.015.
19. Kongnyuy M., George A.K., Rastinehad A.R. et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy: review of technology, techniques, and outcomes. *Curr Urol Rep* 2016;17(4):32. DOI: 10.1007/s11934-016-0589-z.
20. Kongnyuy M., Siddiqui M.M., George A.K. et al. Multiparametric MRI/ultrasound fusion-guided biopsy decreases detection of indolent cancer in African-American men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):348–51. DOI: 10.1038/pcan.2017.21.
21. Labra A., González F., Silva C. et al. MRI/TRUS fusion vs. systematic biopsy: intra-patient comparison of diagnostic accuracy for prostate cancer using PI-RADS v2. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(7):2235–43. DOI: 10.1007/s00261-020-02481-y.
22. Xue W., Huang Y., Li T. et al. Magnetic resonance imaging-guided targeted biopsy in risk classification among patients on active surveillance: a diagnostic meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e16122. DOI: 10.1097/MD.00000000000016122.
23. Frye T.P., George A.K., Kilchevsky A. et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound guided fusion biopsy to detect progression in patients with existing lesions on active surveillance for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2017;197(3):640–6. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.109.
24. Gordetsky J.B., Nix J.W., Rais-Bahrami S. Perineural invasion in prostate cancer is more frequently detected by multiparametric MRI targeted biopsy compared with standard biopsy. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):490–4. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000546.
25. Gordetsky J.B., Thomas J.V., Nix J.W. et al. Higher prostate cancer grade groups are detected in patients undergoing multiparametric MRI-targeted biopsy compared with standard biopsy. *Am J Surg Pathol* 2017;41(1):101–5. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000723.
26. Tu X., Liu Z., Zhang C. et al. Diagnostic role of magnetic resonance imaging-targeted biopsy for prostate cancer in biopsy-naïve men: a meta-analysis. *Urol Int* 2020;104(3–4):187–98. DOI: 10.1159/000504028.
27. Sathianathan N.J., Butaney M., Bongiorno C. et al. Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate*

- Cancer Prostatic Dis 2019;22(1):39–48.
DOI: 10.1038/s41391-018-0075-4.
28. Filson C.P., Natarajan S., Margolis D.J. et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122(6):884–92. DOI: 10.1002/cncr.29874.
 29. Patel U., Dasgupta P., Challacombe B. et al. Pre-biopsy 3-Tesla MRI and targeted biopsy of the index prostate cancer: correlation with robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2017;119(1):82–90. DOI: 10.1111/bju.13525.
 30. Vargas H.A., Hötter A.M., Goldman D.A. et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016;26(6):1606–2. DOI: 10.1007/s00330-015-4015-6.
 31. Wegelin O., Henken K.R., Somford D.M. et al. An *ex vivo* phantom validation study of an MRI-transrectal ultrasound fusion device for targeted prostate biopsy. *J Endourol* 2016;30(6):685–91. DOI: 10.1089/end.2015.0864.
 32. Priester A., Natarajan S., Khoshnoodi P. et al. Magnetic resonance imaging underestimation of prostate cancer geometry: use of patient specific molds to correlate images with whole mount pathology. *J Urol* 2017;197(2):320–6. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.084.
 33. Venderink W., Govers T.M., de Rooij M. et al. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(5):1058–63. DOI: 10.2214/AJR.16.17322.
 34. Faria R., Soares M.O., Spackman E. et al. Optimising the diagnosis of prostate cancer in the era of multiparametric magnetic resonance imaging: a cost-effectiveness analysis based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol* 2018;73(1):23–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.018.

Вклад авторов

С.В. Попов, И.Н. Орлов: разработка дизайна исследования;
С.М. Малевич, А.М. Гулько: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.В. Сушина, Т.М. Топузов, П.В. Вязовцев, Д.Ю. Чернышева, В.А. Нерадовский: обзор публикаций по теме статьи;
Е.А. Гринь: написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.V. Popov, I.N. Orlov: developing the research design;
S.M. Malevich, A.M. Gulko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
I.V. Sushina, T.M. Topuzov, P.V. Vyazovtsev, D.Yu. Chernysheva, V.A. Neradovskiy: reviewing of publications of the article's theme;
E.A. Grin': article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
И.Н. Орлов / I.N. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
С.М. Малевич / S.M. Malevich: <https://orcid.org/0000-0002-9175-2261>
Е.А. Гринь / E.A. Grin': <https://orcid.org/0000-0002-8685-6525>
А.М. Гулько / A.M. Gulko: <https://orcid.org/0000-0003-4847-9519>
Т.М. Топузов / T.M. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>
Д.Ю. Чернышева / D.Yu. Chernysheva: <https://orcid.org/0000-0002-0469-7007>
В.А. Нерадовский / V.A. Neradovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4113-0525>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.11.2020. **Принята к публикации:** 05.02.2021.

Article submitted: 29.11.2020. **Accepted for publication:** 05.02.2021.

Недержание мочи после радикальной простатэктомии: факторы прогноза

И.А. Абоян¹, Ю.Н. Орлов¹, А.Н. Шевченко², С.М. Пакус¹, А.В. Хасигов³

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, переулок Доломановский, 70/3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

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

Контакты: Юрий Николаевич Орлов orlovurolog@gmail.com

Рак предстательной железы — наиболее распространенное онкоурологическое заболевание у мужчин. Радикальная простатэктомия (РПЭ) обеспечивает высокие показатели безрецидивной выживаемости. Частым осложнением РПЭ является недержание мочи, приводящее к значительному снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациентов. Благодаря научному прогрессу в области анатомии таза, оптимизации хирургической техники, внедрению лапароскопической и робот-ассистированной хирургии улучшились функциональные результаты РПЭ. Однако существующая в мире устойчивая тенденция роста заболеваемости раком предстательной железы несомненно ведет к увеличению числа пациентов, подвергнутых РПЭ, и как следствие, к увеличению числа мужчин с недержанием мочи. В связи с этим вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза и профилактики недержания мочи после РПЭ остаются крайне актуальными. Согласно многочисленным публикациям этиология недержания мочи после РПЭ является многофакторной.

В настоящем обзоре представлен анализ результатов исследований, посвященных недержанию мочи после РПЭ. Рассматриваются доказательства роли предоперационных и интраоперационных параметров в качестве возможных факторов развития недержания мочи.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, недержание мочи, прогнозирование недержания мочи после простатэктомии

Для цитирования: Абоян И.А., Орлов Ю.Н., Шевченко А.Н. и др. Недержание мочи после радикальной простатэктомии: факторы прогноза. Онкоурология 2021;17(1):159–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166



Urinary incontinence after radical prostatectomy: prognostic factors

I.A. Aboyan¹, Yu.N. Orlov¹, A.N. Shevchenko², S.M. Pakus¹, A.V. Hasigov³

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

²National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

³North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, Republic of North Ossetia

Prostate cancer is the most common urological malignancy in men. Radical prostatectomy (RPE) ensures high rates of relapse-free survival. Urinary incontinence is a frequent complication after RPE that significantly reduces the quality of life and leads to social maladaptation of the patient. Advances in pelvic anatomy, optimization of surgical techniques, and implementation of laparoscopic and robot-assisted surgery have improved functional results of RPE. However, the increasing incidence of prostate cancer leads to an increase in the number of patients after RPE and, accordingly, patients with urinary incontinence. Therefore, issues related to etiology, pathogenesis, and prevention of urinary incontinence after RPE remain highly relevant. Numerous publications suggest that etiology of urinary incontinence after RPE is multifactorial. The purpose of this literature review is to provide an overview of studies on urinary incontinence after RPE. We analyze the role of preoperative and intraoperative parameters as possible risk factors for urinary incontinence after RPE.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, urinary incontinence, prognosis of urinary incontinence after prostatectomy

For citation: Aboyan I.A., Orlov Yu.N., Shevchenko A.N. et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: prognostic factors. Onko-urologiya = Cancer Urology 2021;17(1):159–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166.

Введение

Рак предстательной железы — наиболее распространенная онкоурологическая патология у мужчин. Согласно эпидемиологическим отчетам в 2018 г. в России было выявлено 42 518 новых случаев рака предстательной железы. Заболеваемость этой патологией составляет 62,43 на 100 тыс. мужчин, среднегодовой прирост заболеваемости — 5,92 % [1]. Одним из основных методов лечения рака предстательной железы, обеспечивающим наилучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости, является радикальная простатэктомия (РПЭ).

Недержание мочи (НМ) после РПЭ — нежелательное осложнение, которое приводит к неудовлетворенности результатами хирургического лечения у подавляющего большинства пациентов. Распространенность НМ после РПЭ варьирует в широких пределах и зависит от методов диагностики, степени тяжести, методологии оценки. В настоящее время выявлено большое количество предоперационных и интраоперационных факторов, связанных с развитием НМ. Влияние передовых хирургических методов, таких как робот-ассистированная РПЭ (РАРП), на частоту развития НМ остается дискуссионным. С увеличением числа пациентов, подвергающихся хирургическому лечению рака предстательной железы, отмечается сопутствующая эскалация распространенности НМ. Несомненно, наиболее распространенной причиной НМ после РПЭ служит недостаточность сфинктера уретры. Вместе с тем изучение функциональных изменений нижних мочевых путей после РПЭ посредством комплексного уродинамического исследования позволяет сделать выводы, что недостаточность сфинктера уретры часто ассоциирована с дисфункцией мочевого пузыря, и в ряде случаев данное состояние выступает в качестве основной причины НМ [2].

Материалы и методы

Нами осуществлен поиск наиболее релевантных и оригинальных исследований в медицинских базах PubMed, Embase, Medline, Scholar Google, Scopus с применением поисковых запросов: «рак предстательной железы», «радикальная простатэктомия», «недержание мочи». В последующем найденные исследования были проанализированы и на основании полученных результатов выполнен настоящий обзор литературы.

Результаты и обсуждение

В систематическом обзоре, включившем более 8000 пациентов, перенесших РАРП, лапароскопическую и позадилобную РПЭ, V. Fica и соавт. обнаружили, что при использовании в качестве критерия удержания мочи «0–1 прокладка в сутки» показатели НМ варьировались от 4 до 31 % и составили в среднем

16 % [3]. Возраст, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующая патология, симптомы со стороны нижних мочевых путей (СНМП) и объем предстательной железы были важными предоперационными предикторами НМ после РПЭ. На распространенность НМ влияли интраоперационные факторы, такие как опыт хирурга, хирургическая техника, а также методы сбора и представления данных о НМ [4]. Наилучшие функциональные результаты достигались при сохранении сосудисто-нервных пучков (СНП), шейки мочевого пузыря, пубопростатических связок и прецизионного формирования уретровезикального анастомоза. РАРП имела лучшие результаты удержания мочи по сравнению с открытой простатэктомией. Наибольшая вероятность восстановления удержания мочи наступала в течение первого года после РПЭ. Тем не менее небольшое улучшение показателей удержания мочи можно наблюдать также и через 2 года после хирургического лечения [4]. Так, K. R. Loughlin и M. M. Prasad пришли к выводу, что на континенцию пациентов после операции влияет множество факторов, таких как возраст пациента, сопутствующая патология, хирургическая техника [5].

Анатомия уретрального сфинктерного комплекса, окружающие его структуры, иннервация детально описаны в литературе. Гораздо менее понятны функция данных анатомических структур и их специфическая роль в обеспечении нормального мочеиспускания. Ниже рассмотрим опубликованные исследования, объясняющиеся механизмы, лежащие в основе НМ после РПЭ.

Известно, что одним из основных анатомических структур, участвующих в процессе удержания мочи и нормального мочеиспускания, является уретральный сфинктер. В норме он состоит из 2 функционально независимых компонентов: внутреннего, или гладкомышечного, и внешнего рабдосфинктера, состоящего из поперечно-полосатой мускулатуры, которые соответственно отвечают за пассивное и активное удержание мочи [6]. Гладкая мускулатура внутреннего сфинктера может находиться в тонусе в течение длительного времени, что в свою очередь позволяет удерживать мочу как в покое, так и при любой физической активности. Двухкомпонентная модель уретрального сфинктера также объясняет, почему хирургические техники, направленные на сохранение шейки у мочевого пузыря, приводят к более высокому проценту удержания мочи после РПЭ. Сохранение шейки мочевого пузыря позволяет оставить интактной большую часть внутреннего сфинктера. Результаты многочисленных исследований показали, что данная оперативная техника является фактором раннего восстановления удержания мочи [7–9].

Также большое количество исследований посвящено роли опорных структур таза в удержании мочи. Топографически данные структуры принято разделять на 3 анатомических комплекса: передние, задние

опорные структуры и тазовое дно. К передним опорным структурам относят пубоуретральные связки, которые представлены пубовезикальной связкой, пубопростатической связкой и arcus tendineus тазовой фасции. Данные связки стабилизируют пространственное положение шейки мочевого пузыря, а также комплекса наружного сфинктера уретры (рабдосфинктер), участвуют в фиксации мембранозной уретры [10]. Анатомические структуры, участвующие в формировании задней опоры, состоят из фасции Денонвиллье, musculus rectourethralis и мышц леваторов [11, 12]. Третья опорная структура — тазовое дно — состоит из мышц-леваторов и их фасции [13]. Тазовое дно напрямую не связано с уретрой [13], однако играет роль в удержании мочи, обеспечивая дополнительную «компрессию» уретры [14].

В исследовании G. Tap и соавт. показано, что основная роль опорных структур таза заключается в обеспечении всесторонней стабильности и поддержки в определенной геометрической плоскости всего сфинктерного комплекса [15]. Рабдосфинктер уретры имеет форму греческой буквы омега. Точки прикрепления рабдосфинктера расположены дорсально в так называемом соединительнотканном центре [16]. При диссекции тканей во время РПЭ хирургом предпринимаются попытки сохранения анатомических структур для обеспечения адекватного послеоперационного функционирования сфинктера [17]. Как правило, данные хирургические приемы подразумевают сохранение пубопростатических связок или суспензию уретры после лигирования дорсального венозного комплекса. В ряде исследований было показано, что сохранение пубовезикальной и пубопростатической связок повышает вероятность удержания мочи после РПЭ [8, 17–20]. Реконструкция задней мышечно-фасциальной пластинки Денонвиллье, также известная как Rocco-stitch, по данным нескольких публикаций, улучшает удержание мочи [17, 21, 22], хотя в некоторых исследованиях аналогичные результаты не получены [23].

Тотальная тазовая реконструкция с фиксацией сфинктерного комплекса и везикоуретрального анастомоза вентрально и дорсально имеет ряд «биомеханических» преимуществ, а также, по-видимому, приводит к более раннему восстановлению удержания мочи [17]. Методика Rocco-stitch снижает натяжение тканей и улучшает аппроксимацию слизистой оболочки в анастомозе [21]. Кроме этого, передняя суспензия, имитируя нормальную функцию пубовезикальной и пубопростатической связок, уменьшает каудальный пролапс мочевого пузыря после РПЭ.

В последних исследованиях обсуждается роль так называемой гипермобильности бульбозного отдела уретры в развитии НМ. Эта теория аналогична теории гамака для женщин, о которой сообщает в своей работе J.O. DeLancey [24].

A.L. Burnett и J.L. Mostwin выявили, что сфинктерный комплекс смещается вверх при сокращении наружного уретрального сфинктера [25]. На основании этого наблюдения у пациентов, которые имеют нормальную функцию сфинктера, но постпростатэктомическую недостаточность задних опорных структур, для профилактики НМ необходима «перестройка» анатомии сфинктерного комплекса в конфигурацию, которая была до простатэктомии [26]. Считается, что лечение НМ с помощью так называемого репозиционного и необструктивного слинга основано на данной концепции [27, 28]. Однако в исследованиях магнитно-резонансной томографии (МРТ), проведенных A.M. Suskind и соавт., не выявлено какой-либо дислокации бульбозной уретры после РПЭ [29], что ставит под сомнение то, что репозиция уретры является основным механизмом удержания мочи при установке необструктивного трансобтураторного слинга.

Еще одним из факторов, по-видимому, влияющих на функциональные результаты РПЭ, считается периретральный фиброз. C. Tuugun и соавт. показали, что частота развития фиброза была намного выше у пациентов с НМ, чем у пациентов, удерживающих мочу. Авторы пришли к выводу о том, что фиброз играет важную роль в развитии НМ, поскольку он может оказывать отрицательное влияние на функцию наружного сфинктера уретры [30]. E. Sacco и соавт. также сообщили, что НМ встречается чаще в случае стеноза анастомоза по сравнению с пациентами без стеноза [31].

