ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 19
№ 1

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2023

Повторная робот-ассистированная резекция почки по поводу рецидива

Сочетанная лучевая терапия и гормональная терапия у больных раком предстательной железы

МикроРНК и прогноз течения уротелиального рака

XVIII КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Москва, 28–29 сентября 2023 г.

Благодарность основателю и первому главному редактору журнала

На протяжении 18 лет бессменным главным редактором журнала «Онкоурология» являлся Борис Павлович Матвеев. Он стоял у истоков журнала, был инициатором его создания. Становление и развитие этого издания неразрывно связано с именем Б.П. Матвеева.

Борис Павлович родился 7 сентября 1934 г. в селе Вадинск Пензенской области. Его мать Антонина Федоровна Матвеева (Муравьева), работала учительницей в средней школе, отец, Павел Васильевич, служил инспектором Госстраха. В семье Борис Павлович был младшим из 5 братьев. На выбор его жизненного пути оказал большое влияние и всегда был для него примером старший брат, Александр Павлович – военный врач, подполковник медицинской службы, служивший во время Великой Отечественной войны, дошедший до Берлина и неоднократно оперировавший под обстрелом.

В 1951 г. Борис Павлович поступил в Курский медицинский институт, после окончания которого в 1957 г. был направлен в Тульскую область, где работал хирургом Плавской районной больницы, а затем после прохождения специализации 2 года проработал урологом в Щекинской городской больнице. С 1960 по 1962 г. проходил клиническую ординатуру в урологической клинике Первого Московского медицинского института, возглавляемую тогда профессором И.М. Эпштейном. С 1962 г. направлен в должности уролога в абдоминальное отделение Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина под руководством профессора В.И. Янишевского и д.м.н. Е.Б. Маринбаха.

В 1967 г. Борис Павлович защитил кандидатскую, в 1977 г. – докторскую диссертацию на тему «Клиника, диагностика и лечение распространенного рака почки». Через 3 года Б.П. Матвеев возглавил впервые созданное им отделение онкоурологии Онкологического научного центра. С этого момента его жизнь и деятельность посвящены становлению и развитию онкологической урологии в нашей стране.

Научные интересы Бориса Павловича распространились на весь спектр выбранной специальности. В клинике урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под его руководством были разработаны и внедрены в клиническую практику мультидисциплинарные протоколы лечения распространенного рака яичка, полового члена, органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря, распространенного рака почки и предстательной железы. Борис Павлович руководил онкоурологическим отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина на протяжении четверти века.

Профессор Б.П. Матвеев является одним из основателей отечественной онкоурологии как самостоятельной дисциплины. По его инициативе и при его активном участии было создано Российское общество онкоурологов (РООУ), вышел ежеквартальный научно-практический журнал «Онкоурология», изданы первые клинические рекомендации для урологов, отвечающие всем требованиям доказательной медицины, впервые выпущено руководство «Клиническая онкоурология».

Борис Павлович Матвеев – автор более 250 научных работ, 9 монографий, целого ряда справочных изданий и монотематических сборников. Под его руководством было защищено 28 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Бориса Павловича можно по праву назвать отцом онкоурологической службы в нашей стране: в его клинике проходили обучение десятки врачей, ординаторов и аспирантов, многие из которых возглавили урологические центры в различных регионах России и странах СНГ. В 1994 г. Б.П. Матвееву присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации. В 2000 г. был избран почетным членом-корреспондентом Германского общества урологов. Он является активным членом национальных и зарубежных профессиональных ассоциаций, включая Российское общество урологов, Европейскую и Американскую урологические ассоциации, почетным президентом РООУ.

Журнал «Онкоурология» стал международным признанным научным изданием, с 2016 г. индексируется в международных наукометрических базах Scopus, Web of Science Core Collection и ESCI.

Борис Павлович – талантливый и жизнерадостный, никогда не останавливающийся на достигнутом врач и ученый с неугасающим интересом к науке. Высокий профессионализм и трудоспособность сочетаются в нем с добротой и отзывчивостью, умением сострадать и сопереживать.

Редакция журнала «Онкоурология», Российское общество онкоурологов, коллеги, ученики и друзья из России и многих стран ближнего и дальнего зарубежья выражают признательность Борису Павловичу Матвееву за его вклад в развитие онкоурологической специальности в нашей стране и странах зарубежья.

С этого, первого номера 2023 г. журнал возглавляет заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России по науке, доктор медицинских наук, профессор Алексеев Борис Яковлевич.

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

ROOU
Российское общество онкоурологов
www.roou.ru

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.

1
ТОМ 19
'23

ОСНОВАН В 2005 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 присылать в электронно-редакционную систему
https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**

Координатор **А.А. Киричек**
akirdoctor@gmail.com
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.В. Степанова**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

Онкоурология. 2023.
Том 19. № 1. 1–184

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

www.oncourology.abvpress.ru

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.

ROOU
Russian Association of Oncological Urology
www.roou.ru

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. 19 '23

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 electronic editorial system
https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index

Managing Editor **N.V. Zhukova**

Coordinating Editor **A.A. Kirichek**
akirdoctor@gmail.com
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.V. Stepanova**

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

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

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

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

Cancer urology. 2023.
Vol. 19. No 1. 1–184

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

www. oncourology.abvpress.ru

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Рак предстательной железы

Опухоли яичка

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ОБЗОРЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

РЕЗОЛЮЦИЯ

CLINICAL NOTE

UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

REVIEWS

EPIDEMIOLOGY OF UROLOGICAL ONCOLOGICAL DISEASES

TOPICAL PROBLEM

RESOLUTION

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 2023 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широкораду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. Н.А. Горбань, 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 2023 г.

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

To the Reviewers: Letter of Appreciation

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

In 2023, the journal's pool of external reviewers consists of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskiy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor A.V. Zyryanov; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); V.A. Biryukov, PhD; N.A. Gorban, 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 2023.

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

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24

Роль ожирения у больных почечно-клеточным раком

И.Б. Кравцов, В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, С.В. Фастовец, И.В. Хорошевская

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

Контакты: Игорь Борисович Кравцов *ibkravtsov@rncrr.ru*

Почечно-клеточный рак занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. Наряду с курением и наследственными синдромами, связанными с мутациями в гене Von Hippel–Lindau (VHL), ожирение является одним из основополагающих факторов риска развития почечно-клеточного рака. Появляющиеся данные указывают на причинно-следственную связь ожирения с возникновением почечно-клеточного рака. В крупном исследовании в рамках проекта «Метаболический синдром и рак» были собраны клинические данные о кровяном давлении, индексе массы тела, уровнях глюкозы крови, холестерина и триглицеридов у 560 388 человек. Отдельно взятые высокие уровни глюкозы и триглицеридов, а также высокие индекс массы тела и артериальное давление коррелировали с повышенным риском развития почечно-клеточного рака у мужчин, в то время как только индекс массы тела имел значимую корреляцию у женщин.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, ожирение

Для цитирования: Кравцов И.Б., Солодкий В.А., Павлов А.Ю. и др. Роль ожирения у больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2023;19(1):17–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24

The role of obesity in patients with renal cell carcinoma

I.B. Kravtsov, V.A. Solodky, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, S.V. Fastovets, I.V. Khoroshevskaya

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

Contacts: Igor Borisovich Kravtsov *ibkravtsov@rncrr.ru*

Renal cell carcinoma is one of the most common malignant neoplasms of the genitourinary system. Along with smoking and hereditary syndromes associated with mutations in the Von Hippel–Lindau (VHL) gene, obesity is one of the main risk factors for the development of renal cell carcinoma. Emerging data indicate a causal relationship between obesity and development of renal cell carcinoma. In a large study within the framework of the Metabolic Syndrome and Cancer project, clinical data on blood pressure, body mass index, blood glucose, cholesterol and triglycerides were collected in 560,388 people. Individually, high glucose and triglyceride levels, as well as high body mass index and blood pressure, correlated with an increased risk of renal cell carcinoma in men, while only body mass index had a significant correlation in women.

Keywords: kidney cancer, renal cell carcinoma, obesity

For citation: Kravtsov I.B., Solodky V.A., Pavlov A.Yu. et al. The role of obesity in patients with renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований мочеполовой системы с высокой летальностью [1]. Ежегодно в мире на его долю приходится примерно 4 % всех новых случаев рака [2]. В структуре заболеваемости преобладают пациенты мужского пола в возрасте от 60 до 70 лет. В течение последних десятилетий был проанализирован большой объем данных о влиянии ожирения/индекса массы тела (ИМТ) на возникновение ПКР, в результате чего выявлена связь с точки зрения канцерогенеза. Таким образом, ожирение стало одним из установленных и модифицируемых факторов риска развития ПКР как у мужчин, так и у женщин [3, 4]. Следует обратить внимание на то, что взаимосвязь между ожирением и ПКР до конца не изучена для всех стадий заболевания и результаты исследования противоречивы [5, 6].

Взаимосвязь ожирения и почечно-клеточного рака

В настоящее время самым эффективным лечением локализованного и местно-распространенного ПКР является хирургический метод. Однако известно, что примерно у 30 % пациентов, перенесших резекцию почки или радикальную нефрэктомию, в течении жизни развиваются отдаленные метастазы. Также важно отметить, что у 15 % пациентов с ПКР выявляется наличие метастатического поражения уже при первичном установлении диагноза.

Выбор наилучшего терапевтического подхода к терапии ПКР является основополагающим для того, чтобы исключить токсическое воздействие препаратов на организм и улучшить результаты лечения. В последние годы были разработаны несколько препаратов, которые существенно улучшили прогноз больных ПКР. Их основными точками приложения являются эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF – бевацизумаб) и его рецептор (VEGFR – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб и тивозаниб), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR – темсиролимус и эверолимус), ингибиторы контрольных точек программируемой клеточной гибели (PD-1 – ниволумаб и пембролизумаб) и его лиганд (PD-L1 – атезолизумаб), цитотоксический антиген Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4 – ипилимумаб). Несмотря на значительные успехи в понимании молекулярных основ канцерогенеза ПКР и распространения метастазов, выбор терапевтической последовательности для каждого пациента по-прежнему основывается на клинических соображениях.

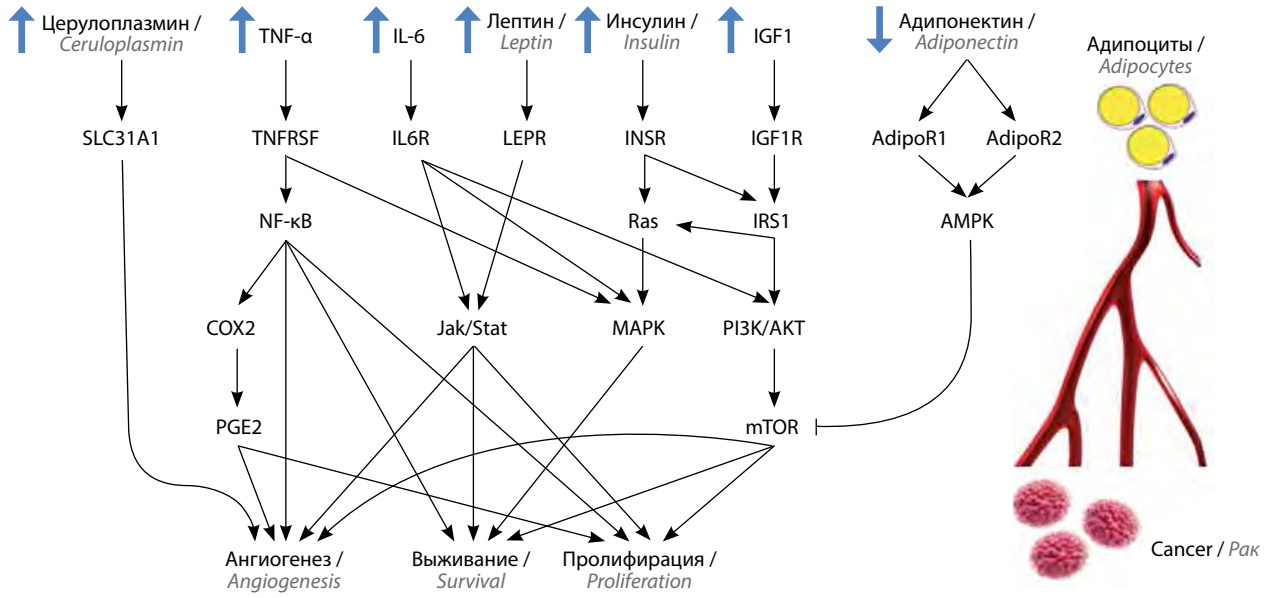
Наряду с курением и наследственными синдромами, связанными с мутациями в гене Von Hippel–Lindau (VHL), ожирение является одним из основополагающих факторов риска развития ПКР. Ожирение – заболевание, определяемое как ИМТ, превышающий 30 кг/м^2, и характеризующееся ростом белой жировой ткани [7]. Несмотря на то что ИМТ легко рассчитать, этот показатель не позволяет оценить характер распределения жировой массы. Так, у лиц с хорошо развитой мускулатурой или с преимущественно подкожным распределением жира ИМТ может быть таким же, как и у лиц с интраабдоминальным (висцеральным) ожирением. Высокое значение ИМТ при висцеральном ожирении ассоциировано с гораздо более высоким риском метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Альтернативные показатели, точнее характеризующие избыток висцерального жира, включают окружность талии и соотношение окружностей талии и бедер: >102 см и >0,9 у мужчин; >88 см и >0,8 у женщин соответственно. Показано, что для корректной классификации ожирения при хронической болезни почек критерий окружности талии превосходит критерий ИМТ. Эпидемиологически известно, что существует тесная связь ожирения с некоторыми соматическими заболеваниями, к которым относятся непереносимость глюкозы вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. В области профилактики рака ожирение является 2-й по распространенности причиной канцерогенеза после курения [7]. Известно, что расширение висцерального кровотока, которое вызывает абдоминальное ожирение, также тесно связано с ростом раковых клеток [8]. Считают, что к 2025 г. заболеваемость ожирением в мире достигнет 21 % у женщин. Поэтому взаимосвязь между раком и ожирением является чрезвычайно важной проблемой здравоохранения.