Необходимо остановиться и на роли нейрогенных причин в возникновении НМ после РПЭ. Известно, что иннервация сфинктерного комплекса осуществляется через половой нерв [32–35]. Доказано, что СНП могут также играть роль в НМ после РПЭ. Дискутируется роль и степень вклада СНП в иннервацию внешнего уретрального рабдосфинктера. Опубликованы данные исследований, не подтвердившие, что СНП могут содержать какой-либо источник соматической иннервации [36]. Однако в других исследованиях продемонстрировано, что внутренний сфинктер уретры имеет вегетативные нервные волокна [37]. Более того, H. Strasser и G. Bartsch обнаружили, что СНП непосредственно иннервирует мембранозную уретру [38]. По-видимому, интраоперационное повреждение СНП действительно влияет на механизм удержания, а сохранение СНП ведет по крайней мере к более раннему восстановлению удержания мочи после РПЭ. Это было показано во многих высококачественных исследованиях [7, 31, 39–42]. Тем не менее данный факт также подвергался сомнению в других публикациях, которые не указывают на какую-либо разницу в показателях удержания между техниками (с сохранением и без сохранения СНП) [43].

В недавних анатомических исследованиях показано, что кавернозные нервы обеспечивают небольшую часть

иннервации мембранозной уретры [44, 45]. Функциональное значение этих нервов до сих пор неясно. С.Р. Nelson и соавт. измеряли изменения внутриуретрального давления, вызванного интраоперационной стимуляцией СНП, и отметили постоянное увеличение внутриуретрального давления в ответ на стимуляцию у исследованных пациентов [46]. Кроме этого, имеется достаточно клинических доказательств того, что сохранение СНП во время РПЭ приводит к более раннему восстановлению мочеиспускания [42, 47]. Это доказывает прямую роль кавернозного нерва, проходящего в составе СНП, в удержании мочи. Аfferентная иннервация и ее влияние на последующее мочеиспускание еще менее изучены [48]. М.В. Catarin и соавт. оценили аfferентную активность уретры, которая, по-видимому, нарушалась после РПЭ и могла влиять на частоту развития НМ [39].

Необходимо также остановиться на дисфункции мочевого пузыря, возникающей у пациентов после РПЭ. Развитие гиперактивности детрузора *de novo* после РПЭ является еще одним фактором риска НМ. Из-за денервации и дeваскуляризации мочевого пузыря у части пациентов развиваются функциональные изменения, такие как гиперактивность детрузора и снижение эластичности стенки мочевого пузыря [49]. В исследовании, которое включило 268 пациентов с СНМП после РПЭ, Н. Lee и соавт. показали, что 32,7 % пациентов с НМ ($n = 150$) имели детрузорную гиперактивность по сравнению с 29,7 % пациентов без НМ, хотя различие не было статистически значимым [50]. С. Song и соавт. наблюдали детрузорную гиперактивность у 51 % ($n = 93$) пациентов после РПЭ через 3 года наблюдения. Однако гиперактивность детрузора уже существовала до операции у 27 (38 %) из 93 пациентов, и у 20 (74 %) из этих 27 больных была постоянная гиперактивность детрузора в течение 3 лет наблюдения. Авторы объясняют персистенцию симптомов накопления у исследуемых пациентов снижением максимальной цистометрической емкости, отсутствием уретрально-детрузорного ингибирования (в норме в фазу наполнения происходят ингибирование парасимпатической иннервации детрузора и активация уретрального сфинктера) вследствие недостаточности сфинктера уретры [49]. В анализируемой литературе гиперактивность детрузора как единственная причина НМ сообщается только в 4 % случаев и была связана с недостаточностью сфинктера в 42 % случаев [51].

Немаловажной составляющей НМ являются существующие в предоперационном периоде СНМП. Известно, что пожилые пациенты чаще имеют СНМП до РПЭ вследствие как простатической обструкции, так и возраст-ассоциированных функциональных изменений в мочевом пузыре и уретре. В исследовании G. Novara и соавт., включившем 308 пациентов, перенесших РАРП, выявлено, что пациенты, у которых восстановилось удержание через 1 год после операции,

были значительно моложе, чем пациенты с НМ [52]. P.I. Karakiewicz и соавт. сообщили, что возраст был независимым предиктором функциональных исходов у 2415 пациентов после РПЭ [53]. В анализе данных 2849 пациентов К. Matsushita и соавт. подтвердили, что пожилой возраст был независимым предиктором худших результатов удержания мочи через 6 и 12 мес после простатэктомии [54]. Напротив, одномерный и многомерный анализ данных 111 пациентов, проведенный Y. Kadono и соавт., показал, что возраст не связан с восстановлением удержания мочи после РПЭ [55]. Кроме этого, W.J. Catalona и J.W. Basler не обнаружили корреляции восстановления удержания после РПЭ с возрастом в серии из 784 пациентов [56].

Необходимо также остановиться на исследованиях, касающихся влияния ИМТ на НМ после РПЭ. К.У. Wolin и соавт. сообщили, что НМ было более распространено среди физически неактивных мужчин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) в группе из 589 пациентов [57]. A.L. Wiltz и соавт. обнаружили, что среди 945 пациентов, перенесших РАРП, процент мужчин, удерживающих мочу, был значительно ниже среди пациентов с ИМТ >30 кг/м² при 1- и 2-летнем наблюдении [58]. Наоборот, одномерный и многомерный анализ данных 111 пациентов, проведенный Y. Kadono и соавт., показал, что ИМТ не является предиктором НМ после РПЭ [55]. E.I. Hsu и соавт. также не обнаружили статистически значимой связи массы тела с послеоперационным НМ [59]. В одной из самых больших на сегодняшний день серий оценки предоперационных предикторов НМ К. Matsushita и соавт. отметили, что среди 2849 пациентов, перенесших простатэктомию, более высокий ИМТ был независимым предиктором худших исходов удержания в 6- и 12-месячном периодах наблюдения [54].

Важным предиктором НМ после РПЭ также считаются перенесенные операции на предстательной железе. J.S. Elder и соавт. в группе из 30 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы до РПЭ, обнаружили, что среди мужчин, которые подверглись трансуретральной резекции предстательной железы в период от 4 нед до 4 мес до РПЭ, частота НМ была на 50 % выше. Для того чтобы снизить риск развития НМ, авторы рекомендовали выполнять РПЭ через 4 мес после трансуретральной резекции предстательной железы [60]. В контролируемом исследовании, включившем 124 пациента, J.R. Palisaar и соавт. не сообщили о существенных различиях в частоте НМ между пациентами после трансуретральной резекции предстательной железы и без нее до РПЭ [61]. В исследовании Jг E. Rodriguez и соавт. с использованием шкалы симптомов Американской урологической ассоциации было показано, что у 74 из 106 пациентов после РПЭ отмечена стресс-инконтиненция с более выраженными СНМП, по сравнению с 32 пациентами, которые были полностью

континентны [62]. Многофакторный анализ, проведенный J.T. Wei и соавт. с использованием данных 482 пациентов после РПЭ, показал, что наличие предоперационных СНМП является важным предиктором удержания мочи после РПЭ [63].

В последние несколько лет отмечается увеличение количества исследовательских работ, посвященных роли длины мембранозной уретры и размера предстательной железы, определяемым по данным предоперационной МРТ в определении риска НМ после РПЭ. Н. van Randenborgh и соавт. показали, что сохранение максимальной длины уретры при РПЭ улучшает результаты удержания мочи [64]. Пациенты с большим объемом предстательной железы имели худшие результаты удержания мочи, вероятно, это связано с удалением более длинных участков уретрального сфинктера [65]. Также предполагается, что НМ можно объяснить ранее существовавшими СНМП у мужчин с большим объемом предстательной железы [59]. В ретроспективном анализе базы данных 355 пациентов, перенесших РАРП, J. Boczek и соавт. обнаружили, что уровень удержания мочи после РПЭ в течение 6 мес был значительно ниже у мужчин с объемом предстательной железы $>75 \text{ см}^3$, чем у мужчин с объемом $<75 \text{ см}^3$ [66]. B.R. Konety и соавт. сообщили, что среди 2097 пациентов у мужчин с объемом предстательной железы $>50 \text{ см}^3$ были более низкие показатели удержания мочи через 6 и 12 мес после РПЭ [67]. Однако одномерный и многомерный анализ, проведенный Y. Kadono и соавт. с использованием базы данных 111 пациентов, показал, что размер предстательной железы не предсказывает исход операции относительно удержания мочи [55]. При оценке базы данных 3067 пациентов J.A. Pettus и соавт. также обнаружили, что размер предстательной железы, по-видимому, не влияет на функциональные результаты через 12 мес после простатэктомии [68].

L. Nguyen и соавт. отметили, что предоперационная длина мембранозного отдела уретры составляет в среднем 14 мм [69]. Восстановление удержания мочи через 1 год после операции отмечено у 89 % пациентов с длиной уретры $>12 \text{ мм}$, по сравнению с 77 % пациентов с длиной уретры $<12 \text{ мм}$. В этой группе также обнаружено, что длина уретры была в значительной степени связана с ранним восстановлением удержания мочи. P. Raparel и соавт. оценили предоперационную и послеоперационную длину мембранозной уретры у 64 пациентов и отметили, что предоперационная и послеоперационная длина мембранозной уретры была связана с временем восстановления удержания мочи [70]. Напротив, J.F. Borin и соавт. не выявили различий в показателях НМ и скорости восстановления удержания мочи при выполнении резекции уретры в апикальной зоне предстательной железы для снижения частоты положительного хирургического края [71]. В диссертационном

исследовании М.Ф. Аль-Харири показал, что для прогнозирования риска НМ после позадилоной РПЭ оптимальная предоперационная длина мембранозной уретры, определенная с помощью данных МРТ, составляет $>14 \text{ мм}$ [72].

К. Matsushita и соавт., изучая предоперационные предикторы удержания мочи после простатэктомии, включившие возраст пациента, ИМТ, оценку по шкале Американского общества анестезиологов (ASA), длину мембранозной уретры, разработали прогностическую модель развития НМ [54]. Авторами был проведен ретроспективный анализ данных 2849 пациентов с использованием многомерной логистической регрессии. В базовой модели однофакторный анализ показал, что возраст, ИМТ и оценка по шкале ASA были значимыми независимыми предикторами восстановления удержания мочи в течение 6 и 12 мес наблюдения. Длина мембранозной уретры, измеренная по данным МРТ до РПЭ, также является независимым предиктором и была добавлена для разработки окончательной модели, что привело к увеличению площади под ROC-кривой на 0,085 по сравнению с базовой моделью.

Заключение

Предоперационные факторы, такие как пожилой возраст, высокий ИМТ, ранее существовавшие СНМП, более короткая длина мембранозной уретры и функциональные изменения мочевого пузыря, оказывают отрицательное влияние на восстановление удержания мочи после РПЭ. Интраоперационное повреждение сфинктерного комплекса уретры, окружающих структур и их иннервации приводит к повышению частоты развития НМ. Вместе с тем применение хирургической техники, учитывающей различные интраоперационные факторы (сохранение СНП, тазовой фасции, пубопростатической фасции, пубопромежностной мышцы), повышает вероятность немедленного (после удаления уретрального катетера) восстановления удержания мочи [73].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о влиянии различных предоперационных и интраоперационных факторов на удержание мочи. С учетом роста заболеваемости раком предстательной железы, количества выполняемых РПЭ увеличивается число мужчин с послеоперационным НМ. В связи с этим исследование факторов прогноза НМ и внедрение полученных результатов в клиническую практику являются актуальными задачами.

Прогнозирование НМ после РПЭ позволяет реалистично консультировать пациентов о возможных рисках развития НМ, а также оптимизировать реабилитационные стратегии [74], что несомненно ведет к улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NIMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Абоян И.А., Абоян В.Э., Орлов Ю.Н. и др. Комплексное уродинамическое исследование у пациентов с недержанием мочи после оперативного лечения локализованного рака предстательной железы. Урология 2018;(6):14–8. [Aboyan I.A., Aboyan V.E., Orlov Yu.N. et al. Comprehensive urodynamic study in patients with urinary incontinence after surgical treatment of localized prostate cancer. Urologiya = Urologiia 2018;(6): 14–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2018.6.14-18.
3. Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012;62:405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
4. Lepor H., Kaci L., Xue X. Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. J Urol 2004;171:1212–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000113964.68020.a7.
5. Loughlin K.R., Prasad M.M. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. J Urol 2010;183:871–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.11.011.
6. Koraitim M.M. The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate. J Urol 2008;179:1683–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.010.
7. Stolzenburg J.U., Kallidonis P., Hicks J. et al. Effect of bladder neck preservation during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy on urinary continence. Urol Int 2010;85:135–8. DOI: 10.1159/000314842.
8. Soljanik I., Bauer R.M., Becker A.J. et al. Is a wider angle of the membranous urethra associated with incontinence after radical prostatectomy? World J Urol 2014;32:1375–83. DOI: 10.1007/s00345-014-1241-5.
9. Selli C., De Antoni P., Moro U. et al. Role of bladder neck preservation in urinary continence following radical retropubic prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 2004;38:32–7. DOI: 10.1080/00365590310017280.
10. Steiner M.S. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study. Urology 1994;44:530–4. DOI: 10.1016/s0090-4295(94)80052-9.
11. Zhang C., Ding Z.H., Li G.X. et al. Perirectal fascia and spaces: annular distribution pattern around the mesorectum. Dis Colon Rectum 2010;53:1315–22. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e74525.
12. Richardson A.C. The rectovaginal septum revisited: its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. Clin Obstet Gynecol 1993;36:976–83. DOI: 10.1097/00003081-199312000-00022.
13. Kirschner-Hermanns R., Wein B., Niehaus S. et al. The contribution of magnetic resonance imaging of the pelvic floor to the understanding of urinary incontinence. Br J Urol 1993;72:715–8. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16254.x.
14. Gosling J.A., Dixon J.S., Critchley H.O., Thompson S.A. A comparative study of the human external sphincter and perineal levator ani muscles. Br J Urol 1981;53:35–41. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03125.x.
15. Tan G., El Douaihy Y., Te A.E., Tewari A.K. Scientific and technical advances in continence recovery following radical prostatectomy. Exp Rev Med Dev 2009;6:431–53. DOI: 10.1586/erd.09.19.
16. De Ridder D., Rehder P. The advance male sling: anatomic features in relation to mode of action. Eur Urol Suppl 2011;10:383–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.04.001.
17. Tan G.Y., Jhaveri J.K., Tewari A.K. Anatomic restoration technique: a biomechanics-based approach for early continence recovery after minimally invasive radical prostatectomy. Urology 2009;74:492–6. DOI: 10.1016/j.urology.2009.02.005.
18. Hurtes X., Roupert M., Vaessen C. et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. BJU Int 2012;110:875–83. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10849.x.
19. Stolzenburg J.U., Liatsikos E.N., Rabenalt R. et al. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy – effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. Eur Urol 2006;49:103–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.10.002.
20. Schlomm T., Heinzer H., Steuber T. et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. Eur Urol 2011;60:320–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.040.
21. Rocco F., Carmignani L., Acquati P. et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. Eur Urol 2007;52:376–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.109.
22. Nguyen M.M., Kamoi K., Stein R.J. et al. Early continence outcomes of posterior musculofascial plate reconstruction during robotic and laparoscopic prostatectomy. BJU Int 2008;101:1135–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07425.x.
23. Kim I.Y., Hwang E.A., Mmjeje C. et al. Impact of posterior urethral plate repair on continence following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Yonsei Med J 2010;51:427–31. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.3.427.
24. DeLancey J.O. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1713–20. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70346-9.
25. Burnett A.L., Mostwin J.L. *In situ* anatomical study of the male urethral sphincter complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. J Urol 1998;160:1301–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62521-7.
26. Rehder P., Gozzi C. Transoburator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy. Eur Urol 2007;52:860–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.110.
27. Gozzi C., Becker A.J., Bauer R., Bastian P.J. Early results of transoburator sling suspension for male urinary incontinence following radical prostatectomy. Eur Urol 2008;54:960–1. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.096.
28. Rehder P., Haab F., Cornu J.N. et al. Treatment of postprostatectomy male urinary incontinence with the transoburator retroluminal repositioning sling suspension: 3-year follow-up. Eur Urol 2012;62:140–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.038.
29. Suskind A.M., DeLancey J.O., Hussain H.K. et al. Dynamic MRI evaluation of urethral hypermobility post-radical prostatectomy. Neurourol Urodynam 2014;33:312–5. DOI: 10.1002/nau.22408.
30. Tuygun C., Imamoglu A., Keyik B. et al. Significance of fibrosis around and/or at external urinary sphincter on pelvic magnetic resonance imaging in patients with postprostatectomy incontinence. Urology 2006;68:1308–12. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1080.
31. Sacco E., Prayer-Galetti T., Pinto F. et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. BJU Int 2006;97:1234–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06185.x.
32. Tanagho E.A., Schmidt R.A., de Araujo C.G. Urinary striated sphincter: what is its nerve supply? Urology 1982;20:415–7. DOI: 10.1016/0090-4295(82)90468-x.
33. Karam I., Droupy S., Abd-Alsamad I. et al. The precise location and nature