В недавно опубликованной обзорной статье, посвященной роли ожирения в развитии рака мочеполовой системы с особым акцентом на уротелиальный рак и рак предстательной железы, подчеркнуты интригующие, но противоречивые данные о связи ожирения с опухолевым ответом на терапию и выживаемостью [9].

Белая жировая ткань – сложная клеточная система, содержащая в дополнение к адипоцитам множество клеток, таких как жировые стромальные клетки, которые питают эндотелий и генерируют предшественников адипоцитов [9], а также широкий спектр врожденных и адаптивных иммунных клеток, к которым относятся Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и тучные клетки. Эти типы клеток совместно вырабатывают активные вещества, участвующие в регуляции сигнальных путей, ведущих к канцерогенезу.

Биологическая связь рака с ожирением полностью не изучена, хотя множество молекулярных механизмов было широко исследовано и постулировано относительно влияния биомаркеров, обусловленных ожирением, на риск развития рака и его прогрессирование. Были задействованы возможные биологические механизмы, такие как адипокины (лептин, адипонектин), инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF), хроническое воспаление и половые стероиды, а также различные молекулы (церулоплазмин, фактор некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкин 6 (IL-6), желудочный ингибиторный полипептид (GIP), С-пептид, пептид YY, панкреатический полипептид и ингибитор активатора плазминогена 1). Эти молекулы, связанные с адипоцитами, вступают в прямой контакт с раковыми клетками через кровообращение, где они индуцируют несколько клеточных путей, в результате чего происходят стимуляция ангиогенеза, выживание и пролиферация раковых клеток (см. рисунок) [9].

Пути показывают влияние адипоцитов на развитие рака. Вещества, высвобождаемые из адипоцитов, диффундируют через кровоток и достигают раковых клеток, где они активируют различные клеточные пути, приводящие к клеточной пролиферации, выживаемости и ангиогенезу.



Пути влияния адипоцитов на развитие рака [9] (объяснение в тексте). SLC31A1 – высокоаффинный белок поглощения меди 1; TNF-α – фактор некроза опухоли α; TNFRSF – суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли; IL-6 – интерлейкин 6; IL6R – субъединица рецептора интерлейкина 6; INSR – рецептор инсулина; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF1R – инсулиноподобный рецептор фактора роста 1; IRS1 – субстрат рецептора инсулина 1; AdipoR1 и AdipoR2 – рецептор адипонектина белок 1 и 2; AMPK – АМФ-активированная протеинкиназа

Ways of influence of adipocytes on the development of cancer [9] (explanation in the text). SLC31A1 – high affinity copper uptake protein 1; TNF-α – tumor necrosis factor α; TNFRSF – tumor necrosis factor receptor superfamily; IL-6 –interleukin-6; IL6R – interleukin-6 receptor subunit; INSR – insulin receptor; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IGF1 – insulin-like growth factor 1; IGF1R – insulin-like growth factor receptor 1; IRS1 – insulin receptor substrate 1; AdipoR1 and AdipoR2 – adiponectin receptor proteins 1 and 2; AMPK – AMP-activated protein kinase

Состояние, известное как инсулинорезистентность, действительно существует у пациентов с ожирением и связано с высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и инсулина в крови. Рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) и рецепторы инсулина (INSR) через взаимодействие с субстратом рецептора инсулина 1 (IRS1), путями PI3K/AKT, mTOR/cyclin D1, mTOR/HIF1A/VEGF и Ras индуцируют клеточную пролиферацию/ангиогенез и блокируют апоптоз [10, 11].

Кроме того, у пациентов с ожирением отмечается высокий уровень гормона лептина, который взаимодействует со своим рецептором (LEPR), стимулируя пролиферацию и выживаемость раковых клеток, а также вовлекая пути MAPK, Jak/Stat и PI3K/AKT. Адипонектин, в свою очередь, через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 оказывает антимоторное действие, тем самым ингибируя процесс ангиогенеза [12]. Также у пациентов с ожирением наблюдается высокий уровень церулоплазмин-индуцированного жировой тканью вещества, которое взаимодействует с его рецептором SLC31A1, продуцирующим VEGF и, следовательно, стимулирующим ангиогенез рака [13]. Провоспалительные цитокины, в частности TNF-α и IL-6, запускают выработку циклооксигеназы 2 (COX2 или PTGS2), которая, в свою очередь, продуцирует простагландин E2 (PGE2), способствуя прогрессированию рака. Следует отметить, что PGE2 может вызывать высвобождение воспалительных и ангиогенных факторов раковыми клетками и, следовательно, способствовать изменению микроокружения раковых клеток в иммуносупрессивную среду. Активация транскрипционного фактора NF-κB TNF-α усиливает антиапоптотические факторы, такие как BCL-2, которые повышают выживаемость раковых клеток за счет увеличения количества циклина D1 и циклина E; происходят повышение клеточной пролиферации, а также увеличение количества нескольких цитокинов, например IL-1, -2 и -6, обладающих провоспалительным действием. Комплексный рецептор IL-6/IL-6 индуцирует путь PI3K/AKT, что приводит к усилению пролиферации раковых клеток и антиапоптотическому эффекту.

Взаимодействие между жировой тканью (адипоцитами и другими клетками белой жировой ткани) и раком может быть сведено к следующей последовательности: 1) у пациентов с ожирением индукция раковых клеток может быть обусловлена хроническим воспалением в жировой ткани и воспалением, вызванным цитокинами и хемокинами, а также ферментами внеклеточного матрикса, которые могут повлечь повреждение генетической информации внутри клеток, вызывая мутации, приводящие к канцерогенезу;

2) клетки, полученные из жировой ткани, которые инфильтрируют раковые клетки, высвобождают адипокиновую сигнализацию, которая может привести к развитию рака; 3) адипоциты, продуцирующие жирные кислоты/метаболиты и нарушения работы иммунной системы, вместе могут способствовать агрессивности рака [14]. Клеточные взаимодействия регулируются через индуцированные адипоцитами паракринные и контактные сигналы, в то время как стимуляция врожденной и адаптивной иммунной системы происходит через гибель адипоцитов, вызванную недостаточным поступлением кислорода [15].

Для обоснования того, как биологический механизм поддерживает развитие рака, обусловленного ожирением, предлагается белок, связывающий жирные кислоты с жировой тканью (A-FABP), который является еще одним важным медиатором, преимущественно экспрессирующимся в зрелых адипоцитах и участвующим в транспорте липидов, внутриклеточной модуляции липидного обмена и регуляции экспрессии генов. Повышенные уровни A-FABP в сыворотке крови человека наблюдались при ожирении [16] и коррелировали с ростом клеток рака молочной железы [17]. J. Hao и соавт. показали, что повышенные уровни циркулирующего A-FABP выявляются у тучных пациентов с раком молочной железы, индуцировали агрессивность рака молочной железы в образцах как тканей человека, так и мышиной модели, стимулировали стволовость рака молочной железы через сигнальный путь IL-6/Stat3/ALDH1, аблация A-FABP уменьшала ассоциированный с ожирением рост клеток рака молочной железы в различных мышиных моделях [18]. Это исследование предоставило новые доказательства взаимосвязи между ожирением и развитием рака молочной железы, что было дополнительно отмечено C. Greenhill [19]. Это подчеркнуло активность общих сигнальных путей при различных видах рака.

Патологическая оценка и прогностическая ценность жировой ткани при почечно-клеточном раке

Согласно данным 8-го издания AJCC/TNM, инвазия жировой ткани перирентального и/или почечного синуса опухолью почки должна рассматриваться как стадия pT3a независимо от гистотипа или размера опухоли [20–22]. Расширение за пределы фасции Героты, включая непрерывное расширение в ипсилатеральный надпочечник, следует рассматривать как стадию pT4 [2, 20, 21]. С учетом этой системы стадирования и прогностической ценности перинефрической жировой инвазии большое значение имеет точный отбор проб перирентального и почечного синусового жира. Особое внимание следует уделить оценке перинефральной жировой инвазии. Макроскопически граница с гладкой выпуклой наружной поверхностью, даже если она выходит за пределы нормальной почки, не является диагностическим признаком жировой инвазии. Потеря гладкого контура или неравномерное расположение узелков, выступающих в жир, вероятнее всего, будет выявлять инвазию околопочечного жира. В таком случае необходимо провести гистологическое исследование нескольких участков ткани, взятых перпендикулярно границе опухолевого жира. При микроскопическом исследовании опухолевые клетки, которые соприкасаются с жировой тканью или опухолевыми гнездами, располагающиеся в виде неправильных языков в жир с десмоплазией или без нее, являются диагностическими аспектами инвазии [21–23].

Почечный синус – часть жировой ткани, расположенная в пределах почки и не отделенная от коры почек фиброзной капсулой, окружающая многочисленные вены и лимфатические сосуды. Пролиферация жировой ткани в этом месте формирует поражение, называемое липоматозом почечного синуса, которое характеризуется доброкачественной пролиферацией жира и атрофией почечной паренхимы. Часто данная патология ассоциируется с хроническим пиелонефритом, почечным литиазом и гидронефрозом, а также возникает у лиц в возрасте от 60 лет, при ожирении и воздействии стероидов [24, 25].

Поскольку в жировой ткани синуса имеются многочисленные притоки лимфатических сосудов и почечных вен, инвазия в этот компартмент может привести к диссеминации опухоли. Действительно, почечный синус был признан основным путем экстраренального распространения и шансы инвазии в синус почки возрастают с увеличением размера опухоли, особенно при размере более 4 см [26–28]. Необходимо обратить внимание на то, что при светлоклеточном ПКР в опухоли ≥7 см в наибольшем размере инвазия почечного синуса наблюдается более чем в 90 % случаев. Эти наблюдения также были подтверждены для папиллярного и хромофобного типов рака, при которых вовлечение почечного синуса в опухолевый процесс встречается реже. Даже при карциномах, которые ограничены почками (pT1/pT2), синусовая жировая инвазия может присутствовать и связана с риском метастазирования [26, 29, 30]. Контакт с жировой тканью почечного синуса или рыхлой соединительной тканью, которая выходит за пределы почечной паренхимы, указывает на инвазию почечного синуса и любое пространство внутри синуса, выстланное эндотелием, необходимо рассматривать как инвазию опухоли в почечный синус независимо от размера образования [22].

Вовлечение жира почечного синуса указывает на меньшую выживаемость, чем вовлечение только перирентальной жировой ткани. R.H. Thompson и соавт., проанализировав данные 205 пациентов со светлоклеточным ПКР pT3a, обнаружили, что у пациентов с жировой инвазией почечного синуса риск летального исхода на 63 % выше по сравнению с пациентами с околопочечной

инвазией [28, 31]. Поскольку значение этого параметра было описано лишь недавно, исследования, проводимые на материале без точной выборки, следует рассматривать с осторожностью [32, 33].

Ожирение и риск развития почечно-клеточного рака

Согласно эпидемиологическим данным, собранным в 1990-е годы, тесно прослеживается взаимосвязь между ожирением и риском возникновения ПКР у женщин [34]. Однако совсем недавно эта связь была зафиксирована в одинаковой степени у обоих полов [35]. Согласно исследованию, проведенному в США в течение 8 лет, оценивающему зависимость возникновения ПКР от массы тела, измеренной в определенное время, показана взаимосвязь между исходным ИМТ и риском ПКР, а также дальнейшим риском при повышении ИМТ в возрасте 50 лет. Доказано, что прибавка массы тела, равная или превышающая 20 кг, в более молодом возрасте достоверно связана с риском развития ПКР [36].

В 2013 г. M. Dobbins и соавт. опубликовали результаты метаанализа, основанного на 98 наблюдательных исследованиях, проведенных с 1985 по 2011 г., в которых оценивалась взаимосвязь между ожирением и риском развития рака. Авторы определили, что по сравнению с лицами с нормальным ИМТ относительный риск ПКР у тучных мужчин составляет 1,57 и у тучных женщин – 1,72 [37]. Необходимо отметить, что в большой шведской мужской популяции относительный риск возникновения ПКР составлял 1,8 и возрастал у лиц с ИМТ, постепенно увеличивающимся на 15 % в течение 6 лет, по сравнению с лицами без изменений массы тела [38].

Важность ИМТ как фактора риска также была продемонстрирована попыткой включить его в новые критерии стратификации пациентов с ПКР, которые получали ингибиторы иммунных контрольных точек. В исследовании D.J. Martini и соавт. в популяции пациентов, получавших в основном анти-PD-1 в монорежиме, оценены 3 переменные: ИМТ, отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR) и количество метастазов. Была введена новая переменная D_met, которая объединяла количество и локализацию метастазов и составляла 0 при наличии менее 2 метастазов, 1 – при более 2 метастазах (без метастазов в печени) и 3 – при более 2 метастазах с метастазами в печени. Пациенты были разделены на группы: очень высокого риска прогрессирования (MLR ≥0,93 или MLR <0,93, ИМТ <24 кг/м^2 и D_met = 2) и низкого риска прогрессирования (ИМТ >24 кг/м^2, MLR <0,93, D_met <2). Результаты показали, что у пациентов группы высокого риска общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования значительно ниже, чем у пациентов группы низкого риска. Это позволяет предположить, что используемые переменные являются многообещающими факторами для прогнозирования выживаемости [39].

Появляющиеся данные указывают на причинно-следственную связь ожирения с возникновением ПКР. Анализ 20 генов, коррелирующих с ожирением, полученных из биоптатов почек, показал, что пациенты с высоким уровнем метилирования рецепторов лептина подвержены риску рецидива с последующей значительно более короткой безрецидивной выживаемостью по сравнению с пациентами с низким уровнем метилирования [40]. В ретроспективном исследовании «случай–контроль» Q. Wang и соавт. оценили взаимосвязь между циркулирующими уровнями 14 биомаркеров, ассоциированных с ожирением, и риском развития ПКР. Результаты показали, что лица с высокими уровнями С-пептида, IL-6 и TNF-α имели значительно более высокий риск развития ПКР по сравнению с лицами с низкими уровнями этих биомаркеров [41]. Полученные данные еще в большей степени подтверждают роль хронического воспаления и инсулинового пути в патогенном росте ПКР.

Также была исследована связь метаболических факторов с риском развития ПКР. В крупном исследовании в рамках проекта «Метаболический синдром и рак» были собраны клинические данные о кровяном давлении, ИМТ, уровнях глюкозы крови, холестерина и триглицеридов у 560 388 человек. Отдельно взятые высокие уровни глюкозы и триглицеридов, а также высокие ИМТ и артериальное давление коррелировали с повышенным риском развития ПКР у мужчин, в то время как только ИМТ имел значимую корреляцию у женщин. Интересно, что артериальное давление и уровень триглицеридов у мужчин и ИМТ у женщин независимо ассоциировались с повышенным риском возникновения ПКР, но биологическое взаимодействие между оцениваемыми факторами и риском ПКР не обнаружено [42]. Эти данные подчеркивают важность определенных метаболических факторов, хотя, бесспорно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить точную взаимосвязь между метаболическими профилями и риском развития ПКР.

Опыт Российского научного центра рентгенорадиологии

В Российском научном центре рентгенорадиологии проведено пилотное исследование связи ИМТ с ПКР.

За 6 лет хирургическое лечение по поводу ПКР выполнено 388 пациентам. Радикальная нефрэктомия – в 209 случаях, из них в 196 – лапароскопическим доступом. В 179 случаях выполнена лапароскопическая резекция почки с опухолью. Характеристика пациентов представлена в таблице.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ИМТ ≥25 кг/м^2 соответствует избыточной массе тела, ИМТ ≥30 кг/м^2 – ожирению.

У 75,26 % из 388 пациентов были диагностированы избыточная масса тела и ожирение. ИМТ ≥30 кг/м^2

Характеристика пациентов и оперативных вмешательств (n = 388)
Characteristics of the patients and surgical interventions (n = 388)

Характеристика Characteristic	Резекция почки (*n* = 179) Kidney resection (*n* = 179)	Нефрэктомия (*n* = 209) Nephrectomy (*n* = 209)
Средний возраст, лет Mean age, years	60,5	60,9
Индекс массы тела, кг/м^2 Body mass index, kg/m^2	28,57	28,98
Длительность операции, мин Operative time, min	117,4	138,05
Объем кровопотери, мл Blood loss volume, mL	199,3	274,7
Число койко-дней Hospital bed-days	13,2	14,86

отмечен у 49,6 % пациентов, 11 % из них имели ожирение III степени.

При выборе вида хирургического лечения учитывали локализацию и размер опухоли, удаленность от собирательной системы и другие показатели согласно нефрометрической шкале R.E.N.A.L., а также соматическое состояние пациента. В группе резекций почки средний балл по шкале R.E.N.A.L. составил 5,5; ИМТ – 28,57 кг/м^2, размер опухоли – 30 мм, время операции – 117 мин, объем кровопотери – 200 мл. В группе нефрэктомии: ИМТ – 28,98 кг/м^2, размер опухоли – 76 мм, время операции – 138 мин, объем кровопотери – 275 мл (см. таблицу).

Наш опыт показал, что прибавка массы тела достоверно связана с риском развития ПКР, что согласуется с международными данными. Однако стоит отметить, что ИМТ у наших пациентов не влиял на возможность проведения радикального лапароскопического лечения, время хирургического вмешательства и объем кровопотери.

В группе нефрэктомии время операции и объем кровопотери выше за счет необходимости мобилизации почки полностью, а не только над зоной опухоли, полной мобилизации почечной ножки и мочеточника.

Заключение

Ожирение связано с секрецией большого количества провоспалительных цитокинов, которые вызывают хроническое воспалительное состояние низкой степени тяжести. Парадоксально, но воспаление связано как с подавлением опухоли, так и с ее прогрессией. Воспаление необходимо для того, чтобы иммунная система хозяина убивала раковые клетки. Однако было доказано, что хроническое воспаление способствует прогрессированию рака. Таким образом, хроническое воспалительное состояние, поддерживаемое адипоцитами, может модулировать иммунный контроль и, следовательно, оказывать прямое воздействие как на локальную микросреду опухоли, так и на отдаленные опухолевые клетки (посредством системных эффектов эндокринных сигналов).

Воспалительные реакции играют решающую роль на различных стадиях развития опухоли, включая инициацию, прогрессирование, злокачественное превращение, инвазию и метастазирование. Воспалительные цитокины обнаруживаются в плазме пациентов с ПКР и связаны с плохим прогнозом.

Несмотря на значительные успехи в лечении локализованного ПКР, рецидивы заболевания и метастазирование остаются основной причиной смертности от рака. В настоящее время становится все более очевидным, что метаболические изменения, обеспечивающие измененный энергетический статус и секрецию эндокринных факторов, способствуют онкогенезу. Злокачественные образования должны избегать иммунной системы и полагаться на обильный источник энергии для роста и образования метастазов. Гипертрофическое расширение адипоцитов при ожирении может обеспечить такой источник энергии, а также модулировать противоопухолевый иммунный ответ. Прогресс в понимании ключевой роли адипоцитов в «конфликте» опухоли и иммунной системы имеет решающее значение для выявления ранних изменений в микроокружении опухоли, которые способствуют злокачественному прогрессированию, и может послужить обоснованием для разработки новых противоопухолевых методов лечения.