- of the nerves to the male human urethra: histological and immunohistochemical studies with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2005;48:858–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.016.
34. Karam I., Moudouni S., Droupy S. et al. The structure and innervation of the male urethra: histological and immunohistochemical studies with three-dimensional reconstruction. *J Anat* 2005;206:395–403. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00402.x.
 35. Akita K., Sakamoto H., Sato T. Origins and courses of the nervous branches to the male urethral sphincter. *Surg Radiol Anat* 2003;25:387–92. DOI: 10.1007/s00276-003-0151-9.
 36. Murphy D.G., Costello A.J. How can the autonomic nervous system contribute to urinary continence following radical prostatectomy? A “boson-like” conundrum. *Eur Urol* 2013;63:445–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.021.
 37. Gosling J.A., Dixon J.S. The structure and innervation of smooth muscle in the wall of the bladder neck and proximal urethra. *Br J Urol* 1975;47:549–58. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb06260.x.
 38. Strasser H., Bartsch G. Anatomic basis for the innervation of the male pelvis. *Urologe A* 2004;43:128–32. DOI: 10.1007/s00120-003-0500-7.
 39. Catarin M.V., Manzano G.M., Nobrega J.A. et al. The role of membranous urethral afferent autonomic innervation in the continence mechanism after nerve sparing radical prostatectomy: a clinical and prospective study. *J Urol* 2008;180:2527–31. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.020.
 40. Ozdemir M.B., Eskicorapci S.Y., Baydar D.E. et al. A cadaveric histological investigation of the prostate with three-dimensional reconstruction for better results in continence and erectile function after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:77–81. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500917.
 41. Kaye D.R., Hyndman M.E., Segal R.L. et al. Urinary outcomes are significantly affected by nerve sparing quality during radical prostatectomy. *Urology* 2013;82:1348–53. DOI: 10.1016/j.urology.2013.06.067.
 42. Burkhard F.C., Kessler T.M., Fleischmann A. et al. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy – does it have an impact on urinary continence? *J Urol* 2006;176:189–95. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00574-X.
 43. Marien T.P., Lepor H. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int* 2008;102:1581–4. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2008.07921.x.
 44. Costello A.J., Brooks M., Cole O.J. Anatomical studies of the neuro-vascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int* 2004;94:1071–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05106.x.
 45. Takenaka A., Murakami G., Matsubara A. et al. Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationships near prostatic apex: histologic study using male cadavers. *Urology* 2005;65:136–42. DOI: 10.1016/j.urology.2004.08.028.
 46. Nelson C.P., Montie J.E., McGuire E.J. et al. Intraoperative nerve stimulation with measurement of urethral sphincter pressure changes during radical retropubic prostatectomy: a feasibility study. *J Urol* 2003;169:2225–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000058213.15524.90.
 47. Montorsi F., Salonia A., Suardi N. et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2005;48:938–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.09.004.
 48. Park J.M., Bloom D.A., McGuire E.J. The guarding reflex revisited. *Br J Urol* 1997;80:940–5. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1997.00488.x.
 49. Song C., Lee J., Hong J.H. et al. Urodynamic interpretation of changing bladder function and voiding pattern after radical prostatectomy: a long-term follow-up. *BJU Int* 2010;106:681–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09189.x.
 50. Lee H., Kim K.B., Lee S. et al. Urodynamic assessment of bladder and urethral function among men with lower urinary tract symptoms after radical prostatectomy: a comparison between men with and without urinary incontinence. *Korean J Urol* 2015;56:803–10. DOI: 10.4111/kju.2015.56.12.803.
 51. Hoyland K., Vasdev N., Abrof A., Boustead G. Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention. *Rev Urol* 2014;16(4):181–8.
 52. Novara G., Ficarra V., D’Elia C. et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184:1028–33. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.069.
 53. Karakiewicz P.I., Tanguay S., Kattan M.W. et al. Erectile and urinary dysfunction after radical prostatectomy for prostate cancer in Quebec: a population-based study of 2415 men. *Eur Urol* 2004;46:188–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.04.020.
 54. Matsushita K., Kent M.T., Vickers A.J. et al. Preoperative predictive model of recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2015;116:577–83. DOI: 10.1111/bju.13087.
 55. Kadono Y., Ueno S., Kadamoto S. et al. Use of preoperative factors including urodynamic evaluations and nerve-sparing status for predicting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy: nerve-sparing technique contributes to the reduction of postprostatectomy incontinence. *Neurourol Urodynam* 2016;35:1034–9. DOI: 10.1002/nau.22877.
 56. Catalona W.J., Basler J.W. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993;150:905–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35645-8.
 57. Wolin K.Y., Luly J., Sutcliffe S. et al. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol* 2010;183:629–33. DOI: 10.1016/j.juro.2009.09.082.
 58. Wiltz A.L., Shikanov S., Eggen S.E. et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated functional outcomes. *Urology* 2009;73:316–22. DOI: 10.1016/j.urology.2008.08.493.
 59. Hsu E.I., Hong E.K., Lepor H. Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003;61:601–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02422-6.
 60. Elder J.S., Gibbons R.P., Correa Jr R.J., Brannen G.E. Morbidity of radical perineal prostatectomy following transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1984;132:55–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49462-6.
 61. Palisaar J.R., Wenske S., Sommerer F. et al. Open radical retropubic prostatectomy gives favourable surgical and functional outcomes after transurethral resection of the prostate. *BJU Int* 2009;104:611–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08474.x.
 62. Rodriguez Jr E., Skarecky D.W., Ahlering T.E. Post-robotic prostatectomy urinary continence: characterization of perfect continence versus occasional dribbling in pad-free men. *Urology* 2006;67:785–8. DOI: 10.1016/j.urology.2005.10.006.
 63. Wei J.T., Dunn R.L., Marcovich R. et al. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:744–8. DOI: 10.1097/00005392-200009010-00029.
 64. Van Randenborgh H., Paul R., Kubler H. et al. Improved urinary continence after radical retropubic prostatectomy with preparation of a long, partially intraprostatic portion of the membranous urethra: an analysis of 1013 consecutive cases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:253–7. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500726.
 65. Cambio A.J., Evans C.P. Minimising postoperative incontinence following radical prostatectomy: considerations and evidence. *Eur Urol* 2006;50:903–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.009.
 66. Boczek J., Erturk E., Golijanin D. et al. Impact of prostate size in robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2007;21:184–8. DOI: 10.1089/end.2006.0163.

67. Konety B.R., Sadetsky N., Carroll P.R. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume — analysis of data from the CaPSURE database. *J Urol* 2007;177:1423–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.11.089.
68. Pettus J.A., Masterson T., Sokol A. et al. Prostate size is associated with surgical difficulty but not functional outcome at 1 year after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182:949–55. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.029.
69. Nguyen L., Jhaveri J., Tewari A. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing post-prostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. *J Urol* 2008;179:1907–11. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.036.
70. Paparel P., Akin O., Sandhu J.S. et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy: association with urethral length and urethral fibrosis measured by preoperative and postoperative endorectal magnetic resonance imaging. *Eur Urol* 2009;55:629–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.057.
71. Borin J.F., Skarecky D.W., Narula N., Ahlering T.E. Impact of urethral stump length on continence and positive surgical margins in robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2007;70:173–7. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.050.
72. Аль-Харири М.Ф. Анатомо-клинические критерии недержания мочи после радикальной позадилоной простатэктомии. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23. М., 2016, 119 с. [Al-Hariri M.F. Anatomical and clinical criteria for urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy. Dis. ... candidate of medical sciences: 14.01.23. Moscow, 2016. 119 p. (In Russ.)].
73. Мосоян М.С., Ильин Д.М. Раннее восстановление функции удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Трансляционная медицина* 2017;4(6):53–61. [Mosoyan M.S., Ilyin D.M. Early recovery of urinary continence following robot-assisted radical prostatectomy. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine* 2017;4(6):53–61. (In Russ.)].
74. Абоян И.А., Орлов Ю.Н., Пакус С.М. и др. Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(3):20–7. [Aboyan I.A., Orlov Yu.N., Pakus S.M. et al. Optimization of the functional results of radical prostatectomy. Patient rehabilitation programs. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(3):20–7. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.А. Абоян: разработка дизайна обзора, редактирование статьи;

Ю.Н. Орлов, А.Н. Шевченко, С.М. Пакус, А.В. Хасигов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: review design development, article editing;

Yu.N. Orlov, A.N. Shevchenko, S.M. Pakus, A.V. Hasigov: 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>

Ю.Н. Орлов / Yu.N. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-8789-4235>

А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

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

А.В. Хасигов / A.V. Hasigov: <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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.12.2020. **Принята к публикации:** 18.12.2020.

Article submitted: 01.12.2020. **Accepted for publication:** 18.12.2020.

В поисках Атлантиды: предиктивные биомаркеры ответа на иммунотерапию

А.К. Носов, Н.Ф. Кротов, М.В. Беркут

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Появление и постоянное развитие терапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) совершили революцию в истории лечения рака, в том числе уротелиальной карциномы. Ранний точный подбор мишени и адекватное лечение имеют решающее значение для прогноза заболевания и продолжительности общей выживаемости. Для преодоления этих ограничений активно используются 2 стратегии: идентификация прогностических биомаркеров для клинического ответа при ICI-терапии и пролонгированная комбинированная терапия. Биомаркеры могут позволить клиницистам практиковать подходы прецизионной медицины при назначении ICI-терапии (отбор пациентов на основе биомаркеров).

Наибольшее внимание в клинических испытаниях и обзорах уделяется экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках. Несмотря на то что случаи уротелиального рака с положительной экспрессией PD-L1 могут иметь потенциальную выгоду при назначении иммунотерапии, одного тестирования PD-L1 недостаточно для отбора пациентов при большинстве злокачественных новообразований. В данном обзоре мы обсуждаем статус тестирования PD-L1 и представляем новые данные о потенциальных предиктивных биомаркерах при назначении ICI-терапии: факторы противоопухолевого иммунитета, мутационную нагрузку и сигнатуры генов, микросателлитную нестабильность и молекулярные подтипы рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, биомаркер, PD-L1

Для цитирования: Носов А.К., Кротов Н.Ф., Беркут М.В. В поисках Атлантиды: предиктивные биомаркеры ответа на иммунотерапию. Онкоурология 2021;17(1):167–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-167-177.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-167-177



Atlantis exploration: predictive biomarkers to immunotherapy response

A.K. Nosov, N.F. Krotov, M.V. Berkut

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

The emergence and continuous development of immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy brings a revolution in cancer therapy history including urothelial carcinoma. Early accurate targeting and adequate treatment are critical to patient prognosis and overall survival. To overcome these limitations, two strategies are actively being pursued: identification of predictive biomarkers for clinical response to ICIs and multi-pronged combination therapies. Biomarkers might allow clinicians to practice a precision medicine approach in ICIs (biomarker-based patient selection). The development of predictive biomarkers is needed to optimize patient benefit, minimize risk of toxicities, and guide combination approaches.

The greatest focus in clinical trials and reviews has been on tumor-cell PD-L1 expression. Although PD-L1 positivity enriches for populations with clinical benefit, PD-L1 testing alone is insufficient for patient selection in most malignancies. In this review, we discuss the status of PD-L1 testing and explore emerging data on new biomarker strategies with tumor-infiltrating lymphocytes, mutational burden, immune gene signatures, microsatellite instability and molecular subtypes.

Key words: bladder cancer, immunotherapy, check-point inhibitors, biomarker, PD-L1

For citation: Nosov A.K., Krotov N.F., Berkut M.V. Atlantis exploration: predictive biomarkers to immunotherapy response. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):167–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-167-177.

Введение

Уротелиальная карцинома мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей — серьезная социально-экономическая проблема: ежегодно в мире регистрируют более 430 тыс. новых случаев заболевания,

а уровень смертности достигает 170 тыс. случаев в год [1]. До 25 % впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря (РМП) составляет мышечно-инвазивная форма заболевания (МИРМП) и 4 % случаев — метастатическая. Рак верхних мочевыводящих путей

на момент постановки диагноза характеризуется более агрессивным течением: 50–60 % пациентов имеют стадию $\geq$ T2 с выходом за пределы органа и 25 % пациентов — метастатическое поражение [2]. Основной причиной низкого уровня опухолевоспецифической выживаемости остается распространенная форма уротелиальной карциномы, для которой до недавнего времени существовало лишь несколько вариантов химиотерапевтического лечения.

На протяжении последних 5 десятилетий основой системного лечения уротелиальной карциномы была платиносодержащая химиотерапия. Выявленная высокая мутагенная активность уротелиальной карциномы стала патогенетическим обоснованием ожидаемой эффективности современных онкоиммунологических препаратов. Результаты последующих исследований подтвердили их эффективность, продемонстрировав устойчивый ответ на терапию у ряда больных. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 18 мая 2016 г. для лечения больных уротелиальным раком было одо-

брено первое средство в классе ингибиторов PD-1/PD-L1 — атезолизумаб [3]. Одномоментное появление специального диагностического теста Ventana PD-L1 (SP142), позволяющего определить уровень экспрессии PD-L1 у таких больных и идентифицировать тех пациентов, кому терапия атезолизумабом более эффективна, предвосхитило эпоху персонифицированной медицины уротелиальной карциномы [4].

Накопленный в настоящее время опыт применения этих препаратов позволяет сделать несколько важных выводов. Далеко не у всех больных уротелиальной карциномой достигается объективный ответ, который стал основным критерием эффективности противоопухолевого лечения, при этом выживаемость больных напрямую зависит от этого эффекта. Достигнутый на фоне современной иммунотерапии регресс опухоли сохраняется на протяжении длительного времени в отличие от более частых, но менее продолжительных эффектов от химиотерапии. Появление в 2016 г. ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICI) (см. таблицу) и разработка

Одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения уротелиальной карциномы

Immune checkpoint inhibitors approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of urothelial carcinoma

Препарат Drug	Рандомизированное контролируемое исследование Randomized controlled trial	Мишень Target	Число пациентов Number of patients	Доза Dose	Фаза Phase	Частота общего ответа, % Overall response rate, %	Частота полного ответа, % Complete response rate, %	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	Частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести, % Frequency of grade III–IV adverse events, %
2-я линия лечения (платинорефрактерные случаи) Second-line treatment (platinum refractory cases)									
Атезолизумаб Atezolizumab	IMvigor210 Cohort 2 [3]	PD-L1	310	1200 мг, 3W 1200 mg, 3W	II	18,0	6,0	7,9	16,0
Пембролизумаб Pembrolizumab	KEYNOTE-045 [5]	PD-1	521	200 мг, 3W 200 mg, 3W	III	21,1	6,0	10,1	16,5
Ниволумаб Nivolumab	CheckMate-275 [6]	PD-1	265	3 мг/кг, 2W 3 mg/kg, 2W	II	20,7	2,3	8,6	24,8
Дурвалумаб* Durvalumab*	NCT01693562 [7]	PD-L1	191	10 мг/кг, 2W 10 mg/kg, 2W	I/II	17,8	3,7	18,2	6,8
Авелумаб* Avelumab*	NCT01772004 [8]	PD-L1	249	10 мг/кг, 2W 10 mg/kg, 2W	Ib	17,0	6,0	6,5	8,0
1-я линия лечения (случаи, не подходящие для платиносодержащей терапии) First-line treatment (platinum-ineligible cases)									
Атезолизумаб Atezolizumab	IMvigor210 Cohort 1 [9]	PD-L1	119	1200 мг, 3W 1200 mg, 3W	II	24,0	8,0	16,3	16,0
Пембролизумаб Pembrolizumab	KEYNOTE-052 [10]	PD-1	370	200 мг, 3W 200 mg, 3W	II	29,0	9,0	11,3	21,0

*Не зарегистрированы на территории России.

*Not approved in Russia.

новых таргетных агентов (эрдафитиниб, энфортумаб ведотин) изменили тактику лечения распространенного (сT4bN1–3, сT2–4N2–3) и метастатического уротелиального рака. Экономичное применение быстро расширяющегося терапевтического арсенала может быть дополнительно оптимизировано за счет выявления надежных предиктивных биомаркеров, которые используются для прогнозирования онкологических результатов и отбора пациентов [11].

В настоящем обзоре мы обобщили примеры достижений в терапии распространенной уротелиальной карциномы, молекулярные характеристики опухоли мочевого пузыря, а также последнюю информацию о быстро расширяющейся сфере биомаркеров ответа на проводимое лечение, обозначив потенциальные проблемы и возможности.

От цисплатина до эрдафитиниба

Системная платиносодержащая химиотерапия в комбинации с локальным воздействием при МИРМП сыграла ключевую роль в снижении частоты отдаленного метастазирования. Первоначальное использование цисплатина в рамках неoadъювантного подхода основано на работах 1970-х и 1980-х годов, когда была выявлена активность препарата в отношении метастатического РМП. В наши дни в 1-й линии лечения актуальными и приоритетными остаются схемы GP (гемцитабин + цисплатин) и ddMVAC (высокодозная интенсивная схема, включающая метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) [12, 13]. Непосредственно в качестве неoadъювантной химиотерапии (НХТ) цисплатин был использован в комбинации с MVAC H.I. Scher и соавт. при лечении 50 пациентов с МИРМП [14]. Среди пациентов, подвергнутых радикальной цистэктомии ($n = 30$), частота полного патологического ответа составила 33 %, в 17 % случаев отмечено снижение патоморфологической стадии заболевания ($< pT2N0$). Именно феномен снижения стадии заболевания на фоне НХТ коррелировал с увеличением показателей выживаемости в регрессионном анализе. Так появился первый биомаркер ответа на проводимую системную терапию – патоморфологический ответ распространенного РМП, определяемый как отсутствие остаточного инвазивного компонента опухоли при окраске гематоксилином и эозином, который стал критерием эффективности проводимого лечения на ближайшие 30 лет.

В последующих работах было оценено значение НХТ для показателей онкологической выживаемости. В одной из крупных работ VA0630894 сочетанное применение цисплатина, метотрексата и винбластина у 976 пациентов с МИРМП сT2–4aN0M0 перед радикальной цистэктомией или лучевой терапией увеличило показатели 10-летней общей выживаемости (ОВ) с 30 до 36 % (отношение рисков (ОР) 0,84; 95 % дове-

рительный интервал (ДИ) 0,72–0,99; $p = 0,037$) [15]. В аналогичном рандомизированном исследовании SWOG-8710 проведение 3 циклов НХТ по схеме MVAC перед радикальной цистэктомией в сравнении только с радикальной цистэктомией у 317 пациентов оказало влияние не только на опухолевоспецифическую выживаемость (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,82; $p = 0,002$), но и привело к улучшению показателей 5-летней ОВ с 45 до 57 % (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,57–1,00; $p = 0,06$) [16]. Т.А. Splinter и соавт. в 1992 г. при ретроспективном анализе результатов комбинированного лечения 147 пациентов установили крайне высокий уровень полного патологического ответа – 41,5 % ($pT0$, $pTis$, pTa или $pT1$). При этом 5-летняя ОВ среди пациентов, достигших патологического ответа ($< pT2$), составила 75 % против 20 % при стадии заболевания $\geq pT2$ [17]. В крупном метаанализе 2005 г., включившем 11 исследований и более 3000 пациентов, также установлено, что применение НХТ способствует увеличению показателей 5-летней ОВ на 5 % и снижает риск смерти от прогрессирования РМП на 14 % (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,77–0,95; $p = 0,003$) [18]. Таким образом, цисплатин в качестве НХТ остается препаратом выбора, входящим в стандартные схемы лечения пациентов с МИРМП, подходящих для платиносодержащей терапии.

Однако успешные случаи полного патологического ответа выявляли среди разнородной группы пациентов, что долгое время не давало возможность предсказать ответ среди всех случаев МИРМП. За последние 10 лет благодаря методике секвенирования нового поколения установлено, что цисплатин образует перекрестные связи ДНК, препятствующие репликации ДНК, транскрипции генов. При этом опухоли с нарушением механизмов репарации ДНК становятся более уязвимы при введении цитостатиков [19, 20]. Так, Е.М. van Allen и соавт. при сравнении результатов НХТ обнаружили присутствие гена *ERCC2* (ген эксцизионной репарации нуклеотидов) в подгруппе пациентов с высоким противоопухолевым ответом на терапию цисплатином ($p < 0,001$) [21]. Е.Р. Plimack и соавт. в 2015 г. установили, что наличие изменений по крайней мере в 1 из 3 генов репарации ДНК – *ATM*, *RBI*, *FANCC* – может быть предиктором ответа на НХТ [22]. При сравнении результатов лечения с использованием схем ddMVAC и GP число пациентов, имеющих ответ на терапию, достигало 87 % против 0 % в случае наличия дефекта в этих генах ($p < 0,001$). Следует отметить, что данное исследование не включало ген *ERCC2* в панель секвенирования и при повторном анализе присутствие гена *ERCC2* в 40 % случаев обуславливало изменения в генах репарации ДНК (40 % против 7 %; $p = 0,01$). Однако ни в одном исследовании не проводился анализ корреляции выявленных генетических нарушений с уровнем полного патологического ответа. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения прогностической ценности данного гена.

Параллельно исследованиям значимости генов репарации ДНК, связанных с уровнем ответа на проводимую НХТ, оценка экспрессии матричной РНК на основе целых геномных данных из Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA) показала, что РМП можно группировать по молекулярным подтипам, которые отличны друг от друга по клиническому поведению и ответу на проводимое лечение. Первоначальный интегрированный геномный анализ 131 случая МИРМП обнаружил 302 мутации и выделил 2 основных подтипа рака: люминальный (I, II кластеры) и базальный (III, IV кластеры). Впоследствии был выделен еще один подтип — р53-подобный [23, 24].

Люминальный подтип РМП содержал гены, сходные с высокодифференцированным протоковым раком молочной железы, такие как *FOXA1*, *GATA3* и *PPAR γ* ($p < 0,0001$), и имел схожие морфологические признаки с папиллярной опухолью, частые мутации *FGFR3* ($p = 0,0007$), низкую ассоциацию с опухолью *in situ* [25]. Эти данные дают возможность предположить, что люминальный подтип развивается из немешечно-инвазивного папиллярного РМП, хорошо отвечает на НХТ, поэтому сочетанное использование ICI может быть рассмотрено для максимальной эффективности лекарственной терапии.

Для базального подтипа РМП характерна экспрессия паттернов низкодифференцированных стволовых и мезенхимальных клеток, которые могут иметь признаки плоскоклеточного и/или саркоматоидного варианта опухоли. Как правило, базальные опухоли ассоциированы с короткой опухолевоспецифической выживаемостью и ОВ, характеризуются агрессивным поведением и инвазивным типом роста, сопровождаются высокой частотой отдаленных метастазов при первичной постановке диагноза [24]. По мнению Н.В. Grossman и соавт., W. Choi и соавт., раннее агрессивное лечение базального подтипа РМП с помощью НХТ дает наилучшие шансы на увеличение выживаемости таких пациентов. Потенциальный успех могут иметь модуляторы Т-клеточного иммунитета (т. е. анти-CTLA4-терапия), таргетные препараты для EGFR, NF- κ B, HIF-1 α /VEGF и/или STAT-3 [23, 26].

Отдельно выделяют 3-й подтип РМП, ассоциированный с рефрактерными к проводимой НХТ случаями, — люминально-инфильтрирующий, или р53-подобный, содержащий лимфоцитарные инфильтраты в опухолевом микроокружении и экспрессирующий высокий уровень генов гладких мышц и миофибробластов [23]. В мультицентровом исследовании J.E. Rosenberg и соавт. впервые показали корреляцию объективного ответа с подтипом TCGA на фоне терапии ICI, а также значимость уровня мутационной нагрузки в опухоли как нового биомаркера ответа на проводимое лечение при распространенном РМП (сT4bN1–3, сT1–4N2–3 или сT1–4N1–3M1). В рамках данного исследования

II фазы пациенты получали атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед до прогрессирования заболевания. Экспрессия PD-L1 определялась в инфильтрирующих иммунных клетках (infiltrating immune cell, IC) опухолевого микроокружения по процентному содержанию PD-L1-положительных иммунных клеток: IC0 (<1 %), IC1 (≥ 1 %, но <5 %) и IC2/3 (≥ 5 %). После стратификации пациентов по молекулярным подтипам TCGA экспрессия PD-L1 (≥ 5 %) более выражена при р53-подобном подтипе РМП, а уровень объективного ответа у таких пациентов достигал 34 % ($p = 0,0017$) [3]. Таким образом, еще одним предиктором ответа на терапию ICI может стать определение молекулярного подтипа опухоли.

Введение в клиническую практику ICI позволило улучшить прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Разработка метода лечения опухолей, основанного на применении моноклональных антител — ICI, стала существенным прорывом в противоопухолевой терапии в том числе распространенного уротелиального рака. Одобренные FDA PD-1-/PD-L1-ингибиторы произвели революцию в 1-й линии лечения пациентов, не подходящих для платиносодержащей химиотерапии, и во 2-й линии лечения метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии. Вместе с этим выявление пациентов, склонных к ответу на проводимую терапию ICI, остается главной проблемой иммуноонкологии, а поиск идеальных биомаркеров ответа является труднодостижимым ввиду сложного взаимодействия между иммунной системой и опухолевыми факторами (опухольпрезентирующие клетки, опухолевое микроокружение, периферический кровоток).

С 2016 по 2019 г. одобрено 9 препаратов для лечения распространенного уротелиального рака (рис. 1). Атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб, дурвалумаб и пембролизумаб были одобрены для случаев прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии (прогрессирование на фоне 1-й линии) и в течение 12 мес после НХТ или адъювантной системной химиотерапии. Атезолизумаб и пембролизумаб одобрены в 1-й линии лечения пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, не подходящих для цисплатинсодержащей терапии. Высокая экспрессия PD-L1 определяется как ≥ 10 (combined positive score, CPS) для назначения пембролизумаба или ≥ 5 % для назначения атезолизумаба. Эрдафитиниб, пероральный низкомолекулярный ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), был одобрен для лечения больных с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком и мутациями гена *FGFR3* или *FGFR2*, которые не имели ответа на платиносодержащую (неоадъювантную или адъювантную) химиотерапию. В конце 2019 г. FDA одобрило энфортумаб ведотин (исследование II фазы EV-201) для лечения больных

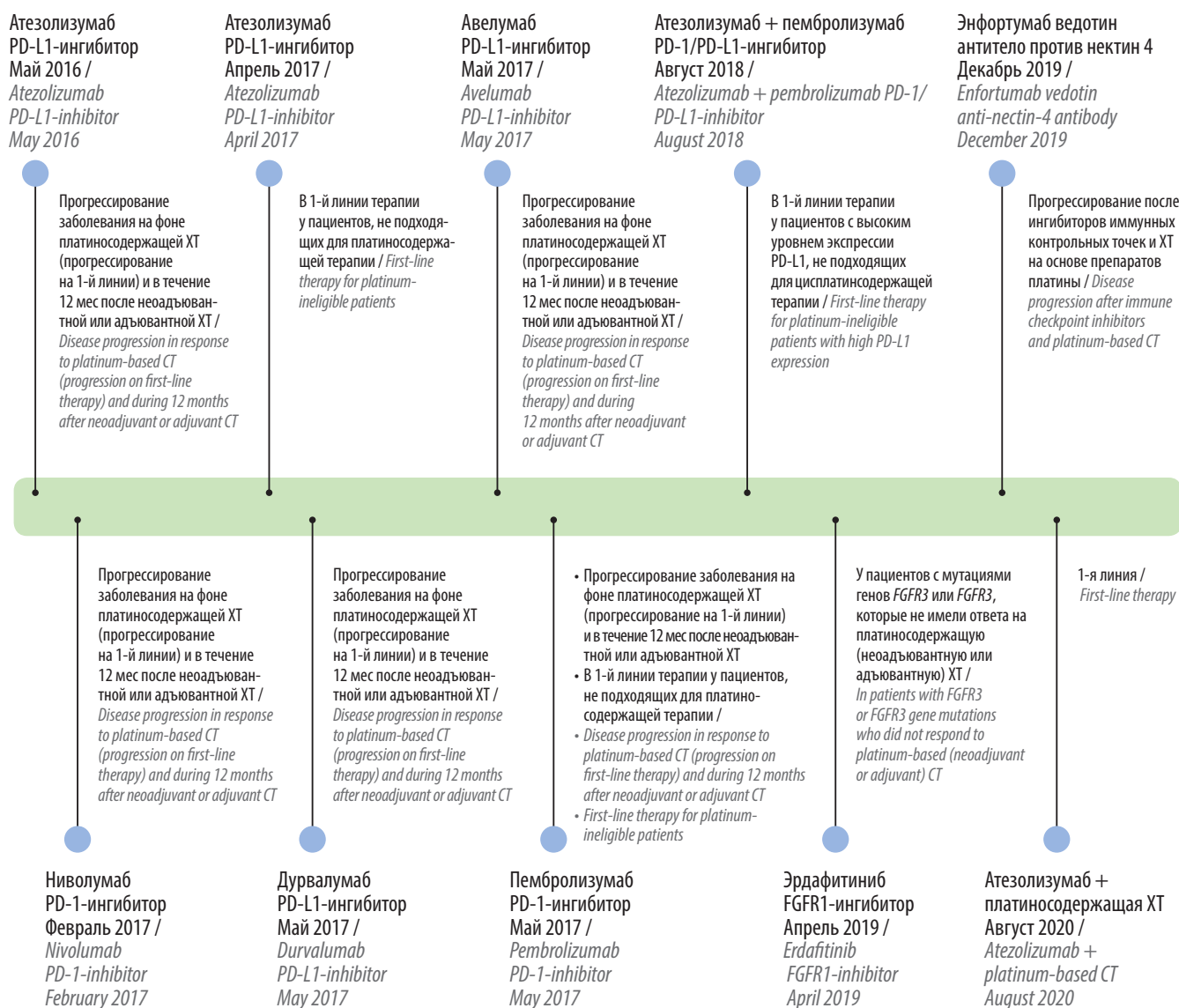


Рис. 1. Схема появления препаратов для иммуно- и таргетной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. ХТ — химиотерапия (адаптировано из [27] с разрешения авторов)

Fig. 1. Emergence of immunotherapy drugs and targeted therapy drugs for muscle-invasive bladder cancer. CT — chemotherapy (adapted from [27] with permission of the authors)

местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ИС и химиотерапию на основе препаратов платины.

Оценка экспрессии белка PD-L1

Информация о мембранном белке PD-1 и его лигандах, играющих важную роль в дифференцировке иммунных клеток, еще 10 лет назад вызывала недоумение среди практикующих врачей, сегодня знания об уровне экспрессии данного белка становятся обязательными при назначении терапии ИС [26]. PD-L1 — один из лигандов белка PD-1, способствующий отрицательной регуляции иммунной системы посредством

предотвращения активации Т-лимфоцитов, снижает клеточную аутоиммунность и повышает аутоотолерантность. При уротелиальном раке от 20 до 30 % образцов опухоли экспрессируют PD-L1, что часто ассоциировано с повышением патологической стадии РМП и смертности от всех причин ввиду того, что высокий уровень экспрессии PD-L1 также может указывать на более агрессивное течение заболевания [27, 28].

В первых исследованиях II и III фазы по лечению распространенного уротелиального рака оценивали конечные точки, связанные с экспрессией PD-L1. Однако типы тестов для определения уровня экспрессии PD-L1 и исходные клинические данные значительно

различались между собой, что подчеркивает трудности использования PD-L1 в качестве изолированного биомаркера. Данные в работах варьировали от сильно выраженной корреляции с уровнем объективного ответа в исследовании MEDI4736 (дурвалумаб) [29] до отсутствия какой-либо связи в исследованиях IMvigor Cohort 2 (атезолизумаб во 2-й линии) [3], KEYNOTE-045 (пембролизумаб) [5] и CheckMate-275 (ниволумаб) [6]. По мнению исследователей, одной из возможных причин этих расхождений является использование различных тест-систем для оценки экспрессии PD-L1 [27].