Взаимосвязь развития рака почки и ожирения изучается уже довольно давно, однако возникает больше вопросов, чем ответов. К развитию ожирения приводит множество факторов, таких как питание, генетическая предрасположенность, низкий уровень активности. Эти же факторы могут приводить и к развитию ПКР. Необходимы более глобальные многоцентровые всесторонние исследования, направленные на анализ причин взаимосвязи ожирения и рака почки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arabsalmani M., Mohammadian-Hafshejani A., Ghoncheh M. et al. Incidence and mortality of kidney cancers, and human development index in Asia; a matter of concern. J Nephropathol 2017;6(1):30–42. DOI: 10.15171/jnp.2017.06
2. Kabaria R., Klaassen Z., Terris M.K. Renal cell carcinoma: links and risks. Int J Nephrol Renovasc Dis 2016;9:45–52. DOI: 10.2147/IJNRD.S75916
3. Chow W.H., Gridley G., Fraumeni J.F.Jr, Järvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 2000;343(18):1305–11. DOI: 10.1056/NEJM200011023431804
4. Johansson M., Carreras-Torres R., Scelo G. et al. The influence of obesity-related factors in the etiology of renal cell carcinoma – a mendelian randomization study. PLoS Med 2019;16(1):e1002724. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002724
5. Hakimi A.A., Furberg H., Zabor E.C. et al. An epidemiologic and genomic investigation into the obesity paradox in renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 2013;105(24):1862–70. DOI: 10.1093/jnci/djt310
6. Steffens S., Ringe K.I., Schroeer K. et al. Does overweight influence the prognosis of renal cell carcinoma? Results of a multicenter study. Int J Urol 2013;20(6):585–92. DOI: 10.1111/iju.12000
7. Budny A., Grochowski C., Kozłowski P. et al. Obesity as a tumour development triggering factor. Ann Agric Environ Med 2019;26(1):13–23. DOI: 10.26444/aaem/100664
8. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. Eur Urol 2013;63(5):800–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.013
9. Santoni M., Cimadamore A., Massari F. et al. Key role of obesity in genitourinary tumors with emphasis on urothelial and prostate cancers. Cancers 2019;11(9):1225. DOI: 10.3390/cancers11091225
10. Massari F., Ciccarese C., Santoni M. et al. Metabolic phenotype of bladder cancer. Cancer Treat Rev 2016;45:46–57. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.005
11. Stone T.W., McPherson M., Gail Darlington L. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. EBioMedicine 2018;30:14–28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.022
12. Ulrich C.M., Himbert C., Holowatyj A.N., Hursting S.D. Energy balance and gastrointestinal cancer: risk, interventions, outcomes and mechanisms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15(11):683–98. DOI: 10.1038/s41575-018-0053-2
13. Gao Q., Zheng J., Yao X., Peng B. Adiponectin inhibits VEGF-A in prostate cancer cells. Tumour Biol 2015;36(6):4287–92. DOI: 10.1007/s13277-015-3067-1
14. Lengyel E., Makowski L., DiGiovanni J., Kolonin M.G. Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors. Trends Cancer 2018;4(5):374–84. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.03.004
15. Romero I.L., Mukherjee A., Kenny H.A. et al. Molecular pathways: trafficking of metabolic resources in the tumor microenvironment. Clin Cancer Res 2015;21(4):680–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2198
16. Hotamisligil G.S., Bernlohr D.A. Metabolic functions of FABPs – mechanisms and therapeutic implications. Nat Rev Endocrinol 2015;11(10):592–605. DOI: 10.1038/nrendo.2015.122
17. Hancke K., Grubeck D., Hauser N. et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010;119(2):367–77. DOI: 10.1007/s10549-009-0577-9
18. Hao J., Zhang Y., Yan X. et al. Circulating adipose fatty acid binding protein is a new link underlying obesity-associated breast/mammary tumor development. Cell Metab 2018;28(5):689–705. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.006
19. Greenhill C. A-FABP links obesity and breast cancer. Nat Rev Endocrinol 2018;14(10):566. DOI: 10.1038/s41574-018-0085-2
20. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
21. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. France, Lyon: IARC, 2016.
22. Trpkov K., Grignon D.J., Bonsib S.M. et al. Handling and staging of renal cell carcinoma. The international society of urological pathology consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1505–17. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31829a85d0
23. Samaratunga H., Gianduzzo T., Delahunt B. The ISUP system of staging, grading and classification of renal cell neoplasia. J Kidney Cancer VHL 2014;1(3):26–39. DOI: 10.15586/jkcvhl.2014.11
24. Cimadamore A., Palagonia E., Piccinni P. et al. Inguinal bladder hernia with lipomatosis of the bladder wall: a potential clinical pitfall for cancer. Urologia 2019;86(1):35–8. DOI: 10.1177/0391560319834494
25. Wahal S.P., Mardi K. Idiopathic renal replacement lipomatosis: a rare renal pseudo tumor. J Cancer Res Ther 2014;10(2):428–30. DOI: 10.4103/0973-1482.136680
26. Bonsib S.M. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. Am J Surg Pathol 2004;28(12):1594–600. DOI: 10.1097/00000478-200412000-00007
27. Grignon D., Paner G.P. Renal cell carcinoma and the renal sinus. Adv Anat Pathol 2007;14(2):63–8. DOI: 10.1097/PAP.0b013e318032452e
28. Thompson R.H., Leibovich B.C., Cheville J.C. et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? J Urol 2005;174(4 Pt 1):1218–21. DOI: 10.1097/01.ju.0000173942.19990.40
29. Bonsib S.M., Gibson D., Mhoon M., Greene G.F. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. Am J Surg Pathol.2000; 24(3):451–8. DOI: 10.1097/00000478-200003000-00015
30. Thompson R.H., Blute M.L., Krambeck A.E. et al. Patients with pT1 renal cell carcinoma who die from disease after nephrectomy may have unrecognized renal sinus fat invasion. Am J Surg Pathol 2007;31(7):1089–93. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802fb4af
31. Bertini R., Roscigno M., Freschi M. et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. J Urol 2009;181(1):2027–32. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.048
32. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. Mod Pathol 2009;22(suppl 2):S24–36. DOI: 10.1038/modpathol.2008.183
33. Margulis V., Tamboli P., Martin S.F. et al. Location of extrarenal tumor expression does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. J Urol 2007;178:1878–82. DOI: 10.1016/j.juro.2007.07.011
34. Chow W.H., McLaughlin J.K., Mandel J.S. et al. Obesity and risk of renal cell cancer. Cancer Epidemiol Prev Biomark 1996;5(1):17–21.
35. Setiawan V.W., Stram D.O., Nomura A.M. et al. Risk factors for renal cell cancer: The multiethnic cohort. Am J Epidemiol 2007;166(8):932–40. DOI: 10.1093/aje/kwm170
36. Adams K.F., Leitzmann M.F., Albanes D. et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. Am J Epidemiol 2008;168(3):268–77. DOI: 10.1093/aje/kwn122
37. Dobbins M., Decorby K., Choi B.C. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. ISRN Prev Med 2013;2013:680536. DOI: 10.5402/2013/680536

38. Samanic C., Chow W.H., Gridley G. et al. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. Cancer Causes Control 2006;17(7):901–9. DOI: 10.1007/s10552-006-0023-9
39. Martini D.J., Liu Y., Shabto J.M. et al. Novel risk stratification criteria of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) ASCO Genitourin. Cancer 2019;37:e16068. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e16068
40. Sidaway P. Kidney cancer: methylation of obesity-related genes is associated with prognosis. Nat Rev Urol 2017;14(8):452. DOI: 10.1038/nrurol.2017.94
41. Wang Q., Tu H., Zhu M. et al. Circulating obesity-driven biomarkers are associated with risk of clear cell renal cell carcinoma: a two-stage, case-control study. Carcinogenesis 2019;40(10):1191–7. DOI: 10.1093/carcin/bgz074
42. Häggström C., Rapp K., Stocks T. et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. PLoS One 2013;8(2):e57475. DOI: 10.1371/journal.pone.0057475

Вклад авторов
И.Б. Кравцов: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования;
А.Г. Дзидзария, С.В. Фастовец: получение данных для анализа;
И.В. Хорошевская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Authors' contributions
I.B. Kravtsov: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design, article writing;
V.A. Solodky, A.Yu. Pavlov: developing the research design;
A.G. Dzidzaria, S.V. Fastovets: obtaining data for analysis;
I.V. Khoroshevskaya: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
И.Б. Кравцов / I.B. Kravtsov: https://orcid.org/0000-0003-1671-369X
В.А. Солодкий / V.A. Solodky: https://orcid.org/0000-0002-1641-6452
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: https://orcid.org/0000-0002-2905-7735
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: https://orcid.org/0000-0001-5789-375X
С.В. Фастовец / S.V. Fastovets: https://orcid.org/0000-0002-8665-3103

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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 Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.10.2022. **Принята к публикации:** 07.04.2023.
Article submitted: 27.10.2022. **Accepted for publication:** 07.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-25-34

Ретроперитонеоскопический доступ при органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака

В.С. Чайков[1], И.О. Дементьев[1], О.Б. Карякин[1], Е.О. Щукина[1], А.В. Троянов[1], С.А. Иванов[1, 2], А.Д. Каприн[2–4]

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[3]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Владимир Сергеевич Чайков *chaykovvv@mail.ru*

Введение. Почечно-клеточный рак – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Благодаря развитию современных методов диагностики опухоли почек часто выявляются на ранней стадии (cT1a–T1b). «Золотым стандартом» лечения локализованного почечно-клеточного рака является резекция почки. При ретроперитонеоскопическом доступе уменьшается время доступа к артерии, снижается риск развития интра- и послеоперационных осложнений. Забрюшинный доступ предпочтителен при расположении опухоли по латеральной или по задней поверхности почки.

Цель исследования – проанализировать результаты лечения пациентов после ретроперитонеоскопической резекции почки.

Материалы и методы. С 2018 по 2021 г. на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии было выполнено 47 ретроперитонеоскопических резекций почки (29 (61,7 %) мужчинам, 18 (38,3 %) женщинам) по поводу почечно-клеточного рака с клинической стадией cT1aN0M0. Проведен ретроспективный анализ демографических данных, коморбидного статуса, характеристик опухоли, длительности операции, объема кровопотери, частоты и тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo. Сложность резекции оценивали по шкале R.E.N.A.L.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 63 (38–79) года, индекс массы тела – 29,9 (22–39) кг/м^2. Опухоль левой почки имела место в 24 (51,0 %) случаях, правой – в 22 (46,8 %), двустороннее поражение – в 1 (2,2 %). Средний размер опухоли составил 22,4 (11–39) мм. Количество резекций низкой сложности было в 35 (74,5 %) случаях, умеренной сложности – в 12 (25,5 %). Средняя продолжительность операции составила 156 (80–280) мин, среднее время тепловой ишемии – 19 (7–32) мин, количество резекций в условиях «нулевой» ишемии – 15 (31,9 %), средний объем кровопотери – 53 (10–300) мл, количество резекций без ушивания почечной паренхимы – 10 (21,3 %). Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции – 5 дней. Послеоперационные осложнения зарегистрированы в 4 (8,5 %) случаях: кровотечение (II степень тяжести по классификации Clavien–Dindo) – в 1 (2,1 %), послеоперационные инфекционные осложнения (II степень тяжести) – в 2 (4,2 %), подкожная гематома (I степень тяжести) – в 1 (2,1 %).

Заключение. Ретроперитонеоскопический доступ является эффективным и безопасным. Об этом свидетельствуют низкие частота и степень тяжести послеоперационных осложнений. Данный доступ позволяет уменьшить продолжительность госпитализации и снизить потребность в обезболивании, что ускоряет активизацию и восстановление пациентов. При сравнительном анализе установлено, что ретроперитонеоскопическая резекция почки не уступает по эффективности лапароскопической резекции.

Ключевые слова: рак почки, хирургическое лечение рака почки, резекция почки, ретроперитонеоскопический доступ, ретроперитонеоскопическая резекция почки

Для цитирования: Чайков В.С., Дементьев И.О., Карякин О.Б. и др. Ретроперитонеоскопический доступ при органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака. Онкоурология 2023;19(1):25–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-25-34

Retroperitoneoscopic access in organ-preserving treatment of renal cell carcinoma

V.S. Chaykov[1], I.O. Dementyev[1], O.B. Karyakin[1], E.O. Shchukina[1], A.V. Troyanov[1], S.A. Ivanov[1, 2], A.D. Kaprin[2–4]

[1]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;
[2]Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[3]P.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;
[4]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Vladimir Sergeevich Chaykov *chaykovvv@mail.ru*

Background. Renal cell carcinoma is one of the most common urologic cancers. Due to development of modern diagnostic methods, kidney tumors are often diagnosed at early stages (cT1a–T1b). The golden standard of treatment of localized renal cell carcinoma is tumor resection. In retroperitoneoscopic access, the time to artery access is decreased, the risk of intra- and postoperative complications is reduced. Retroperitoneal access is preferable for tumors located on the lateral or posterior kidney surface.
Aim. To analyze the results of treatment of patients after retroperitoneoscopic kidney resection.
Materials and methods. Between 2018 and 2021, at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center 47 retroperitoneoscopic kidney resections were performed (29 (61.7 %) in men, 18 (38.3 %) in women) due to stage cT1aN0M0 renal cell carcinoma. Retrospective analysis of demographic data, comorbid status, tumor characteristics, operative time, blood loss volume, frequency and severity of complications per the Clavien–Dindo classification was performed. Complexity of resection was evaluated using the R.E.N.A.L. scale.
Results. Mean patient age was 63 (38–79) years, body mass index was 29.9 (22–39) kg/m^2. Tumor of the left kidney was diagnosed in 24 (51.0 %) cases, of the right kidney – in 22 (46.8 %) cases, bilateral lesions – in 1 (2.2 %) case. Mean tumor size was 22.4 (11–39) mm. Resection had low complexity in 35 (74.5 %) cases, intermediate complexity in 12 (25.5 %) cases. Mean operative time was 156 (80–280) minutes, mean warm ischemia time was 19 (7–32) minutes, number of resections with zero ischemia was 15 (31.9 %), mean blood loss volume was 53 (10–300) mL, number of resections without renal parenchyma suturing was 10 (21.3 %). Mean hospitalization time after surgery was 5 days. Postoperative complications were observed in 4 (8.5 %) cases: bleeding (severity grade II per the Clavien–Dindo classification) in 1 (2.1 %) case, postoperative infectious complications (severity grade II) – in 2 (4.2 %) cases, subcutaneous hematoma (severity grade I) – in 1 (2.1 %) case.
Conclusion. Retroperitoneoscopic access is effective and safe. This is confirmed by low frequency and severity of postoperative complications. This access allows to reduce hospitalization time and pain management medication which accelerates patient mobilization and recovery. Comparative analysis shows that retroperitoneoscopic kidney resection has the same effectiveness as laparoscopic resection.

Keywords: kidney cancer, surgical treatment of kidney cancer, partial nephrectomy, retroperitoneoscopic approach, retroperitoneoscopic partial nephrectomy

For citation: Chaykov V.S., Dementyev I.O., Karyakin O.B. et al. Retroperitoneoscopic access in organ-preserving treatment of renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):25–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-25-34

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, составляет 2–3 % всех злокачественных новообразований у взрослых, занимает 10-е место (4 %) в структуре онкологической заболеваемости, при этом у мужчин рак почки встречается чаще (4,8 %), чем у женщин (3,3 %) [1].