Первый тест, который используется на практике, основан на определении количества окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженного на 100, и называется combined positive score (CPS). Для данного теста используется закрытый набор для фармакодиагностики PD-L1 IHC 22C3 PharmDx (Dako Inc., Дания). При втором способе оценки PD-L1-положительного статуса опухоли определяется наличие 5 % и более окрашенных иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, с помощью моноклональных антител SP142 (Ventana). По мнению Л.Э. Завалишина и соавт., сравнивших вероятность согласия между 2 тестами в случае отрицательной и положительной экспрессии, рекомендации производителей диагностических тестов проведены в основном для немелкоклеточного рака легкого, для уротелиального рака такие исследования немногочисленны либо проведены на ограниченных выборках. Одновременно не все отечественные патологоанатомические лаборатории имеют в наличии платформы для *in vitro* диагностики PD-L1-статуса опухоли, что усложняет процесс отбора пациентов для иммунотерапии уротелиального рака [30].

Тем не менее по результатам исследований терапия ICI стала стандартом при платинорезистентном уротелиальном раке и в 1-й линии у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, не подходящих для платиносодержащей терапии [31]. По результатам исследования KEYNOTE-057, пембролизумаб был также одобрен для лечения карциномы *in situ*, РМП, рефрактерного к бацилле Кальмета–Герена, а также для пациентов, не подходящих или не желающих подвергнуться радикальной цистэктомии [32]. Однако частота объективного ответа при назначении терапии ICI в среднем колеблется от 20 до 23 %, что указывает на то, что значительная часть пациентов не получают пользы от иммунотерапии в монорежиме [32].

Общепринято, частота ответа на терапию ICI связана с высокой экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани в условиях резистентности к платине, но ответы на проводимое лечение не ограничиваются повышенной экспрессией PD-L1 [32]. Так, в исследованиях II фазы по эффективности пембролизумаба или атезолизумаба у пациентов,

не подходящих для платиносодержащей терапии, было показано наличие объективного ответа на проводимую терапию при любом типе экспрессии PD-L1. Промежуточный анализ исследования III фазы KEYNOTE-361 выявил снижение показателей ОБ при назначении пембролизумаба в монорежиме у пациентов с низкой экспрессией PD-L1 [33]. Однако в исследовании IMvigor130, несмотря на то, что наибольшее влияние на ОБ установлено в подгруппе пациентов с PD-L1 IC2/3, при проведении монотерапии атезолизумабом получены сопоставимые показатели ОБ с группой GP для пациентов с низкой экспрессией PD-L1 IC0/1 [3, 34, 35].

Очевидно, оценка связи экспрессии PD-L1 с клиническими результатами крайне осложняется различиями в использованных тест-системах и методах подсчета экспрессии белка.

При рандомизации пациентов в IMvigor130 на 3 группы (атезолизумаб + GP, атезолизумаб в монорежиме, плацебо + GP) исследователи предполагали незначительное влияние уровня экспрессии PD-L1 на показатели ОБ в группах. Однако при первом промежуточном анализе было отмечено увеличение ОБ в группе монотерапии атезолизумабом, которое связано с повышенной экспрессией (IC2/3) PD-L1 (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,36–0,96; *log-rank* $p = 0,015$) (рис. 2) [34, 35]. В аналогичном исследовании III фазы DANUBE, представленном на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO) в 2020 г., не выявлено улучшений показателей выживаемости при монотерапии дурвалумабом в популяции пациентов с высоким уровнем PD-L1 (60 % пациентов во всех группах имели высокий статус PD-L1) по сравнению с группой больных, получающих только химиотерапию (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,71–1,11; $p = 0,3039$) [36]. Появление подобных отрицательных результатов исследований эффективности ICI при высокой экспрессии PD-L1 требует более продолжительного наблюдения за пациентами, а также демонстрирует ограниченность изолированного применения экспрессии PD-L1 как предиктора ответа на проводимое лечение.

Мутационная нагрузка

Мутационная нагрузка — новый биомаркер чувствительности опухоли к иммунотерапии, обусловленный способностью генома опухоли накапливать соматические мутации, которые образуются со временем и отличаются от зародышевых мутаций ДНК. Высокий уровень мутационной нагрузки предполагает биосинтез большого количества мутантных белков, неоантигенов, которые, в свою очередь, дополнительно активируют иммунную систему и провоцируют противоопухолевый ответ. Уротелиальный рак занимает 3-е место по уровню соматических мутаций после рака легкого и меланомы.

В ретроспективном анализе A.N. Rizvi и соавт. из Мемориального онкологического центра им. Слоуна—

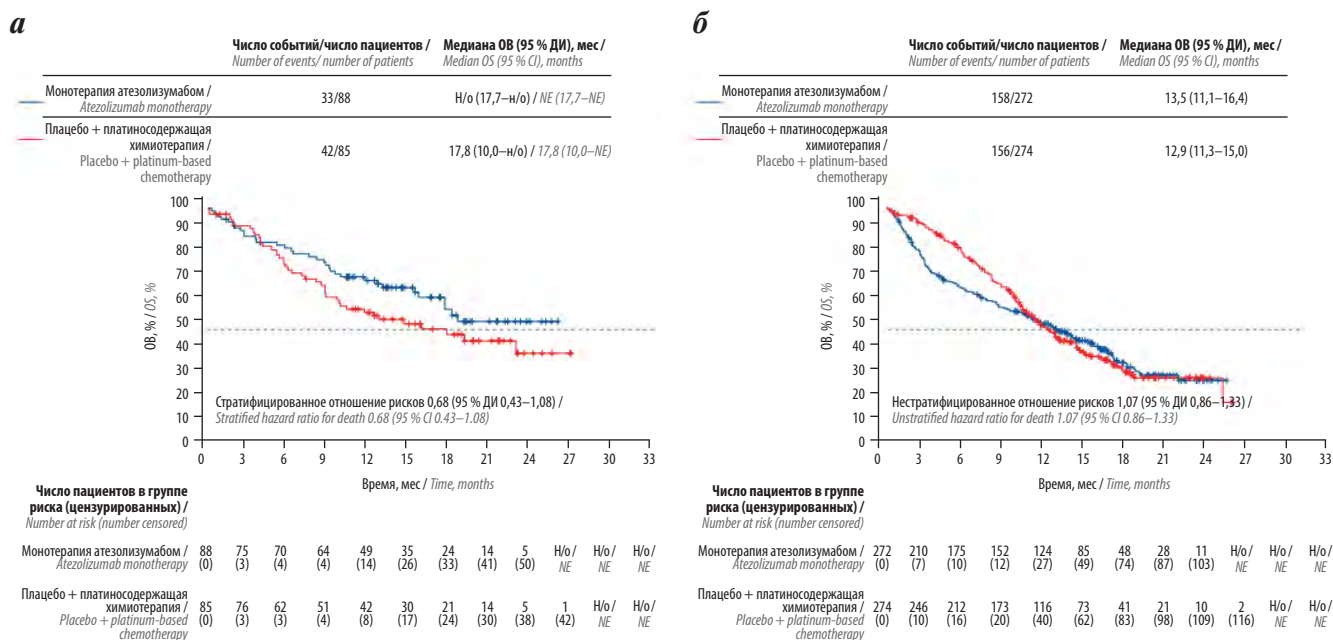


Рис. 2. Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) (группа монотерапии атезолизумабом против группы плацебо + платиносодержащая химиотерапия) в зависимости от экспрессии PD-L1: а – IC0/1; б – IC2/3. Медиана периода последующего наблюдения в отношении выживаемости 11,8 мес (все пациенты). ДИ – доверительный интервал; н/о – не оценено (воспроизведено из [34])

Fig. 2. Interim analysis of overall survival (OS) (atezolizumab group versus placebo + platinum-containing chemotherapy group) depending on PD-L1 expression: а – IC0/1; б – IC2/3. Median follow-up survival equals 11.8 months (all patients). CI – confidence interval; NE – not estimate (reproduced from [34])

Кеттеринга (MSKCC) доказано, что мутационная нагрузка обладает потенциально большим прогностическим значением при определении ответа на терапию ICI по сравнению только с клиническими данными или степенью окрашивания образцов на PD-L1-рецепторы [37]. М. Yarchoan и соавт. выявили значимый коэффициент корреляции ($R = 0,74$; $p < 0,001$) уровня объективного ответа на проводимую терапию с мутационной нагрузкой, объяснив это тем, что до 55 % различий в объективном ответе между типами опухолей обусловлены разным уровнем мутационной нагрузки. Позже этой же группой исследователей была предложена экспериментальная формула линейного расчета для прогнозирования скорости ответа на основе кодирования соматических мутаций [38].

Значимость мутационной нагрузки для уротелиального рака также была изучена в клинических исследованиях IMvigor210, CheckMate-275 и IMvigor130. В исследовании IMvigor210 при анализе 119 образцов опухолей высокий уровень мутационной нагрузки был ассоциирован с более продолжительной ОВ, при этом он не зависел от молекулярного подтипа опухоли или уровня экспрессии PD-L1 [3]. Оценка мутационной нагрузки 139 образцов МИРМП в исследовании CheckMate-275 также выявила значительную корреляцию высокого уровня мутационной нагрузки с более высокой частотой объективного ответа ($p = 0,0006$), выживаемостью без прогрессирования ($p = 0,0001$) и ОВ

($p = 0,003$) при сравнительном анализе с клиническими данными пациентов и PD-L1-статусом опухоли [6]. Обновленные данные по валидации мутационной нагрузки были представлены в 2020 г. в рандомизированном клиническом исследовании IMvigor310 (атезолизумаб в сравнении с химиотерапией) [34, 35].

В 1990-х годах в ряде работ установлено, что результатом появления соматических мутаций в геноме опухолевой ткани становится экспрессия белков, специфичных только для самой опухоли и отсутствующих в нормальных тканях. Эти белки стали называть неоантигенами. Неоантигены провоцируют иммунный ответ против самой опухоли из-за отсутствия толерантности к ним, в результате чего происходит дополнительное привлечение Т-клеток в опухолевое микроокружение. Одной из таких специфичных для РМП является мутационная сигнатура АРОВЕС, которая коррелирует с иммунным ответом за счет повышенной экспрессии неоантигенов и притока в опухолевое микроокружение Т-лимфоцитов CD8⁺ [39].

В исследовании IMvigor130 по оценке эффективности комбинированной схемы лечения (атезолизумаб + GP) ДНК-секвенирование более 1000 образцов опухоли РМП показало, что высокий уровень мутационной нагрузки (>10 мутаций/мегабайт) ассоциирован с наличием мутационной сигнатуры АРОВЕС. У пациентов с распространенным РМП, получивших терапию атезолизумабом в монорежиме или в комбинации

с химиотерапией, сочетание высокого уровня мутационной нагрузки и мутационной сигнатуры АРОВЕС было связано со значимым увеличением ОВ по сравнению с группой плацебо + GP. Так, в группе комбинированного лечения (атезолизумаб + GP) и наличием мутационной сигнатуры АРОВЕС показатель ОВ достиг 23,6 мес против 12,6 мес в группе плацебо + GP (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,26–0,84; $\log\text{-rank } p = 0,08$). Несколько меньшие различия выявлены в пользу монотерапии атезолизумабом при анализе ОВ в зависимости от наличия мутационной сигнатуры АРОВЕС: 15,6 мес против 12,6 мес (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,23–0,78; $\log\text{-rank } p = 0,01$). В то же время, если использовать сочетано определение PD-L1-статуса и мутационной нагрузки, то почти у 15 % пациентов группы монотерапии атезолизумабом ($n = 47$) с PD-L1 более 5 % и высоким уровнем мутационной нагрузки ОВ вовсе не достигнута (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,08–0,63, $\log\text{-rank } p = 0,009$) [34]. В данном исследовании было продемонстрировано применение мутационной нагрузки как предиктивного биомаркера ответа на терапию ICI. Однако перед широким внедрением мутационной нагрузки остается много нерешенных вопросов, касающихся определения ее порогового значения, вариабельности применяемых методов и тестов для оценки уровня мутационной нагрузки опухоли, а также необходимости проспективной оценки категориальных, порядковых или непрерывных переменных.

Микросателлитная нестабильность

В первоначальных исследованиях у пациентов с колоректальным раком предполагался минимальный ответ на анти-PD-1-/PD-L1-терапию. Тем не менее опухоли с установленным высоким уровнем микросателлитной нестабильности имели сочетание с высокой экспрессией PD-1/PD-L1 и демонстрировали продолжительный ответ на терапию ICI. Считается, что генетическая изменчивость опухолей обусловлена мутациями в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, благодаря чему микросателлитную нестабильность стали использовать как еще один биомаркер ответа на проводимую иммунотерапию [40].

Позже многочисленные биологические исследования привели к открытию, что большая часть опухолей с высоким уровнем мутационной нагрузки также имеет признаки микросателлитной нестабильности [41]. В 2016 г. на конгрессе ESMO были представлены результаты анализа секвенирования генома более 40 тыс. образцов опухолей, среди которых до 85 % случаев высокого уровня микросателлитной нестабильности сочетано имели высокий уровень мутационной нагрузки. Такая корреляция привела к тому, что в 2017 г. FDA одобрило препарат пембролизумаб для противоопухолевого лечения не на основании типа опухоли и ее локализации, а для типов опухолей с высоким уровнем

микросателлитной нестабильности или с нарушениями в системе репарации ДНК. Определение показаний препарата было основано на проценте пациентов с полным или частичным уменьшением опухоли (частота общего ответа) и длительности ответа. Среди 149 пациентов, получивших пембролизумаб, у трети больных наблюдался полный или частичный ответ на лечение и у 78 % больных этой группы эффект длился в течение 6 мес и более [42].

Факторы противоопухолевого иммунитета

Выявление детерминанты ответа и резистентности к ICI — основное требование для современных исследований по улучшению результатов лечения распространенного уротелиального рака. Активность Т-клеток может играть важную роль не только для прогнозирования эффективности терапии, но и для понимания механизмов резистентности опухоли. Как уже ранее было отмечено, активность Т-клеток может играть важную роль в прогнозировании эффективности ICI. Так, в работе А.С. Huang и соавт. сообщалось, что у пациентов с меланомой более быстрый клинический ответ на проводимую терапию ICI коррелировал с привлечением Т-клеток CD8⁺ в опухоль через 3 нед от момента начала лечения [43].

В исследовании 2019 г. ABACUS (2 введения атезолизумаба в неоадьювантном режиме перед цистэктомией) продемонстрировано достижение объективного ответа в 31 % случаев, который четко коррелировал с инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами CD8⁺, тогда как экспрессия PD-L1, мутационная нагрузка и дефекты в генах репарации ДНК не были связаны с патологическим ответом [44]. Морфологически ответ на 2 введения атезолизумаба характеризовался полным отсутствием опухолевых клеток и наличием участков некроза, окруженных Т-лимфоцитами CD8⁺. Определяя уровень плотности инфильтрации Т-лимфоцитами CD8⁺ (на мм³ опухолевого ложа), исследователи смогли сопоставить одногодичную выживаемость без прогрессирования для PD-L1 и CD8⁺: 75 (53–87) % против 85 (67–94) %.

В крупном исследовании II фазы IMvigor210 по эффективности атезолизумаба у пациентов с распространенным уротелиальным раком, в том числе после прогрессирования на фоне терапии предыдущих линий, отмечено, что ответ на лечение (полный или частичный) был значимо более связан с фенотипом Т-клеток CD8⁺, чем с мутационной нагрузкой: полный регресс против стабилизации ($p = 0,0668$), полный регресс против частичного регресса опухоли ($p = 0,0003$) [3]. Отсутствие ответа было связано с мутацией фактора передачи сигналов — трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в фибробластах, что способствовало, наоборот, миграции Т-клеток CD8⁺ из паренхимы опухоли в перитуморальную строму, богатую фибробластами и коллагеном. Используя мышиную модель, которая воспроизводит этот фенотип опухоли,

исследователи обнаружили, что введение блокирующего TGF- β -антитела вместе с анти-PD-L1 снижает передачу сигналов TGF- β в стромальных клетках, способствует проникновению Т-клеток в центр опухоли и в конечном итоге стимулирует сильный противоопухолевый иммунитет и регресс опухоли [45]. Аналогичные результаты удалось установить в исследовании IMvigor130, в котором наличие мутации TGF- β также было связано с ухудшением показателей ОВ при монотерапии атезолизумабом и мутация TGF- β еще раз продемонстрировала себя как предиктор иммунорезистентности опухоли: ОВ в группе монотерапии атезолизумабом (и мутация TGF- β) составила 7,7 мес, в группе атезолизумаба + GP — 14,3 мес, в группе плацебо + GP — 13,1 мес (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,24–2,99; $p = 0,018$). Таким образом, подтверждается гипотеза, что комбинированное использование биомаркеров может помочь предсказать, какие пациенты с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком получают больший эффект от проводимой терапии ICI [34].