Благодаря развитию современных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, опухоли почек часто выявляют на ранней стадии [2]. «Золотым стандартом» лечения локализованного ПКР является резекция почки, которая позволяет сохранить орган без значительного снижения его функции, не ухудшая онкологические результаты [3, 4]. Органосохраняющее лечение должно выполняться во всех случаях, когда это технически возможно.

Видеоэндоскопическая резекция почки может быть выполнена с помощью лапароскопического или ретроперитонеоскопического доступа. Применение забрюшинного доступа более оправданно при расположении опухоли по латеральной или по задней поверхности почки [5].

При ретроперитонеоскопической резекции с учетом топографо-анатомических особенностей уменьшается время доступа к артерии, снижается риск развития интра- и послеоперационных осложнений

(повреждения крупных магистральных сосудов, паренхиматозных органов, кишечника и пареза желудочно-кишечного тракта, возникновения послеоперационных грыж). Данный доступ позволяет сократить время послеоперационной реабилитации больных и снизить потребность в обезболивании [6].

Цель исследования – анализ результатов ретроперитонеоскопической резекции почки у пациентов с локализованным ПКР.

Материалы и методы

За период с 2018 по 2021 г. на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии было выполнено 47 ретроперитонеоскопических резекций (29 (61,7 %) мужчинам, 18 (38,3 %) женщинам) почки по поводу локализованного ПКР.

Проведен мультипараметрический анализ демографических данных, коморбидного статуса, характеристик опухоли, функционального состояния почек, послеоперационных результатов.

Функцию почек оценивали по данным лабораторных исследований (уровням креатинина и мочевины), а также инструментальных методов обследования (динамической нефросцинтиграфии) до и после хирургического лечения.

Использовали следующие методы гемостаза: ушивание паренхимы почки методом скользящих клипс, биполярную коагуляцию зоны резекции, гемостатические губки.

Проанализированы объем кровопотери, длительность тепловой ишемии, продолжительность операции, частота и тяжесть осложнений по классификации Clavien–Dindo [7]. Для оценки сложности резекции использовали нефрометрическую шкалу R.E.N.A.L.

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Для величин с нормальным распределением применяли среднестатистические показатели. Сравнение проводили с помощью критерия Стьюдента.

Описание метода

Положение пациента. Укладка пациента «на разлом» в латеральное положение на хирургическом столе для увеличения подвздошно-реберного промежутка. Для дальнейшей расстановки троакаров маркером выполняют разметку *crista iliaca*, реберной дуги, передней, средней и задней подмышечных линий (рис. 1).

Установка троакаров. Выполняют разрез по верхнему краю гребня подвздошной кости по средней подмышечной линии, на 1,5–2 см кпереди от треугольника Петита. Забрюшинно путем тупого разведения мышечных волокон и диссекции люмбодорсальной фасции устанавливают троакар Хассона. Устанавливают 10-миллиметровый оптический порт. С помощью тупого инструмента либо спейсмейкера создают доступ в забрюшинное пространство. Создают давление газа 10–12 мм рт. ст. По передней подмышечной линии устанавливают 11–12-миллиметровый порт, по задней подмышечной линии ниже края реберной дуги – 5-миллиметровый порт (рис. 2).

Мобилизация почечной ножки. Выполняют мобилизацию почки по латеральной и задней поверхностям. Осуществляют доступ к *Musculus psoas*. При мобилизации паранефральной клетчатки в области почечной ножки благодаря топографо-анатомическим особенностям почечная артерия оказывается кпереди от вены. Почечная вена располагается кзади, ее обычно не выделяют и не пережимают.

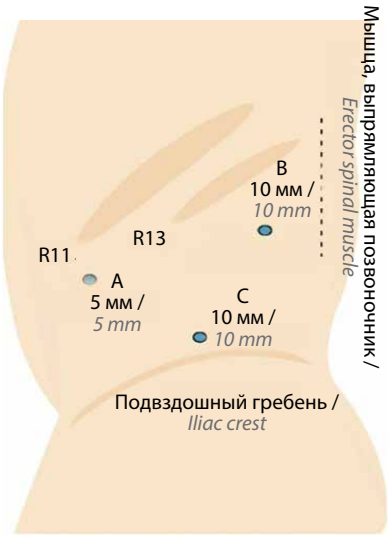


Рис. 1. *Расстановка троакаров*
Fig. 1. *Trocar placement*

Рис. 2. *Интраоперационная картина расстановки троакаров*
Fig. 2. *Intraoperative view of trocar placement*

Визуализация опухоли и подготовка к резекции. Необходимо тщательное изучение результатов томографии перед операцией (фронтальной, аксиальной и сагиттальной проекций, целесообразно построение трехмерной реконструкции), что сокращает время поиска опухоли и уменьшает объем мобилизируемых тканей. В месте предполагаемого расположения опухоли проводят вскрытие паранефральной клетчатки. Осуществляют доступ к почечной паренхиме и выполняют мобилизацию паранефрия в пределах границ опухоли. Паранефральный жир над опухолью частично удаляют либо сохраняют в полном объеме по усмотрению хирурга. Перед проведением непосредственно самого этапа резекции оценивают мобильность почки, необходимую для быстрого и безопасного доступа по всему периметру опухоли, в противном случае требуется дополнительная мобилизация почки.

Этап резекции почки. В зависимости от клинической ситуации перед резекцией почки выполняют пережатие почечной артерии (тепловую ишемию) либо артерию не пережимают и резекцию проводят в условиях «нулевой» ишемии. От пережатия почечной ножки en-block или селективного пережатия почечной вены и артерии мы отказались ввиду большего повреждения паренхимы и отсутствия снижения объема кровопотери [8]. Резекцию почки проводят с отступом от границы видимой опухоли и тщательным визуальным контролем хирургического края или выполняют энуклеорезекцию по границе псевдокапсулы опухоли.

Гемостаз. На этапе гемостаза проводят тщательную поэтапную биполярную коагуляцию ложа опухоли либо ушивание дефекта паренхимы методом «скользящих клипс». В ряде случаев при вскрытии чашечно-лоханочной системы и в целях повышения надежности гемостаза дополнительно выполняют ушивание обвивным швом элементов чашечно-лоханочной системы.

Если резекция проходит в условиях «нулевой» ишемии, после гемостатических мероприятий проводят десуфляцию и повторную оценку надежности гемостаза через 2–3 мин. При необходимости дополнительно применяют гемостатические губки.

После резекции в условиях тепловой ишемии и ушивания дефекта паренхимы выполняют восстановление почечного кровотока и оценку гемостаза. При необходимости может быть наложен дополнительный ряд швов.

Проводят извлечение препаратов в пластиковом контейнере, санацию и дренирование брюшной полости.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 63 (38–79) года. Индекс массы тела – 29,9 (22–39) кг/м². Среди сопутствующих заболеваний чаще встречалась гипертоническая болезнь (80,85 %), реже – хроническая болезнь почек (21,3 %), сахарный диабет (12,8 %), мочекаменная болезнь (4,2 %). Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Демографические и клинические характеристики пациентов (n = 47)*

Table 1. *Demographic and clinical characteristics of patients (n = 47)*

Показатель Characteristic	**Значение** Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	63 (38–79)
Пол, *n*: Gender, *n*:	
мужской male	29
женский female	18
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м² Mean body mass index (range), kg/m²	29 (22–39)
Сопутствующие заболевания, %: Concomitant diseases, %:	
гипертоническая болезнь hypertension	80,85
хроническая болезнь почек chronic kidney disease	21,3
сахарный диабет diabetes	12,8
мочекаменная болезнь urolithiasis	4,2
Средний размер опухоли (диапазон), мм Mean kidney tumor size (range), mm	22,4 (11–39)
Сторона поражения почки, %: Kidney tumor side, %:	
правая right	46,8
левая left	51,0
обе both	2,2
Расположение опухоли, *n* (%): Tumor location, *n* (%):	
задняя поверхность posterior surface	31 (65,9)
боковая поверхность lateral surface	6 (12,8)
переднебоковая поверхность anterolateral surface	10 (21,3)
верхний полюс upper pole	7 (14,9)
средняя треть middle third	31 (65,9)
нижний полюс lower pole	8 (17,0)
Сложность резекции по шкале R.E.N.A.L., *n* (%): R.E.N.A.L. complexity, *n* (%):	
4–6	35 (74,5)
7–9	12 (25,5)

В 51,0 % случаев опухоль располагалась в левой почке, в 46,8 % – в правой, в 2,2 % случаев были поражены обе почки. Средний размер опухоли составил 22,4 (11–39) мм.

Количество резекций низкой сложности по шкале R.E.N.A.L. (4–6 баллов) составило 35 (74,5 %), умеренной сложности (7–9 баллов) – 12 (25,5 %).

В 31 (65,9 %) случае опухоль располагалась по задней поверхности почки, в 6 (12,8 %) – по боковой, в 10 (21,3 %) – по переднебоковой. В 31 (65,9 %) случае опухоль располагалась в средней трети, в 7 (14,9 %) – в верхнем полюсе, в 8 (17 %) – в нижнем полюсе.

Средняя продолжительность операции составила 156 (80–280) мин. Среднее время тепловой ишемии – 19 (7–32) мин. Количество резекций в условиях «нулевой» ишемии – 15 (31,9 %), из них 10 (21,3 %) резекций без ушивания почечной паренхимы. Средний объем кровопотери составил 53 (10–300) мл (табл. 2). В 1 из 47 случаев с учетом выраженного интраоперационного кровотечения и ограниченной видимости потребовалась конверсия.

Нефрэктомия в связи с развитием интраоперационных осложнений не потребовалась ни в одном случае. Послеоперационные осложнения зарегистрированы в 4 (8,5 %) случаях (табл. 3).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции составила 5,4 дня. Страховой дренаж устанавливали во всех случаях. Удаление страхового дренажа выполняли в среднем на 3-и сутки послеоперационного периода (см. табл. 2).

По данным гистологического исследования светлоклеточный вариант ПКР диагностирован в 29 (61,7 %) случаях, папиллярный – в 5 (10,6 %), хромофобный – в 3 (6,4 %). По классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) I степень отмечена в 5 (10,6 %) случаях, II – в 13 (27,7 %), III – в 3 (6,4 %). Положительный хирургический край протяженностью в среднем 2,1 мм выявлен в 3 (6,4 %) случаях. Инвазия паранефральной клетчатки – в 4 (8,5 %) случаях. Кроме этого, отмечено 7 случаев доброкачественных опухолей: онкоцитома – 3 (6,4 %), ангиомиолипома – 2 (4,3 %), простая киста – 2 (4,3 %) (табл. 4).

Общая средняя скорость клубочковой фильтрации до операции составляла 92,7 (46–141) мл/мин/1,73 м^2, через неделю после операции – 85 (50–150) мл/мин/1,73 м^2. Уровни креатинина и мочевины до операции составляли 88 мкмоль/л и 5,9 ммоль/л, после операции – 92,9 мкмоль/л и 5,76 ммоль/л соответственно.

Средний период наблюдения составил 14,9 (1,6–44,5) мес. Рецидив заболевания не отмечен ни в одном случае. За время наблюдения 1 пациентка умерла от сердечно-сосудистого заболевания.