В целом IMvigor130 стало первым крупным исследованием, демонстрирующим перспективное направление по персонификации медицины и подбору ICI в зависимости от выявленного типа нескольких предиктивных биомаркеров. Комбинация подходов ICI и платиносодержащей химиотерапии в исследовании IMvigor130 (атезолизумаб + GP) продемонстрировала значимо лучшие результаты комбинированной терапии по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с уротелиальным раком ($p = 0,007$) [34].

Добавление атезолизумаба к платиносодержащей химиотерапии ассоциировано со значительным увеличением выживаемости без прогрессирования, ОВ и почти вдвое (13 % vs 7 %) большей частотой полных ответов на фоне приемлемого профиля токсичности [35]. По мнению отечественного эксперта в онкоурологии Б.Я. Алексеева, эффективность и безопасность комбинированной иммунохимиотерапии с препаратом атезолизумаба (IMvigor130) уже сейчас могут оказать значимое влияние не только на существующую практику лечения пациентов с местно-распространенным

и метастатическим уротелиальным раком, но и на переход к комплексному анализу предиктивных факторов ответа на проводимую терапию.

Заключение

Ежегодное появление с 2016 г. новых исследований по оценке эффективности иммунотерапии для уротелиального рака — рак мочевого пузыря или рак верхних мочевыводящих путей — спровоцировало спрос на идентификацию биомаркеров ответа на проводимую терапию. Для работы клинициста уже сегодня выделяют 5 типов биомаркеров:

- диагностические, определяющие наличие злокачественного образования;
- прогностические, выделяющие клинические характеристики пациентов, которые предопределяют продолжительность выживаемости;
- предиктивные, позволяющие выделять подгруппу среди пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от проводимого лечения;
- фармакодинамические, отслеживающие реакцию опухоли на лечение;
- суррогатные, которые служат промежуточной точкой при оценке продолжительности выживаемости.

Появление иммунотерапии подчеркнуло важность предиктивных биомаркеров при выборе оптимального лечения для каждого пациента.

Сегодня потенциальными предиктивными биомаркерами, которые связаны с ответом на проводимую иммунотерапию, можно считать экспрессию PD-L1, инфильтрацию Т-лимфоцитами CD8⁺, нарушения в генах репарации ДНК, опухолевую мутационную нагрузку, а также появление сигнатур экспрессии иммунных и стромальных генов. При изолированном использовании биомаркеров наиболее часто предпочтение отдается определению уровня экспрессии PD-L1. Однако замечена тенденция последних исследований по комбинированному анализу биомаркеров, которая выражается в оценке структуры иммунограммы опухоли и может иметь потенциальное значение для выбора иммунотерапии и персонификации лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Petros F.G. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of upper-tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1794–8. DOI: 10.21037/tau.2019.11.22.
3. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
4. Powles T., Eder J.P., Fine G.D. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904.
5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
6. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate-275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.

7. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
8. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):51–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.
9. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
10. Vuky J., Balar A.V., Castellano D. et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2658–66. DOI: 10.1200/JCO.19.01213.
11. Yagoda A., Watson R.C., Gonzalez-Vitale J.C. et al. Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 1976;60(7):917–23.
12. Moore M.J., Winquist E.W., Murray N. et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2876–81. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2876.
13. Choueiri T.K., Jacobus S., Bellmunt J. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1889–94. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4785.
14. Scher H.I., Yagoda A., Herr H.W. et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139(3):470–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42495-5.
15. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
16. Sternberg C.N. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role? *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 4):273–9. DOI: 10.1093/annonc/mdf670.
17. Splinter T.A., Scher H.I., Denis L. et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer – Genitourinary Group. *J Urol* 1992;147(3):606–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37318-4.
18. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006.
19. Bouwman P., Jonkers J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nat Rev Cancer* 2012;12(9):587–98. DOI: 10.1038/nrc3342.
20. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401–5. DOI: 10.1007/s10549-014-3100-x.
21. Van Allen E.M., Mouw K.W., Kim P. et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4(10):1140–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623.
22. Plimack E.R., Dunbrack R.L., Brennan T.A. et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68(6):959–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.009.
23. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
24. Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):404–23. DOI: 10.3322/caac.21631.
25. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
26. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859–66. DOI: 10.1056/NEJMoa022148.
27. Aggen D.H., Drake C.G. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):94. DOI: 10.1186/s40425-017-0299-1.
28. Faraj S.F., Munari E., Guner G. et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma. *Urology* 2015;85(3):703.e1–6. DOI: 10.1016/j.urology.2014.10.020.
29. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
30. Завалишина Л.Э., Повилайте П.Е., Раскин Г.А. и др. Оценка экспрессии PD-L1 у пациентов с уротелиальным раком, имеющих противопоказания к назначению препаратов платины. Злокачественные опухоли 2019;9(1):10–5. [Zavalishina L.E., Povilyte P.E., Raskin G.A. et al. Evaluation of PD-L1 expression in patients with urothelial cancer who have contraindications to the administration of platinum preparations. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2019;9(1):10–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-10-15.
31. Andreatos N., Iyer G., Grivas P. Emerging biomarkers in urothelial carcinoma: Challenges and opportunities. *Cancer Treat Res Commun* 2020;25:100179. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100179.
32. Balar A.V., Kulkarni G.S., Uchio E.M. et al. KEYNOTE-057: phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG). *J Clin Oncol* 2019;37. DOI: 10.1200/jco.2019.37.7_suppl.350.
33. Powles T., Loriot Y., Gschwend J.E. et al. KEYNOTE-361: phase 3 trial of pembrolizumab ± chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *Eur Urol* 2018;17(2):e1147–8.
34. Galsky M.D., Ariba J.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
35. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новые возможности терапии распространен

- ного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией. Онкоурология 2020;16(2):104–17. [Aleksiev B.Ya., Shevchuk I.M. New treatment options for advanced urothelial cancer: a combination of atezolizumab with chemotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):104–17. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-104-117.
36. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab *versus* chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6.
37. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 2015;348(6230):124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
38. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. N Engl J Med 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444.
39. Rodriguez-Vida A., Lerner S.P., Bellmunt J. The Cancer Genome Atlas project in bladder cancer. Cancer Treat Res 2018;175:259–71. DOI: 10.1007/978-3-319-93339-9_12.
40. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2018;26(2):e15–21. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000575.
41. Frampton G.M., Fabrizio D.A., Chalmers Z.R. et al. Assessment and comparison of tumor mutational burden and microsatellite instability status in >40,000 cancer genomes. Ann Oncol 2016;27:15–42. DOI: 10.1093/annonc/mdw363.01.
42. Pembrolizumab package insert. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf. Accessed 15 Jan 2018.
43. Huang A.C., Orlowski R.J., Xu X. et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. Nat Med 2019;25(3):454–61. DOI: 10.1038/s41591-019-0357-y.
44. Powles T., Kockx M., Rodriguez-Vida A. et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med 2019;25(11):1706–14. DOI: 10.1038/s41591-019-0628-7.
45. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D. et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature 2018;554(7693):544–8. DOI: 10.1038/nature25501.

Вклад авторов

А.К. Носов: сбор, анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
Н.Ф. Кротов: разработка концепции работы;
М.В. Беркут: разработка концепции, написание текста работы.

Authors' contributions

A.K. Nosov: collection, analysis and interpretation of clinical researches for a literature review;
N.F. Krotov: contribution to work concepts;
M.V. Berkut: contribution to work concepts, writing the text.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
Н.Ф. Кротов / N.F. Krotov: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>
М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.01.2021. Принята к публикации: 02.03.2021.

Article submitted: 26.01.2021. Accepted for publication: 02.03.2021.

Карциносаркома предстательной железы: клинический случай

**В.В. Протошак, И.А. Соловьев, В.С. Чирский, М.В. Васильченко, Л.М. Синельников, М.В. Паронников,
Е.Г. Карпушенко, А.А. Ерохина, С.А. Алентьев, М.В. Лазуткин**

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

Контакты: Владимир Владимирович Протошак protoshakurology@mail.ru

Карциносаркома — крайне редкая высокоагрессивная злокачественная опухоль. У части пациентов с карциносаркомой уровень простатического специфического антигена может находиться в пределах нормальных значений, что делает пальцевое ректальное исследование единственным методом ранней диагностики этой патологии. В настоящей статье представлен клинический случай диагностики и лечения карциносаркомы предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, карциносаркома, саркоматоид, опухоль, рак

Для цитирования: Протошак В.В., Соловьев И.А., Чирский В.С. и др. Карциносаркома предстательной железы: клинический случай. Онкоурология 2021;17(1):178–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-178-184.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-178-184



Carcinosarcoma of the prostate: a clinical case

**V.V. Protoshchak, I.A. Solov'ev, V.S. Chirskiy, M.V. Vasilchenko, L.M. Sinelnikov, M.V. Paronnikov, E.G. Karpushchenko,
A.A. Erokhina, S.A. Alentiev, M.V. Lazutkin**

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

Carcinosarcoma is an exceedingly rare and highly aggressive malignant tumor. Some patients with carcinosarcoma have normal levels of prostate specific antigen; therefore, digital rectal examination is the only method of early diagnosis in them. In this article, we report a case of prostate carcinosarcoma and describe its diagnosis and treatment.

Key words: prostate, carcinosarcoma, sarcomatoid, tumor, cancer

For citation: Protoshchak V.V., Solov'ev I.A., Chirskiy V.S. et al. Carcinosarcoma of the prostate: a clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):178–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-178-184.

Введение

Карциносаркома — крайне редкая высокоагрессивная злокачественная опухоль, имеющая в своем составе эпителиальный (карциноматозный) и мезенхимальный (саркоматозный) компоненты, сочетающиеся в разных пропорциях [1]. Встречаемость карциносаркомы среди всех новообразований предстательной железы составляет 0,1–0,2 % [2, 3]. Первый случай карциносаркомы предстательной железы у 59-летнего светлокотого американца был описан в 1967 г. W. Hamlin и P. Lund [4]. Такие понятия, как саркоматоид, метастатическая карцинома, веретенноклеточная карцинома и злокачественная смешанная мезодермальная опухоль, являются синонимами карциносаркомы и имеют единый код Международной классификации онкологических заболеваний — 8572/3.

В зарубежной литературе описано порядка 130 случаев карциносаркомы предстательной железы, в отечественной — ни одного. Средний возраст больных составлял около 70 лет. Следует отметить, что в большинстве описанных наблюдений пациенты изначально получали лучевую и/или гормональную терапию по поводу диагностированной аденокарциномы предстательной железы, а уже в последующем у них была верифицирована карциносаркома. Примерно у 25 % пациентов были выявлены метастазы с наиболее частой локализацией в печени и легких. Медиана опухолевоспецифической выживаемости с местнораспространенным процессом составляет 9 мес, с метастатическим поражением — 7,1 мес [5]. Ввиду малого числа наблюдений стандартов и рекомендаций по диагностике, лечению и наблюдению пациентов

с карциносаркомой предстательной железы на сегодняшний день нет.

Клинический случай

Пациент Ш., 67 лет, в марте 2019 г. обратился в клинику урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с жалобами на вялую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное (до 2 раз) ночное мочеиспускание. Симптомы беспокоили в течение последних 7 лет. За этот период пациент за медицинской помощью не обращался, лечения не получал. Число баллов по Международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы составило 18 (из них 10 — обструктивные и 8 — ирритативные), качество жизни — 4 балла. При обследовании: живот мягкий, безболезненный, поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное, несколько затрудненное, вялой струей. При ректальном обследовании обнаружено, что предстательная железа выражено увеличена, плотнотканной консистенции, безболезненна, без очаговых изменений, срединная бороздка сглажена, основание железы пальцем не обводится, слизистая оболочка прямой кишки над железой смещается. Уровень простатического специфического антигена (ПСА) составляет 3,03 нг/мл. Максимальная скорость мочеиспускания — 11,3 мл/с, средняя — 4,8 мл/с, объем остаточной мочи — 120 мл.

По данным ультразвукового обследования чашечно-лоханочные системы обеих почек не расширены, объем мочевого пузыря — 250 см³, объем предстательной железы — 200 см³, в основном за счет объемного (125 см³) жидкостного образования. В связи с этим выполнена

магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением, по результатам которой установлен диагноз: кистозное образование предстательной железы (рис. 1, а).

В целях определения генеза заболевания, снижения объема предстательной железы и, как следствие, устранения инфравезикальной обструкции в апреле 2019 г. пациенту была выполнена перинеотомия со вскрытием и дренированием кистозного образования предстательной железы. Получено около 100 мл серозно-геморрагического содержимого с детритом. При цитологическом исследовании в аспирированном отделяемом обнаружены признаки атипии.

Через месяц больному повторно была выполнена МРТ органов малого таза с контрастным усилением, по данным которой вновь определялось кистозное образование предстательной железы с таким же объемом, как и перед его дренированием (рис. 1, б). Для уточнения диагноза принято решение о проведении трансректальной биопсии предстательной железы. Получено 19 биоптатов, в которых при гистологическом исследовании выявлены веретенообразные клетки с выраженным полиморфизмом. С учетом недостаточности информации для установления диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование. Маркеры CK-20, CK-5, LCA-CD45, PAP-PSAP, PSA и S100 имели отрицательную экспрессию, Vim и SMA — положительную, что позволило поставить диагноз: миосаркома предстательной железы, код Международной классификации онкологических заболеваний 8900/3 (рис. 2).

Для исключения метастатического поражения в июне 2019 г. пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой,

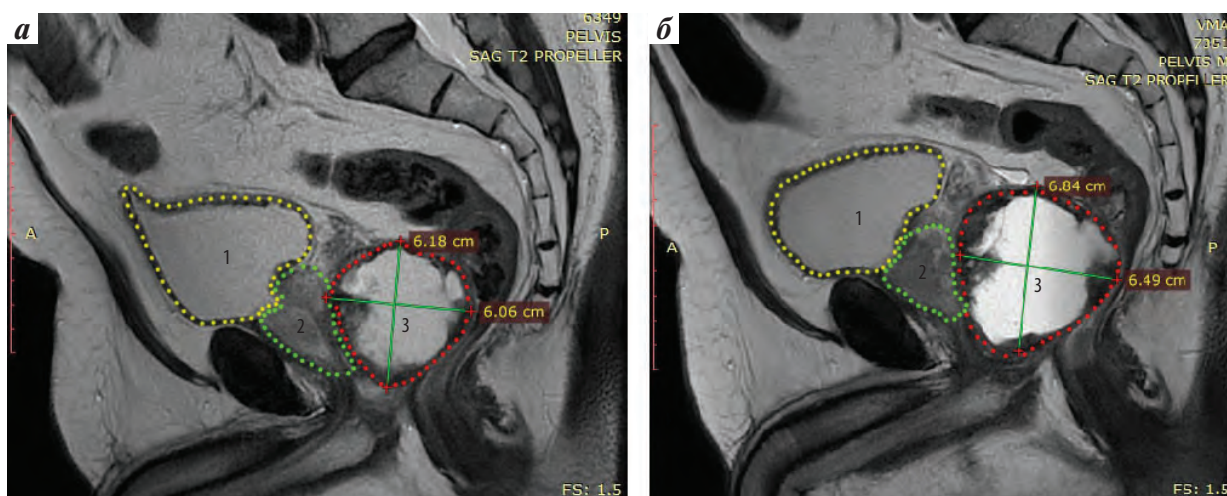


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением (T2-взвешенное изображение): а — до оперативного лечения (размер образования 61 × 60 × 63 мм); б — через месяц после вскрытия и дренирования образования (размер образования 68 × 64 × 60 мм) (1 — мочевой пузырь; 2 — предстательная железа; 3 — образование предстательной железы)

Fig. 1. Contrast-enhanced T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis: а — preoperative image (tumor size 61 × 60 × 63 mm); б — one month after opening and draining the tumor (tumor size 68 × 64 × 60 mm) (1 — bladder; 2 — prostate gland; 3 — prostate tumor)

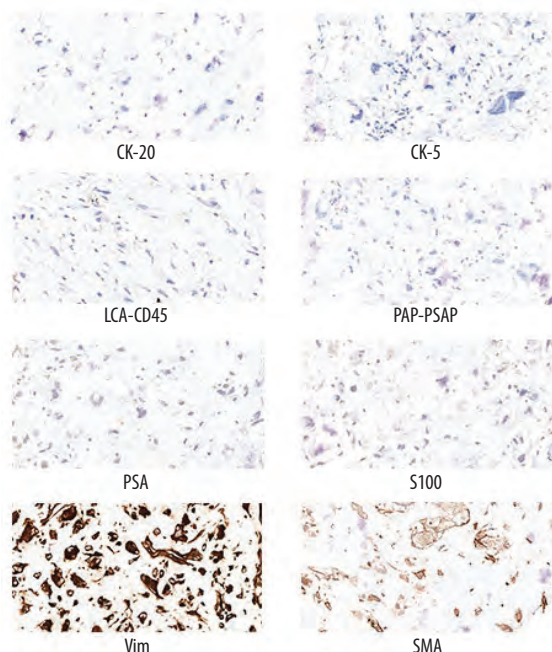


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование ($\times 400$). Отрицательная экспрессия CK-20, CK-5, LCA-CD45, PAP-PSAP, PSA и S100. Положительная экспрессия Vim и SMA

Fig. 2. Immunohistochemical examination ($\times 400$). No expression of CK-20, CK-5, LCA-CD45, PAP-PSAP, PSA, and S100. Expression of Vim and SMA

по результатам которой отмечено локальное накопление радиофармацевтического препарата в предстательной железе, отдаленных метастазов не выявлено. В июле 2019 г. пациенту выполнена операция — супрелеваторная эвисцерация органов малого таза: низкая обструктивная резекция прямой кишки, цистпростатэктомия; аорто-подвздошно-тазовая лимфодиссекция; уретероколостомия (рис. 3).