Таблица 2. *Интраоперационные и клинические данные пациентов*
Table 2. *Intraoperative and clinical patient data*

Показатель Characteristic	**Значение** Value
Средняя продолжительность операции (диапазон), мин Mean operative time (range), min	156 (80–280)
Среднее время тепловой ишемии (диапазон), мин Mean warm ischemia time (range), min	19 (7–32)
Резекция с «нулевой» ишемией, *n* (%) Zero ischemia, *n* (%)	15 (31,9)
Резекция без ушивания паренхимы, *n* (%) Partial nephrectomy without renal parenchyma suturing, *n* (%)	10 (21,3)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss (range), mL	53 (10–300)
Средняя продолжительность пребывания в клинике, сут Mean hospitalization time, days	5,4
Среднее время удаления страхового дренажа, сут Mean time of pelvic drain removal, days	3

Таблица 3. *Послеоперационные осложнения*
Table 3. *Postoperative complications*

Осложнение Complication	Степень тяжести по классификации Clavien–Dindo Clavien–Dindo grade	*n* (%)
Кровотечение Bleeding	II	1 (2,1)
Инфекционные осложнения Infection	II	2 (4,2)
Подкожная гематома Subcutaneous hematoma	I	1 (2,1)

Таблица 4. *Гистологическая оценка операционного материала*
Table 4. *Histological evaluation of the operative material*

Показатель Characteristic	*n* (%)
Светлоклеточный ПКР Clear-cell RCC	29 (61,7)
Папиллярный ПКР Papillary RCC	5 (10,6)
Хромофобный ПКР Chromophobe RCC	3 (6,4)
Онкоцитома Renal oncocytoma	3 (6,4)
Ангиомиолипома Angiomyolipoma	2 (4,3)
Простая киста Simple cyst	2 (4,3)
Гистологическая градация по ISUP: ISUP grade: I II III	 5 (10,6) 13 (27,7) 3 (6,4)
Положительный хирургический край Positive surgical margin	3 (6,4)
Инвазия паранефральной клетчатки Paranephric fat invasion	4 (8,5)

Примечание. *ПКР – почечно-клеточный рак; ISUP – Международное общество урологических патологов.*
Note. *RCC – renal cell carcinoma; ISUP – International Society of Urological Pathology.*

Обсуждение

Органосохраняющее хирургическое лечение ПКР является стандартом при возможности его технического исполнения. Данный подход позволяет сохранить почечную функцию и снижает риск возникновения хронической болезни почек.

Лапароскопический доступ является более универсальным и изученным, предпочтителен в превалирующем числе медицинских центров. Однако это связано с более скромным материально-техническим оснащением и недостатком опыта и информированности.

Ретроперитонеоскопический доступ впервые был описан D.D. Gaur и соавт. в 1993 г. [9]. Однако до сих пор в клинической практике он используется достаточно редко по сравнению с лапароскопическим

доступом. В настоящее время ретроперитонеоскопический доступ недооценен с учетом малого количества публикаций по данной теме без мультипараметрического анализа полученных функциональных результатов. Обращает на себя внимание отсутствие широкого внедрения и использования данного метода.

К достоинствам ретроперитонеоскопического доступа относятся уменьшение времени мобилизации почечной артерии, снижение риска интраоперационных осложнений при спаечном процессе в брюшной полости после хирургического вмешательства в анамнезе.

В нашем исследовании у большинства пациентов образования располагались по задней и боковой поверхностям почки. При таком расположении опухоли ретроперитонеоскопический доступ наиболее показан. Более сложными для данного доступа являются опухоли, расположенные по передней поверхности. Однако эта локализация не считается противопоказанием для проведения ретроперитонеоскопической резекции, которая зависит от опыта хирурга.

Пережатие почечной артерии во время видеоэндоскопической резекции почки приводит к более эффективному гемостазу, снижает интраоперационную кровопотерю и облегчает манипуляции на почке, однако повышает риск развития острого почечного повреждения [10]. Безопасное время тепловой ишемии до сих пор является дискутабельным вопросом, по последним данным, оно не должно превышать 20–25 мин [11].

В нашем исследовании среднее время тепловой ишемии составило 19 мин, что укладывается в допустимые рамки. Также следует отметить, что в нашем исследовании при небольших экзофитных образованиях (15 (31,9 %) случаев) артерия не пережималась, резекция проводилась без «выключения» почечного кровотока. Резекция в условиях «нулевой» ишемии снижает риск повреждения паренхимы, развития острого повреждения почек и хронической болезни почек [12].

Среднее время операции составило 156 мин, что не превышает показатели, полученные в других центрах (табл. 5).

В изученных работах и немногочисленных метаанализах сообщается о значительном сокращении времени операции при резекциях почек в пользу ретроперитонеоскопического подхода по сравнению

Таблица 5. *Интраоперационные результаты в различных исследованиях*
Table 5. *Intraoperative outcomes in various studies*

Исследование Study	**Год** Year	**Число пациентов** Number of patients	**Средний размер опухоли (диапазон), мм** Mean tumor size (range), mm	**Среднее время операции (диапазон), мин** Mean operative time (range), min	**Среднее время тепловой ишемии (диапазон), мин** Median warm ischemia time (range), min	**Средний объем кровопотери (диапазон), мл** Mean blood loss (range), mL	**Средняя продолжительность госпитализации после операции, сут** Mean hospitalization time, days
S. Song и соавт. [13] S. Song et al. [13]	2015	14	31 (14–52)	171 (83–246)	15,9 (7–35)	89,3 (10–300)	6,2
V. Tugcu и соавт. [14] V. Tugcu et al. [14]	2011	23	31	185	25	204	4,1
C.S. Ng и соавт. [15] C.S. Ng et al. [15]	2005	63	25	174	28	–	2,2
J.L. Wright и соавт. [16] J.L. Wright et al. [16]	2005	32	20	210	–	192	2,3
S. Kumar и соавт. [17] S. Kumar et al. [17]	2017	24	43	132,5 (90–170)	21,8 (15–44)	106 (25–300)	5,25
J. Klap и соавт. [18] J. Klap et al. [18]	2019	103	–	164 (60–480)	–	345	–
M. Marszalek и соавт. [19] M. Marszalek et al. [19]	2011	70	25	165	22,6 (13–37)	–	5
Настоящее исследование This study	2021	47	22,4 (11–39)	156 (80–280)	19 (7–32)	53 (10–300)	5,4

с лапароскопическим доступом [15, 20]. Средний объем кровопотери в нашем исследовании оказался значительно ниже по сравнению с таковым у других авторов. Это можно объяснить небольшим размером опухолей и достаточным хирургическим опытом. В 1 случае отмечено интраоперационное кровотечение, которое привело к конверсии в открытый эквивалент. В метаанализе, проведенном T. Ren и соавт., был сделан вывод о значительном снижении кровопотери при ретроперитонеоскопическом доступе по сравнению с лапароскопическим: 192 мл против 403 мл ($p = 0{,}002$) [21] и 50 мл против 150 мл ($p < 0{,}0001$) [20]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 5 дней [22]. При сравнительном анализе данных аналогичных мировых исследований можно сделать вывод о более коротком сроке пребывания в стационаре при использовании забрюшинного доступа по сравнению с трансперитонеальным [15, 20]. При отсутствии у хирурга должного опыта данный метод может вызвать топографо-анатомическую дезориентацию и привести к возникновению ряда осложнений [23].

В нашем исследовании осложнения были оценены с помощью модифицированной системы Clavien–Dindo. Только в 1 случае наблюдалось послеоперационное кровотечение, которое успешно разрешилось консервативно. Низкий процент осложнений достигнут благодаря достаточной визуализации и тщательному гемостазу во время операции с использованием биполярной коагуляции ложа опухоли и гемостатических средств. Послеоперационные инфекционные осложнения (2 случая), сопровождающиеся лихорадкой и лейкоцитозом, разрешились с применением антибактериальных препаратов.

В послеоперационном периоде функция почек статистически значимо ($p = 0{,}11$) не снижалась. Этому способствовали короткое время тепловой ишемии (в среднем 19 мин), а также выполнение каждой 5-й (21,3 %) резекции без ушивания почечной паренхимы. Накоплены данные, свидетельствующие об отрицательном влиянии пневмоперитонеума на гемодинамические и вентиляционные параметры во время операции [24, 25]. Они присутствуют при любом доступе, однако менее выражены при забрюшинном [24].

Положительный хирургический край протяженностью в среднем 2,1 мм наблюдался в 3 (6,4 %) случаях. По данным метаанализа 2015 г., положительный хирургический край встречается примерно в 2–8 % случаев видеоэндоскопических резекций почки [26]. Влияние положительного хирургического края на отдаленные онкологические результаты все еще остается предметом дискуссий [27].

Все наши пациенты остаются под активным динамическим наблюдением. Рецидива или прогрессирования заболевания не отмечено ни в одном случае, 1 пациентка умерла от кардиологического заболевания.

Заключение

Ретроперитонеоскопический доступ является эффективным и безопасным при хирургическом лечении ПКР клинической стадии T1a. Об этом свидетельствуют низкие частота и степень тяжести послеоперационных осложнений, малый объем кровопотери. Данный доступ позволяет уменьшить продолжительность госпитализации и снизить потребность в обезболивании как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде, что ускоряет активизацию и восстановление пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Базаев В.В., Дутов В.В., Еян П.А., Казанцева И.А. Инцидентальный почечно-клеточный рак: клинико-морфологические особенности. Урология 2013;(2):66–9.
Bazaev V.V., Dutov V.V., Eyan P.A., Kazantseva I.A. Incidental renal cell carcinoma: clinical and morphological features. Urologiia = Urology 2013;(2):66–9. (In Russ.).
3. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M.C. et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol 2012;62(6):1097–117. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.028
4. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2007;51(6):1606–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.013
5. Кадыров З.А. Лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции в урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 488 с.
Kadyrov Z.A. Laparoscopic and retroperitoneoscopic surgeries in urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 488 p. (In Russ.).
6. Nambirajan T., Jeschke S., Al-Zahrani H. et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic *versus* retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology 2004;64(5):919–24. DOI: 10.1016/j.urology.2004.06.057
7. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery 1992;111(5):518–26.
8. Аляев Ю.Г., Сорокин Н.И., Кондрашин С.А. и др. Суперселективная эмболизация сосудов, питающих опухоль, перед резекцией почки. Вестник урологии 2016;(2):13–28. DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-2-13-28
Alyaev Yu.G., Sorokin N.I., Kondrashin S.A. et al. Superselective embolization of the vessels feeding the tumor before partial nephrectomy. Vestnik urologii = Bulletin of Urology 2016;(2):13–28. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-2-13-28

9. Gaur D.D., Agarwal D.K., Purohit K.C. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 1993;149(1):103–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36012-3
10. Дементьев И.О., Нюшко К.М., Карякин О.Б. и др. Роль биомаркеров острого повреждения почек в прогнозировании функциональных результатов хирургического лечения у больных локализованным раком почки. Исследования и практика в медицине 2021;8(3):97–107. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-9
Dementev I.O., Nyushko K.M., Karyakin O.B. et al. The role of biomarkers of acute kidney injury in predicting functional outcomes of surgical treatment of patients with localized kidney cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal 2021;8(3):97–107. (In Russ.).
11. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047
12. Choi J.D., Park J.W., Lee S.Y. et al. Does prolonged warm ischemia after partial nephrectomy under pneumoperitoneum cause irreversible damage to the affected kidney? J Urol 2012;187(3):802–6. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.140
13. Song S., Zhang H., Ma L. et al. The application of "renal pedicle rotation" method in retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for renal ventral tumors. J Endourology 2015;29(9):1038–43. DOI: 10.1089/end.2015.0064
14. Tugcu V., Bitkin A., Sonmezay E. et al. Transperitoneal *versus* retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. Arch Ital Urol Androl 2011;83(4):175–80.
15. Ng C.S., Gill I.S., Ramani A.P. et al. Transperitoneal *versus* retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes. J Urol 2005;174(3):846–49. DOI: 10.1097/01.ju.0000169259.49754.02
16. Wright J.L., Porter J.R. Laparoscopic partial nephrectomy: comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches. J Urol 2005;174(3):841–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000169423.94253.46
17. Kumar S., Modi P.R., Pal B.C. et al. Retroperitoneoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a single-center Indian experience. Urol Ann 2018;10(4):400–5. DOI: 10.4103/UA.UA_20_18
18. Klap J., Butow Z., Champy C.M. et al. 1,000 retroperitoneoscopic procedures of the upper urinary tract: analysis of complications. Urol Int 2019;102(4):406–12. DOI: 10.1159/000497038
19. Marszalek M., Chromecki T., Al-Ali B.M. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison of the transperitoneal *versus* the retroperitoneal approach. Urology 2011;77(1):109–13. DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.057
20. Gin G.E., Maschino A.C., Spaliviero M. et al. Comparison of perioperative outcomes of retroperitoneal and transperitoneal minimally invasive partial nephrectomy after adjusting for tumor complexity. Urology 2014;84(6):1355–60. DOI: 10.1016/j.urology.2014.07.045
21. Bishoff J.T., Allaf M.E., Kirkels W. et al. Laparoscopic bowel injury: incidence and clinical presentation. J Urol 1999;161(3):887–90. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)61797-x
22. Ren T., Liu Y., Zhao X. et al. Transperitoneal approach *versus* retroperitoneal approach: a meta-analysis of laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma. PLoS One 2014;9(3):e91978. DOI: 10.1371/journal.pone.0091978
23. McAllister M., Bhayani S.B., Ong A. et al. Vena caval transection during retroperitoneoscopic nephrectomy: report of the complication and review of the literature. J Urol 2004;172(1):183–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000132143.33340.51
24. Nadu A., Ekstein P., Szold A. et al. Ventilatory and hemodynamic changes during retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic nephrectomy: a prospective real-time comparison. J Urol 2005;174(3):1013–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000169456.00399.de
25. Cisek L.J., Gobet R.M., Peters C.A. Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. J Endourol 1998;12(2):95–100. DOI: 10.1089/end.1998.12.95
26. Choi J.E., You J.H., Kim D.K. et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2015;67(5):891–901. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.028
27. Tabayoyong W., Abouassaly R., Kiechle J.E. et al. Variation in surgical margin status by surgical approach among patients undergoing partial nephrectomy for small renal masses. J Urol 2015;194(6):1548–53. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.076

Вклад авторов
В.С. Чайков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, научное редактирование;
И.О. Дементьев: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование;
О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование;
Е.О. Щукина: написание текста статьи;
А.В. Троянов: обзор литературы по теме статьи.
Authors' contributions
V.S. Chaykov: developing the research design, article writing, scientific editing;
I.O. Dementyev: article writing, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;
E.O. Shchukina: article writing;
A.V. Troyanov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.С. Чайков / V.S. Chaykov: https://orcid.org/0000-0002-8711-4937
И.О. Дементьев / I.O. Dementyev: https://orcid.org/0000-0003-2780-9822
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: https://orcid.org/0000-0002-6112-2840
Е.О. Щукина / E.O. Shchukina: https://orcid.org/0000-0001-5431-8696
А.В. Троянов / A.V. Troyanov: https://orcid.org/0000-0001-7025-5365
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: https://orcid.org/0000-0001-7689-6032
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.11.2022. **Принята к публикации:** 23.02.2023.
Article submitted: 07.11.2022. **Accepted for publication:** 23.02.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-35-36

Рецензия на статью «Ретроперитонеоскопический доступ при органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака»

Review of the article "Retroperitoneoscopic access in organ-preserving treatment of renal cell carcinoma"

Органосохранение и доступ: как это связано?

Ознакомившись с выводами исследования об эффективности и безопасности ретроперитонеоскопического доступа для органосохраняющего лечения почечно-клеточного рака и его положительном влиянии на ускоренное послеоперационное восстановление пациента, можно почувствовать себя участником профсоюзного собрания 80-х годов прошлого столетия: все полностью согласны с принятой резолюцией о важной роли… Мне, убежденному стороннику ретроперитонеоскопического доступа, тоже представляется, что выводы статьи абсолютно справедливы и спорить сегодня уже особенно не о чем. Авторы и не пытаются опровергать складывающуюся постепенно «аксиому», сравнив, например, лапароскопические операции, выполненные ретроперитонеоскопическим доступом, с трансперитонеальными.

Видимо, как и мне, авторам ситуация представляется достаточно ясной. Работа ограничивается анализом собственных результатов 47 ретроперитонеоскопических резекций с данными других не менее убежденных сторонников доступа [1, 2]. Действительно, во многих исследованиях ранее были показаны преимущества ретроперитонеоскопии в отношении сокращения продолжительности операции и времени доступа к почечным сосудам, уменьшения влияния давления CO_2 на интраоперационную гемодинамику, снижения риска повреждения органов брюшной полости [2–5].

Однако повод для дискуссии всегда можно найти. Органосохраняющее лечение подразумевает максимальное сохранение функции почки. Примерно 2/3 представленных вмешательств были выполнены в условиях общей тепловой ишемии, 1/3 – без пережатия почечной артерии. Было отмечено снижение средней скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с 92,7 мл/мин/1,73 м^2 перед операцией до 85 мл/мин/1,73 м^2 через неделю после вмешательства (правда, статистически недостоверное). В принципе, очень неплохой результат, но это «в среднем по больнице». Если бы пациенты были поделены на группы, возможно, снижение СКФ после пережатия почечной артерии оказалось более достоверным.

Результаты некоторых исследований, в том числе наших, показали, что выполнение резекции почки в условиях посегментной ишемии позволяет достоверно сократить степень снижения СКФ в ближайшем и отдаленном периодах по сравнению с операцией с пережатием почечной артерии [4, 6, 7]. Но причем здесь ретроперитонеоскопия?

Авторы статьи справедливо отмечают, что ретроперитонеоскопический доступ обеспечивает более быстрый и удобный путь к почечной артерии и, добавлю, как правило к ее сегментарным ветвям. С этой точки зрения выполнение ретроперитонеоскопических резекций в условиях пережатия отдельных сегментарных ветвей позволило бы уменьшить ишемическое повреждение почки. Отмечу, что в нашем исследовании большая часть органосохраняющих операций на почке была выполнена ретроперитонеоскопическим доступом [7].

Можно вполне согласиться с авторами, что не любую резекцию стоит выполнять при сохраненном кровотоке, прежде всего из-за недостаточной визуализации и повышения риска положительного края. Безусловно, не всякая опухоль подходит и для использования посегментной ишемии вследствие особенностей сосудистой архитектоники. Однако иногда этот метод может быть оптимальным решением между безишемической резекцией и пережатием почечной артерии. Это, хотя и не отмеченное авторами обстоятельство, может служить еще одним основанием согласиться с выводами статьи об эффективности ретроперитонеоскопического доступа при резекции почки.

Статья, безусловно, будет интересна урологам, онкологам и нефрологам.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)
D.V. Perlin, MD, PhD, Professor
(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Uronephrology Center)

Литература / References

1. Gin G.E., Maschino A.C., Spaliviero M. et al. Comparison of perioperative outcomes of retroperitoneal and transperitoneal minimally invasive partial nephrectomy after adjusting for tumor complexity. Urology 2014;84(6):1355–60. DOI: 10.1016/j.urology.2014.07.045
2. Ng C.S., Gill I.S., Ramani A.P. et al. Transperitoneal *versus* retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes. J Urol 2005;174(3):846–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000169259.49754.02
3. Desai M.M., Strzempkowski B., Matin S.F. et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal *versus* retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2005;173(1):38–41. DOI: 10.1097/01.ju.0000145886.26719.73
4. Chung H.J., Chiu A.W., Chen K.K. et al. Alterations in pulmonary function after retroperitoneoscopic surgery. BJU Int 1996;78(6):821–5. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1996.02572.x
5. Перлин Д.В., Дымков И.Н., Зипунников В.П. и др. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия: сравнение трансперитонеального и ретроперитонеального доступов. Эндоскопическая хирургия 2019;25(4):12–7. DOI: 10.17116/endoskop20192504112
   Perlin D.V., Dymkov I.N., Zipunnikov V.P. et al. Laparoscopic radical nephrectomy: comparison of transperitoneal and retroperitoneal approach. Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery 2019;25(4):12–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20192504112
6. Shao P., Qin C., Yin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. Eur Urol 2011;59(5):849–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.037
7. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Каргин К.А. Лапароскопическая резекция почки с применением локальной ишемии. Урология 2013;(4):69–73.
   Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P., Kargin K.A. Laparoscopic partial nephrectomy using local ischemia. Urologiia = Urology 2013;(4):69–73. (In Russ.).

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45

Робот-ассистированная повторная резекция рецидивных опухолей почки

Б.Г. Гулиев

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев *gulievbg@mail.ru*

Введение. В настоящее время при органосохраняющей хирургии опухолей почки активно применяется робот-ассистированный доступ. Также его можно использовать при парциальной нефрэктомии у больных с местным рецидивом после предыдущей резекции.
Цель исследования – оценка эффективности повторной робот-ассистированной парциальной нефрэктомии рецидивных опухолей почки.
Материалы и методы. В центре урологии Мариинской больницы (Санкт-Петербург) с 2018 по 2022 г. робот-ассистированная парциальная нефрэктомия была выполнена 86 больным (46 (59,5 %) мужчинам и 40 (40,5 %) женщинам) с опухолью почки стадий T1a (n = 72) и T1b (n = 14). Средний возраст пациентов составил 58,0 ± 8,5 года, размер опухоли колебался от 1,2 до 5,2 см. По поводу рецидива опухоли после выполненной ранее парциальной нефрэктомии были оперированы 7 больных. Во всех случаях образование располагалось вне зоны первичной резекции. Время между 1-й и 2-й операциями составило в среднем 24 (12–46) мес. При гистологическом исследовании у 4 больных изначально был выявлен почечно-клеточный, у 2 – папиллярный, у 1 – хромофобный рак почки. У 5 пациентов диагностировано одно рецидивное образование, у 2 – два. Пережатие почечной артерии проводилось у 2, ее ветви – у 3, безышемическая резекция – у 2 пациентов. Выполняли оценку средней продолжительности операции, объема кровопотери, времени тепловой ишемии, пред- и послеоперационной функции почек.
Результаты. Среднее время операции при повторной парциальной нефрэктомии составило 180 (130–210) мин. Время тепловой ишемии при пережатии почечной артерии составило 16 и 20 мин, при селективной ишемии – 14, 18 и 24 мин. Средний объем кровопотери – 220 (80–650) мл. Интраоперационных осложнений не зафиксировано, послеоперационные осложнения I–II степеней по классификации Clavien наблюдались у 2 больных. Скорость клубочковой фильтрации снизилась в среднем на 8 % (с 62 до 54 мл/мин/1,73 м^2). За период наблюдения 16 мес рецидива опухоли не выявлено.
Заключение. Роботический доступ позволяет безопасно и эффективно выполнить резекцию рецидивной опухоли почки с удовлетворительными функциональными и промежуточными онкологическими результатами.

Ключевые слова: рак почки, рецидив опухоли, резекция почки, парциальная нефрэктомия, робот Da Vinci, робот-ассистированная резекция почки, повторная резекция почки

Для цитирования: Гулиев Б.Г. Робот-ассистированная повторная резекция рецидивных опухолей почки. Онкоурология 2023;19(1):37–45. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45

Robot-assisted repeat resection of recurrent kidney tumors

B.G. Guliev

Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;
Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteynyy Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Bakhman Gidayatovich Guliev *gulievbg@mail.ru*

Background. Currently, organ-preserving surgery of kidney tumors often involves robot-assisted access. It can also be used in partial nephrectomy in patients with local recurrence after previous resection.

Aim. To evaluate the effectiveness of repeat robot-assisted partial nephrectomy of recurrent kidney tumors.
Materials and methods. At the Urology Center of the Mariinsky Hospital (Saint Petersburg) between 2018 and 2022 robot-assisted partial nephrectomy was performed in 86 patients (46 (59.5 %) men and 40 (40.5 %) women) with stage T1a (n = 72) and T1b (n = 14) kidney tumors. Mean patient age was 58.0 ± 8.5 years, tumor size varied between 1.2 and 5.2 cm. Seven (7) patients were operated on due to tumor recurrence after previously performed partial nephrectomy. In all cases, lesion was located outside the site of primary resection. Mean time between the 1st and 2nd surgeries was 24 (12–46) months. Histological examination of primary tumor showed renal cell carcinoma in 4 patients, papillary carcinoma in 2 patients, chromophobe carcinoma in 1 patient. In 5 patients, one recurrent lesion was diagnosed, in 2 patients – two. Ligation of the renal artery was performed in 2 patients, its branch – in 3, ischemia-free resection – in 2 patients. Evaluation of mean operating time, blood loss volume, warm ischemia time, pre- and postoperative kidney function was performed.
Results. Mean operating time of repeat partial nephrectomy was 180 (130–210) minutes. Warm ischemia time for renal artery ligation was 16 and 20 minutes, for selective ischemia 14, 18 and 24 minutes. Mean blood loss volume was 220 (80–650) ml. No intraoperative complications were observed, grade I–II postoperative complications per the Clavien classification were observed in 2 patients. Mean decrease in glomerular filtration time was 8 % (from 62 to 54 mL/min/1.73 m^2). During 16-month follow up period, tumor recurrence was not observed.
Conclusion. Robotic access allows to safely and effectively perform resection of recurrent kidney tumors with satisfactory functional and intermediate oncological outcomes.