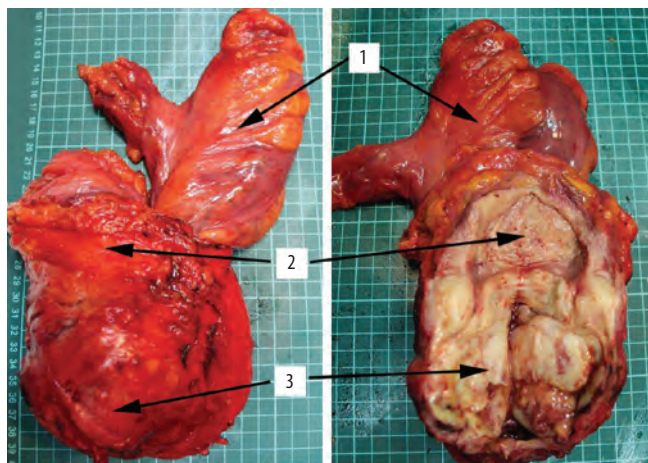


Рис. 3. Макропрепарат: 1 — прямая кишка; 2 — мочевой пузырь; 3 — предстательная железа

Fig. 3. Gross specimen: 1 — rectum; 2 — bladder; 3 — prostate

В ходе гистологического исследования удаленного препарата помимо злокачественного мезенхимального компонента в структуре ткани предстательной железы выявлен и эпителиальный компонент, построенный по типу ацинарной аденокарциномы с суммой баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5), соотношение мезенхимального компонента к эпителиальному составило 4:1 (рис. 4). Определялись прорастание капсулы предстательной железы с фокусами роста в жировой клетчатке и врастание в стенку мочевого пузыря с поражением 2 лимфатических узлов правой и левой запирающей ямки. Края резекции органокомплекса, включающего уретру, прямую кишку и мочеточники, без признаков опухолевого роста. Совокупность данных обследования позволила установить диагноз: карциносаркома предстательной железы pT4N1 (16/2) M0 R0. Послеоперационный период протекал без особенностей, уретеросигмостома функционировала удовлетворительно, признаков восходящего пиелонефрита не выявлено.

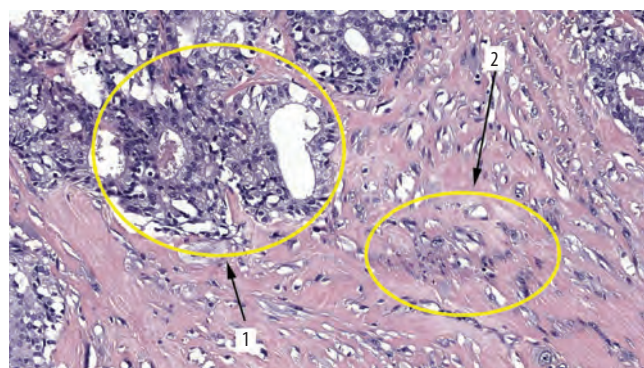


Рис. 4. Гистологический препарат карциносаркомы предстательной железы: 1 — эпителиальный компонент, сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5); 2 — мезенхимальный компонент (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 4. Histological section of prostate carcinosarcoma: 1 — epithelial component; total Gleason score 9 (4 + 5); 2 — mesenchymal component (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

Через 3 мес после операции уровень ПСА составил 3,3 нг/мл (до операции — 3,03 нг/мл). Для поиска источника биохимического рецидива пациенту были выполнены МРТ органов малого таза и ПЭТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, по данным которых местного рецидива и отдаленных метастазов не выявлено. В целях дальнейшего диагностического поиска выполнена ПЭТ с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). По ее данным верифицированы очаги патологического накопления фармакологического препарата в правой лопатке размером 25 × 15 мм, в IV левом ребре — 5 × 5 мм, в левой подвздошной кости — 33 × 24 мм и в мягких тканях по ходу левых общих подвздошных сосудов — 33 × 17 мм (рис. 5).

Ориентируясь на рекомендации по лечению метастатического рака предстательной железы пациенту начата андроген-депривационная терапия антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (дегареликс 240 мг)

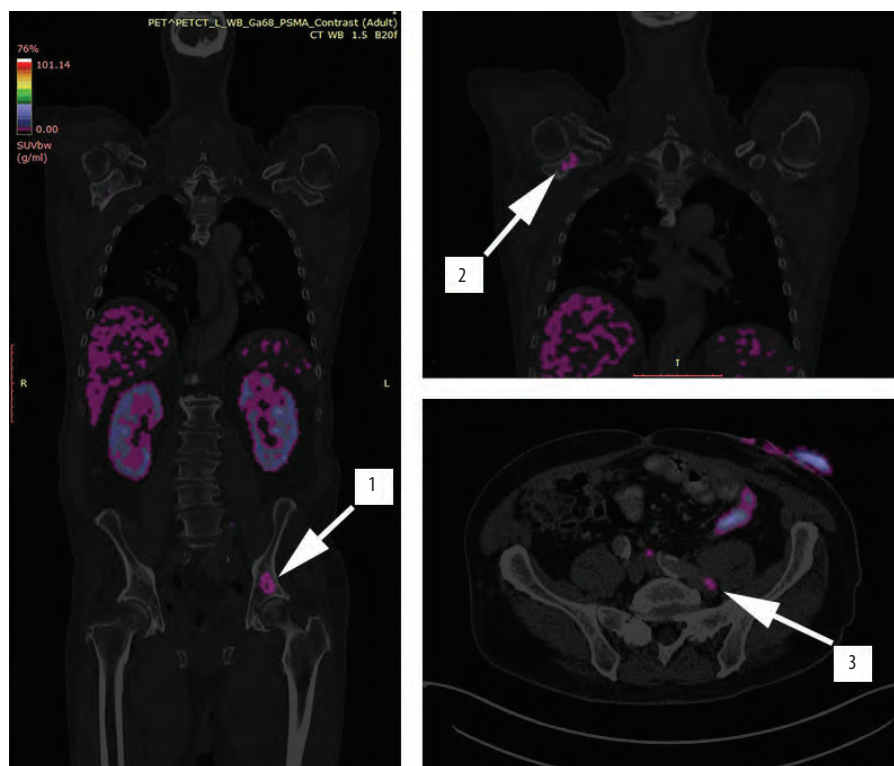


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография всего тела с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном: 1 — очаг в левой подвздошной кости; 2 — очаг в правой лопатке; 3 — поражение лимфатических узлов по ходу левых общих подвздошных сосудов

Fig. 5. ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen positron emission tomography scan of the whole body: 1 — lesion in the left ilium; 2 — lesion in the right scapula; 3 — lesion in the lymph nodes along the left common iliac vessels

с ингибитором резорбции костной ткани (золедроновая кислота 5 мг). Через 1 мес лечения уровень ПСА снизился до 1,05 нг/мл. На сегодняшний день уровень ПСА не превышает 0,9 нг/мл.

В настоящее время (май 2020 г.) период наблюдения составляет 10 мес. Состояние пациента удовлетворительное, гипотрофии, анемии, гипопропротеинемии и нарушения азотовыделительной функции почек нет. Пациент продолжает лечение в поликлинике по месту жительства.

Обсуждение

Первично выявленная карциносаркома предстательной железы крайне редкая патология. В работе М.С. Markowski и соавт. из госпиталя Johns Hopkins приведен самый большой опыт ($n = 70$) обследования и лечения пациентов с диагнозом карциносаркомы предстательной железы [5]. Следует отметить, что у 78 % больных первоначально был установлен диагноз аденокарциномы предстательной железы, по поводу которого они получали гормональную/химио- или лучевую терапию. В ходе прогрессирования заболевания и выполнения повторных биопсий были выявлены злокачественные мезенхимальные клетки. Период времени до диагностирования карциносаркомы составил от 9 мес до 20 лет.

Пациентам проводили хирургическое лечение в виде цистпростатэктомии в комбинации с адъювантной дистанционной лучевой, химио- и/или гормональной терапией. У лиц с метастатическим поражением очаги чаще всего локализовались в головном мозге, костях скелета, легких и забрюшинных лимфатических узлах. Таким больным проводили терапию доцетакселом или комбинацией карбоплатина и этопозида. У большей части ответа на лечение не наблюдалось или он был лишь частичным. Медиана общей выживаемости во всех группах составила 10,6 мес. Опыта использования антиандрогенов 2-го поколения (энзалутамид) и ингибиторов фермента 17α -гидроксилазы/C17,20-лиазы (абиратерон) у этих пациентов не было.

Патогенетические пути формирования карциносаркомы не известны. Существует 5 теорий ее образования: 1) развитие мезенхимального и эпителиального компонентов из различных участков предстательной железы; 2) формирование обоих компонентов рака из одних стволовых клеток; 3) трансформация мезенхимального компонента в эпителиальный; 4) превращение эпителиального компонента в мезенхимальный; 5) формирование смешанной опухоли за счет воздействия лучевой и/или гормональной терапии [6].

У нашего пациента, как и в большинстве описанных в литературе клинических случаях первичной карциномы, единственным проявлением заболевания были жалобы на обструктивный характер мочеиспускания, обусловленный наличием объемного кистозного образования в предстательной железе — патогномичный симптом.

В представленном случае, в отличие от других опубликованных примеров, изначально на основании иммуногистохимического исследования биоптатов предстательной железы больному установили диагноз миосаркомы предстательной железы. Вероятнее всего, на тот момент злокачественных ацинарных клеток в предстательной железе не было, либо их количество было минимальным, либо они не попали в биопсийный материал. Это же может и объяснять нормальный уровень ПСА (<4,0 нг/мл) на этапе диагностики.

Патологически высокий послеоперационный уровень ПСА (3,3 нг/мл), а также обнаруженный в удаленном препарате низкодифференцированный ацинарный компонент (сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5)) свидетельствуют о высокой агрессивности опухоли. Это может говорить о быстром прогрессировании заболевания и в то же время не исключает наличие неподтвержденных метастазов до операции.

Примечательно, что МРТ органов малого таза и ПЭТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой оказались не информативны в поиске очага биохимического рецидива. В свою очередь, ПЭТ с ^{68}Ga -ПСМА

в нашем случае дала возможность установить локализацию метастазов. Возможно, использование этого метода до операции позволило бы иметь большую информацию о распространенности злокачественного процесса и могло бы повлиять на тактику лечения. Примеров применения ПЭТ с ^{68}Ga -ПСМА у пациентов с карциномой предстательной железы в литературе мы не встречали.

Поскольку на сегодняшний день какие-либо рекомендации по лечению этой патологии отсутствуют, мы можем лишь предположить положительное влияние андроген-депривационной терапии на основании снижения уровня ПСА. Тем не менее с учетом данных литературы в перспективе нам видится необходимость в расширении проводимого лечения, вид которого будет зависеть от контрольных рентгенологических данных и желания пациента.

Заключение

Карциносаркома предстательной железы является редкой высокоагрессивной опухолью, резистентной ко всем видам лечения, с крайне плохим прогнозом опухолевоспецифической выживаемости. У части пациентов с карциномой, несмотря на патологически большой объем предстательной железы, в отличие от аденокарциномы, уровень ПСА может находиться в пределах нормальных значений, что делает пальцевое ректальное исследование единственным методом ранней диагностики этой патологии [7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Humphrey P.A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 2012;60(1):59–74. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x.
- Somarelli J.A., Boss M.K., Epstein J.I. et al. Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol Histopathol* 2015;30(6):673–87. DOI: 10.14670/HH-30.673.
- Dundore P.A., Cheville J.C., Nascimento A.G. et al. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 1995;76(6):1035–42. DOI: 10.1002/1097-0142(19950915)76:6<1035::aid-cnrcr2820760618>3.0.co;2-8.
- Hamlin W.B., Lund P.K. Carcinosarcoma of the prostate: a case report. *J Urol* 1967;97(3):518–22. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)63071-4.
- Markowski M.C., Eisenberger M.A., Zahurak M. et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: retrospective review of a case series from the Johns Hopkins Hospital. *Urology* 2015;86(3):539–43. DOI: 10.1016/j.urology.2015.06.011.
- Lauwers G.Y., Schevchuk M., Armenakas N., Reuter V.E. Carcinosarcoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993;17(4):342–9. DOI: 10.1097/0000478-199304000-00004.
- Протошак В.В., Андреев Е.А., Карпушенко Е.Г. и др. Рак предстательной железы и обоняние собак: возможности неинвазивной диагностики. *Урология* 2019;5:22–6. [Protoshchak V.V., Andreev E.A., Karpushchenko E.G. et al. Prostate cancer and dogs' sense of smell: opportunities of noninvasive diagnostics. *Urologiya = Urologia* 2019;5:22–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.5.22-26.

Вклад авторов

В.В. Протошак: разработка концепции и дизайна исследования;
И.А. Соловьев, В.С. Чирский: написание и редактирование статьи;
М.В. Васильченко, Л.М. Синельников: сбор и обработка материала;
М.В. Паронников, С.А. Алентьев, М.В. Лазуткин: редактирование статьи;
Е.Г. Карпушенко: написание статьи;
А.А. Ерохина: обработка данных.

Authors' contributions

V.V. Protoshchak: developed the study concept and design;
I.A. Solov'ev, V.S. Chirskiy: article writing, article editing;
M.V. Vasilchenko, L.M. Sinelnikov: performed data collection and processing;
M.V. Paronnikov, S.A. Alentiev, M.V. Lazutkin: article editing;
E.G. Karpushchenko: article writing;
A.A. Erokhina: performed data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>
В.С. Чирский / V.S. Chirskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8336-1981>
Е.Г. Карпушенко / E.G. Karpushchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7464-5926>
А.А. Ерохина / A.A. Erokhina: <https://orcid.org/0000-0001-7343-5089>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.06.2020. **Принята к публикации:** 21.01.2021.

Article submitted: 02.06.2020. **Accepted for publication:** 21.01.2021.

Мы начинаем новую рубрику

Дорогие читатели!

Редакция журнала предлагает рубрику, посвященную именам великих ученых, которые сыграли огромную роль в открытии новых явлений в медицине, биологии, физике и др. Эти открытия были оценены человечеством и удостоены Нобелевской премии. Благодаря новым сведениям, полученным в результате этих научных трудов, стало возможным излечить ряд тяжелых заболеваний, продлить жизнь больных, улучшить ее качество, а также облегчить страдания их близких.

Обсуждая повседневные проблемы, мы называем имена тех, кто внес неоценимый вклад в развитие науки. Эти имена порой звучат как что-то обычное и даже забытое, и мы не задумываемся о роли этих личностей. При этом с ними связана наша медицинская деятельность. Около столетия нас разделяет от замечательных открытий, которые сделали для мира эти великие люди. Их судьбы непростые и не были похожи одна на другую. Их объединила жажда открытий, познания нового, неизвестного. Можно или нужно искать связь времен, событий? Ход истории не имеет разрывов, и мы лишь можем констатировать те перемены в фактах и свершениях. Читатель может поинтересоваться, почему такая тема, такой заголовок. Все, о чем будет идти повествование, связано с нашей специальностью, и плоды стараний великих ученых нами используются повседневно. Жажда открытий, борьба за истину у некоторых из них привели к неизлечимым заболеваниям и смерти. Такова суровая диалектика жизни. Открытия, которые сделали эти ученые, используются нашим поколением в настоящее время и дарят жизнь миллионам людей на планете. Награды и признания человечества не сразу доходили до ученых, и порой не все доживали до этой высокой оценки.

We are starting a new section

Dear readers!

The Editorial board offers you a new section devoted to great scientists who have contributed to most prominent discoveries in medicine, biology, physics, etc. These discoveries were highly appreciated by people and awarded the Nobel Prize. Findings of these scientists have made it possible to cure a number of serious diseases, increase survival of patients, improve their quality of life, and ease the suffering of patients and their relatives.

Discussing our everyday problems, we mention the names of those who have made an immense contribution to science. Their names often sound like something ordinary and even forgotten, so that we do not think about the role of these people. However, our medical practice is connected with them. Approximately a century separates us from the remarkable discoveries made by these outstanding people. Their lives were difficult and different, but all of them strove for new knowledge and discoveries. Is it possible or necessary to search for the connection between times and events? The history has no gaps, and we can only state those changes in facts and achievements. The reader might wonder why we have chosen such a topic and a title. Everything in this new section will be related to our specialty. The results of great scientists are used by us in our everyday life. In some of these people, the thirst for discovery and the struggle for truth caused severe diseases resulted in their death. This is the cruelty of our life. Nevertheless, the achievements made by these eminent researchers are currently used by our generation and save millions of human lives. The awards and recognition of mankind did not immediately reach scientists, and sometimes not everyone lived up to this high assessment.

Чарльз Брентон Хаггинс. Фрэнсис Пейтон Роус

О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Статья посвящена двум лауреатам Нобелевской премии Чарльзу Брентону Хаггинсу и Фрэнсису Пейтону Роусу.

Исследования Чарльза Хаггинса по раку предстательной железы изменили отношение ученых к пониманию развития всех злокачественных клеток и впервые дали надежду на перспективу лечения запущенных форм рака. Доктор Хаггинс был пионером в понимании физиологии и биохимии мужской мочеполовой системы и смог распространить свои открытия из этой области на многие другие. В 1966 г. доктор Хаггинс получил Нобелевскую премию за исследование взаимосвязи гормонов и рака предстательной железы.

Фрэнсис Пейтон Роус обнаружил, что саркомы у кур могут передаваться птицами того же инбредного поголовья путем не только прививки опухолевых клеток, но и введения субмикроскопического агента, извлекаемого из них. Это открытие дало начало вирусной теории причинности рака. Он смог доказать, что некоторые «спонтанные» куриные опухоли, по-видимому, — классические новообразования, которые на самом деле запускаются и управляются вирусами, определяющими также их формы. В 1966 г. Пейтон Роус был награжден Нобелевской премией.

Ключевые слова: Нобелевская премия, онкоурология, рак предстательной железы, Чарльз Брентон Хаггинс, Фрэнсис Пейтон Роус

Для цитирования: Карякин О.Б. Чарльз Брентон Хаггинс. Фрэнсис Пейтон Роус. Онкоурология 2021;17(1):185–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-185-188.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-185-188



Charles Brenton Huggins. Francis Peyton Rous

O.B. Karyakin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

The article is dedicated to two Nobel laureates Charles Brenton Huggins and Francis Peyton Rous.

Charles Huggins research on prostate cancer has changed the attitude of scientists to understanding the development of all malignant cells and for the first time gave hope for the prospect of treating advanced forms of cancer. Dr. Huggins' was a pioneer in the understanding of the physiology and biochemistry of the male urinary tract and was able to extend his discoveries from this area to many other areas. In 1966, Dr. Huggins received the Nobel Prize for his research on the relationship between hormones and prostate cancer.

Francis Peyton Rous discovered that sarcomas in chickens can be transmitted by birds of the same inbred population not only by inoculating tumor cells, but also by injecting a submicroscopic agent extracted from them. This discovery gave rise to the viral theory of cancer causality. He was able to prove that some "spontaneous" chicken tumors, apparently classic neoplasms, are actually triggered and controlled by viruses that also determine their shape.

In 1966, Dr. Huggins received the Nobel Prize (with virologist Peyton Rous) for his research on the relationship between hormones and prostate cancer. The Nobel Committee cited his fundamental discoveries concerning the hormonal dependence of normal and neoplastic cells in experimental animals and their immediate practical application for the treatment of human prostate and breast cancer. In 1966, Peyton Rous was awarded the Nobel Prize.

Key words: Nobel Prize, oncology, prostate cancer, Charles Brenton Huggins, Francis Peyton Rous

For citation: Karyakin O.B. Charles Brenton Huggins. Francis Peyton Rous. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):185–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-185-188.

Поскольку онкоурологические заболевания на сегодняшний день остаются актуальной проблемой, первое повествование посвящено наиболее значимой теме — раку предстательной железы.

Чарльз Брентон Хаггинс родился 22 сентября 1901 г. в Галифаксе (Новая Шотландия) в семье фармацевта

Чарльза Эдварда Хаггинса и его жены Бесси Марии Спенсер.

Чарльз Хаггинс имел множество почетных степеней различных университетов и академий. Исследования доктора Хаггинса по раку предстательной железы навсегда изменили отношение ученых к пониманию



Чарльз Брентон Хаггинс
Charles Brenton Huggins

поведения всех злокачественных клеток и впервые дали надежду на перспективу лечения запущенных форм рака. Чарльз Хаггинс доказал, что опухолевые клетки не являются автономными и самосохраняющимися, как считалось ранее, а зависят от химических сигналов, таких как гормоны, и что лишение клеток этих сигналов может улучшить состояние пациентов с распространенными метастазами. В те годы доктор Хаггинс дал огромный стимул для проведения исследований в области лекарственной терапии рака. Он также основал знаменитую лабораторию Бена Мэя по исследованию рака в Чикагском университете. Обучал и вдохновлял многих ученых-медиков. Стал ведущим урологом своего времени, привнеся новый уровень научного любопытства и исследования в хирургическую специальность. Доктор Хаггинс был пионером в понимании физиологии и биохимии мужской мочеполовой системы и смог распространить свои открытия из этой области на многие другие.

В 1966 г. доктор Хаггинс получил Нобелевскую премию (совместно с вирусологом Пейтоном Роусом) за исследование взаимосвязи гормонов и рака предстательной железы. Нобелевский комитет охарактеризовал его работу как «фундаментальные открытия, касающиеся гормональной зависимости нормальных и неопластических клеток у экспериментальных животных и их немедленного практического применения для лечения рака предстательной железы и молочной железы человека». Комитет также отметил, что результаты его работы «уже подарили много лет активной жизни пациентам с прогрессирующим раком во всем цивилизованном мире — пациентам, которым не подходили другие формы терапии».

Доктор Хаггинс вместе со своими учениками Кларенсом В. Ходжесом и Уильямом Уоллесом Скоттом опубликовал в 1941 г. 3 работы, в которых была продемонстрирована взаимосвязь между эндокринной системой и нормальным функционированием предстательной железы. Они также показали, что блокирование мужских гормонов, которые участвуют в функции предстательной железы, путем удаления яичек или введения эстрогенов, нейтрализующих мужские гормоны, может вызвать регрессию опухолей предстательной железы. Регресс и последующее облегчение боли часто были впечатляющими и происходили в течение нескольких дней, а иногда даже часов после лечения. Среди 21 пациента доктора Хаггинса 4 больных, получивших гормональную терапию, прожили после лечения более 12 лет, и у большинства было отмечено значительное облегчение боли. «Человечество глубоко благодарно Чарльзу Хаггинсу, — писал в 1965 г. Пол Талалай, доктор медицины, директор отдела фармакологии и экспериментальной терапии университета Джона Хопкинса (и бывший ученик доктора Хаггинса). — Поскольку рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, трудно переоценить те неисчислимы преимущества и облегчение страданий, которые принесло лечение многим пожилым людям». Результаты открытия Чарльза Хаггинса использовались также далеко за пределами области лечения рака предстательной железы. Доктор Талалай добавил: «Это ознаменовало эру рациональной химиотерапии рака. Эстрогены были первыми агентами, которые губительно воздействовали на рак предстательной железы. Впервые луч надежды появился в терапии карциноматоза, поскольку было продемонстрировано, что пациенты с распространенными метастазами могут быть излечены путем регуляции внутренней среды хозяина».

Несмотря на свою научную известность, доктор Хаггинс избегал крупных административных обязанностей. «Открытие — это для одного ума, возможно, в компании с несколькими студентами, — настаивал он, увещевая своих коллег, — не пишите книг, не учите сотни студентов. Открытие — это наше дело. Делайте чертовски хорошие открытия». «Исследования, — говорил он, — всегда были для меня не только работой, но и удовольствием. Ничто не сравнится с трепетом открытия». Так, спустя 20 лет после этого события доктор Хаггинс вспоминал день, когда он понял, что «мы научились лечить прогрессирующий рак предстательной железы». «Я был взволнован и счастлив, — вспоминал он. — В тот вечер я шел домой пешком одну милю, и мне пришлось присесть два или три раза, так сильно колотилось мое сердце. Я подумал, что это принесет пользу человечеству навсегда... Через тысячу лет люди будут относиться ко мне так же».

Он смог передать этот трепет своим студентам, многие из которых заняли руководящие посты в области хирургии, урологии, биохимии, фармакологии, эндокринологии, онкологических исследований и патологии в институтах по всей стране. «Воздействие Чарльза Хаггинса — это мутационное событие, — сказал один из них. — Мало из тех, кто попал под печать его влияния, не открыл в себе непризнанных и интеллектуальных возможностей, не обрел более глубокого осознания своих научных обязанностей и способностей».

Доктор Хаггинс женился в 1927 г. на медсестре Мичиганского университета Маргарет Уэллман. Она стала соавтором его дальнейших исследований и редактором его научных статей. Они жили в Гайд-парке, чикагском районе, который окружает университет.

Лауреат Нобелевской премии, доктор медицинских наук, заслуженный профессор хирургии им. Уильяма Б. Огдена в Медицинском центре Чикагского университета Чарльз Брентон Хаггинс скончался в своем доме в Гайд-парке 12 января 1997 г. Последнему из восьми преподавателей медицинского факультета, оставшемуся в живых, доктору Хаггинсу было 95 лет. Табличка в его кабинете, висевшая над письменным столом, гласила: «Открытие — наше дело». Его жена умерла в 1983 г. У них было двое детей — Чарльз Эдвард Хаггинс, который умер в 1989 г., и Эмили Хаггинс Файн, которая живет в Сан-Франциско. У доктора Хаггинса оставались 7 внуков и 8 правнуков [1].

Фрэнсис Пейтон Роус родился в Балтиморе (США) 5 октября 1879 г. Его отец, по происхождению англичанин, женился во время поездки в Техас и, вернувшись домой, стал экспортером зерна в Европе. Он рано умер, оставив жену с тремя маленькими детьми и скудными средствами к существованию.

Пейтон Роус окончил медицинский институт в 1905 г. и стал интерном в больнице. Решив, что не может быть «настоящим врачом», он обратился к медицинским исследованиям, для этого стал преподавателем патологии в Мичиганском университете за нищенскую зарплату. Вскоре Роус выиграл грант, это позволило ему узнать о лимфоцитах достаточно много и опубликовать работу в журнале экспериментальной медицины под редакцией директора института Саймона Флекснера. Через несколько месяцев Флекснер попросил Роуса возглавить лабораторию по исследованию рака. Вскоре Пейтон Роус смог доказать, что некоторые «спонтанные» куриные опухоли, по-видимому, — классические новообразования, которые на самом деле запускаются и управляются вирусами, определяющими также их формы. Эти открытия привели Роуса к тому, что он потратил несколько лет, пытаясь получить аналогичные агенты от мышинного рака. Однако, потерпев неудачу, он перестал работать с опухолями, обратившись в 1915 г. к изучению других проблем физиологической патологии.



Фрэнсис Пейтон Роус
Francis Peyton Rous

Доктор Ричард Шоуп, близкий друг Роуса по институту, попросил его поработать с вирусом, который Шоуп открыл и обнаружил, что он ответственен за гигантские бородавки, часто появляющиеся на коже диких кроликов на юго-западе США. Роус не смог устоять перед этим вызовом и с тех пор работал с проблемами не только бородавок, которые оказались доброкачественными опухолями, но и новообразований. Роус получил образование в Университете Джона Хопкинса и Мичиганском университете.

В 1909 г. он поступил в Рокфеллеровский институт медицинских исследований (сейчас Рокфеллеровский университет) в Нью-Йорке и работал там на протяжении всей своей карьеры.

В 1911 г. Роус обнаружил, что саркомы у кур могут передаваться птицами того же инбредного поголовья путем не только прививки опухолевых клеток, но и введения субмикроскопического агента, извлекаемого из них. Это открытие дало начало вирусной теории причинности рака. Несмотря на то что его исследования были высмеяны в то время, результаты последующих экспериментов, его диссертации подтвердили это. Пейтон Роус получил запоздалое признание в 1966 г., когда был награжден (вместе с Чарльзом Б. Хаггинсом) Нобелевской премией.

Помимо исследований рака Роус занимался исследованиями физиологии печени и желчного пузыря, а также разработкой методов сохранения крови, которые позволили создать первые банки крови. В 1920 г. он стал членом Рокфеллеровского института, в 1945 г. в возрасте 65 лет — его почетным членом, но продолжал работать в лаборатории до самой смерти. Доктор Пейтон Роус умер 16 февраля 1970 года [1].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963–1970, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1972. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1966/rous/biographical>.

ORCID автора / ORCID of author

О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.01.2021. Принята к публикации: 09.03.2021.

Article submitted: 28.01.2021. Accepted for publication: 09.03.2021.

Константину Михайловичу Фигурину – 70 лет

1 января 2021 г. исполнилось 70 лет выдающемуся хирургу и ученому, доктору медицинских наук, профессору Константину Михайловичу Фигурину.

Вся профессиональная деятельность Константина Михайловича после окончания 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова тесно связана с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где он начал свой путь клиническим ординатором и в настоящее время продолжает работать ведущим научным сотрудником онкологического отделения хирургических методов лечения №4.

Основной сферой профессионального интереса Константина Михайловича является онкоурология. Начало его хирургической и научной работы пришлось на период бурного развития этого интереснейшего раздела современной онкологии, и сложно переоценить тот вклад, который К.М. Фигурин внес в разработку и внедрение новых подходов к лечению опухолей мочеполовой системы, прежде всего рака почки, герминогенных опухолей яичка и рака мочевого пузыря.



В 1979 г. Константин Михайлович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Хирургическое лечение больных с забрюшинными метастазами опухолей яичка». Следующим результатом его большой и скрупулезной научно-практической работы стала блестящая защита в 1993 г. диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря».

В дальнейшем Константин Михайлович продолжил работу по изучению тактических подходов

при опухолях мочеполовой системы, возглавив группу по лечению уротелиального рака отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Результаты исследований, проведенных под его руководством, были представлены на многочисленных отечественных и международных конгрессах и симпозиумах. В 2006 г. К.М. Фигурину присвоено звание профессора по специальности «онкология». Под его руководством защищено 7 кандидатских диссертаций. За долгие годы плодотворного труда он вылечил сотни больных и опубликовал более 200 печатных работ.

Константин Михайлович ведет большую педагогическую работу в рамках образовательных мероприятий нескольких российских профессиональных сообществ. Его лекции всегда насыщены самой современной информацией, интересны и неизменно привлекают большое число слушателей.

Высокий профессионализм, трудоспособность и ответственность сочетаются в Константине Михайловиче с добротой, отзывчивостью и умением быть искренне расположенным к людям.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов искренне поздравляют Константина Михайловича, коллегу, друга, учителя, с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессионального долголетия и успехов!