Keywords: kidney tumor, tumor recurrence, kidney resection, partial nephrectomy, Da Vinci robot, robot-assisted kidney resection, repeat tumor resection

For citation: Guliev B.G. Robot-assisted repeat resection of recurrent kidney tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):37–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45

Введение

В настоящее время рак почки остается распространенным злокачественным новообразованием мочеполовой системы. Активное развитие и внедрение современных методов визуализации привели к ранней диагностике опухолей почки и увеличению количества выявляемых небольших ренальных образований. Поэтому тактика оперативного лечения пациентов с данной патологией постепенно стала смещаться от радикальной нефрэктомии к органосохраняющим операциям [1, 2]. Среди последних чаще выполняют парциальную нефрэктомию (ПН), а при противопоказаниях к ней и выраженной морбидности пациента урологи прибегают к различным методам локальной аблации опухоли. Наряду с улучшением диагностики рака почки на ранних стадиях постепенно происходила эволюция хирургического доступа при проведении радикальной нефрэктомии или ПН. За последние десятилетия эти операции стали активно выполняться вначале лапароскопическим и далее робот-ассистированным доступами.

Увеличение количества небольших ренальных опухолей привело к росту выполнения органосохраняющих вмешательств, что, несомненно, может ассоциироваться с высоким риском местных рецидивов в оперированной почке. Частые рецидивы также могут быть связаны с расширением показаний к ПН при опухолях стадии ≥T1b и резекции более сложных образований [2–6]. В литературе встречаются различные показатели частоты развития рецидивов рака почки после органосохраняющих операций – от 2,9 до 11 % [7–10]. В исследовании P.H. Shah и соавт. у 5,6 % пациентов после первичной ПН по поводу клинически локализованного рака почки был обнаружен рецидив заболевания [4]. M.W. Salkini и соавт. низкую частоту рецидива (2,9 %) объясняют тем, что были проанализированы результаты ПН, выполненных только одним хирургом [8]. В отличие от них, урологи из Кливлендской клиники сообщили о частоте рецидивов 11 % после роботизированной, лапароскопической и открытой ПН [7].

Резекция почки может быть сложным вариантом хирургического лечения для тех пациентов, у которых ранее выполнялась ПН и у кого развилась рецидивная опухоль в ипсилатеральной почке. В подобных случаях различные урологические сообщества считают целесообразным выполнение радикальной нефрэктомии. Однако у определенной группы больных целесообразно провести повторную ПН, позволяющую максимально сохранить функцию почки. В небольшом количестве публикаций показано, что повторная ПН ассоциируется с хорошими функциональными и онкологическими результатами [11–14]. Однако при данной операции возможны технические проблемы из-за паранефральных рубцовых изменений и связанный с ними высокий риск осложнений. Значительные сложности возникают в тех случаях, когда планируется лапароскопическая ПН после открытого или малоинвазивного удаления ренального образования. В настоящее время при резекции опухоли почки, особенно рецидивной, привлекательным является робот-ассистированный доступ. Использование роботизированной системы Da Vinci, по сравнению с открытой и лапароскопической хирургией рака почки, позволяет безопасно

и с меньшим процентом осложнений удалить опухоль почки, особенно сложные и неудобно локализованные ренальные новообразования [1, 2, 14–16].

В англоязычной литературе публикаций о результатах робот-ассистированных ПН (РАПН) при рецидивных опухолях почек мало, нередко в разные годы представлены результаты только одной клиники, а в отечественной литературе подобные работы отсутствуют.

Цель исследования – продемонстрировать возможность и безопасность повторной РАПН у пациентов с рецидивом опухоли почки после предыдущей ее резекции.

Материалы и методы

В центре урологии Мариинской больницы (Санкт-Петербург) с 2018 по 2022 г. РАПН была выполнена 86 больным (46 (59,5 %) мужчинам и 40 (40,5 %) женщинам) с опухолью почки стадий T1a ($n = 72$) и T1b ($n = 14$). Средний возраст пациентов составил 58,0 ± 8,5 года, размер опухоли колебался от 1,2 до 5,2 см.

Всем больным перед операцией выполняли компьютерную томографию с ангиографией и трехмерной реконструкцией для определения локализации и размера опухоли, анатомии почечной артерии и ее ветвей. Для оценки новообразования применяли нефрометрическую шкалу R.E.N.A.L. Средний балл по нефрометрической шкале R.E.N.A.L. составил 5,8. Осложнения оценивали по классификации Clavien.

У 7 больных, у которых был диагностирован рецидив опухоли рака почки после предыдущей ПН, выполнялась повторная резекция почки. У 5 пациентов диагностировано одно, у 2 – два рецидивных образования, которые во всех случаях располагались вне зоны первичной резекции. Время между 1-й и 2-й операциями составило в среднем 24 (12–46) мес. При патоморфологическом исследовании изначально у 4 больных был выявлен почечно-клеточный, у 2 – папиллярный, у 1 – хромофобный рак. Данные пациентов с рецидивными опухолями почек представлены в табл. 1.

Всем пациентам выполнена повторная РАПН трансперитонеальным доступом. Пережатие почечной артерии проводилось у 2, ее ветви – у 3, безышемическая резекция – у 2 пациентов. Выполняли оценку среднего времени операции, объема кровопотери, времени тепловой ишемии (ВТИ), пред- и послеоперационной функции почек.

Таблица 1. *Данные больных с рецидивными опухолями почки после парциальной нефрэктомии (n = 7)*
Table 1. *Baselines of patients with recurrent kidney tumors after partial nephrectomy (n = 7)*

Показатель Characteristic	Значение Value
1	2
Пол, *n*: Gender, *n*: мужской male женский female	 4 3
Средний возраст больных (диапазон), лет Mean patient age (range), years	46,5 (35–72)
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м^2 Mean body mass index (range), kg/m^2	28,5 (24,0–35,0)
Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	2,4 ± 0,8 (1,2–3,5)
Сторона локализации, *n*: Location side, *n*: слева left справа right	 3 4
Средний балл по нефрометрической шкале R.E.N.A.L. (диапазон) Mean RENAL nephrometry score (range)	5,8 (5–8)
Время после первой операции, мес Time after first surgery, months	24 (14–46)

Окончание табл. 1
End of table 1

1	2
Предыдущая операция, *n*: Previous surgery, *n*:	
открытая резекция почки open kidney resection	2
лапароскопическая резекция почки laparoscopic kidney resection	5
Локализация опухоли (*n* = 9), *n*: Tumor location (*n* = 9), *n*:	
передняя anterior	5
по наружному краю почки on external tumor margin	2
задняя posterior	2

Хирургическая техника. О технике РАПН в нашей клинике мы сообщали ранее [16]. Все операции выполняли с помощью роботизированной хирургической системы Da Vinci Si и трансперитонеальным доступом. В положении больного на боку при РАПН слева устанавливали 5 портов, справа при необходимости для ретракции печени использовали дополнительный 5-миллиметровый порт.

Технические сложности, относящиеся к этой группе пациентов, в основном связаны с наличием рубцов в брюшной полости и паранефральном пространстве. Во время доступа и мобилизации почки следует свести к минимуму риск непреднамеренных внутрибрюшных травм. Необходимо аккуратное рассечение спаек, что позволяет избежать повреждения соседних органов и значительного кровотечения. При спайках, вовлекающих кишечник и его брыжейку, нужно минимально использовать электрокоагуляцию, чтобы исключить термотравму кишечника. Почечную артерию полностью пережимали у 2 больных с опухолями почечного синуса. В дальнейшем применяли только селективную ишемию, а во время последних 2 операций – безышемическую методику. Необходимо отметить, что внутрибрюшные спайки у больных после открытой ПН, оперированных люмботомическим доступом, были менее выражены, чем после лапароскопической ПН (рис. 1).

Следующим ответственным этапом операции является мобилизация почки и ее сосудов из рубцовых тканей. Необходимо соблюдать особую осторожность при выделении почечной артерии и вены, травма которых может привести к интенсивному кровотечению вплоть до нефрэктомии. Вопрос о пережатии почечной артерии решается индивидуально в зависимости от локализации и размера опухоли, а также от возможности выделения сосудов и их пережатия. Кроме этого, скелетирование артерии и вены по отдельности может быть слишком рискованным и нецелесообразным. Поэтому при необходимости для пережатия почечных сосудов можно использовать лапароскопический зажим Сатинского.

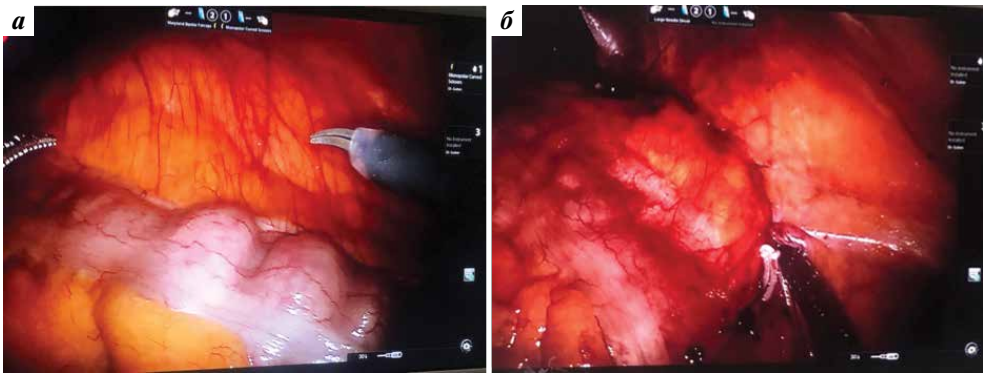


Рис. 1. *Робот-ассистированная резекция рецидивной опухоли левой почки: а – рубцовые изменения в брюшной полости после предыдущей открытой резекции почки отсутствуют; б – перитонизация раны после удаления рецидивной опухоли*
Fig. 1. *Robot-assisted resection of the left kidney tumor: a – no scarring in the abdominal cavity after previous open kidney resection; б – wound peritonization after resection of recurrent tumor*

Результаты

Повторная РАПН при рецидивной опухоли почки была успешной у всех больных. Среднее время операции составило 180 (130–210) мин. ВТИ при пережатии почечной артерии составило 16 и 20 мин, при селективной ишемии – 14, 18 и 24 мин. Средний объем кровопотери – 220 (80–650) мл. Интраоперационных осложнений при повторной РАПН не зафиксировано.

Послеоперационные осложнения I–II степеней по классификации Clavien наблюдались у 2 пациентов: у 1 больного выявлен илеус, разрешившийся спонтанно, у 2-го – кровотечение, потребовавшее переливания крови. Результаты повторной РАПН приведены в табл. 2. У 2 больных были удалены 2 образования (рис. 2). У 1 из них при контрольном обследовании рецидива опухоли не выявлено, функция почек удовлетворительная (рис. 3).

При патоморфологическом исследовании 9 резецированных опухолей в 5 случаях диагностирован почечно-клеточный рак, в 3 – папиллярный, в 1 – хромофобный рак, что совпало с результатами первичных гистологических исследований.

У всех больных была установлена стадия заболевания pT1a. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась в среднем на 8 % (с 62 до 54 мл/мин/1,73 м^2). За период наблюдения 16 мес рецидива опухоли не выявлено.

Таблица 2. *Хирургические результаты повторной робот-ассистированной резекции почки (n = 7)*

Table 2. *Surgical results of repeat robot-assisted kidney resection (n = 7)*

Показатель Characteristic	**Значение** Value
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operating time (range), minutes	180 (130–210)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), mL	220 (80–650)
Ишемия почки, *n* (время ишемии, мин): Kidney ischemia, *n* (ischemia time, min):	
стандартная standard	2 (16, 20)
селективная selective	3 (14, 18, 24)
безышемическая методика ischemia-free technique	2
Среднее время госпитализации (диапазон), дни Mean hospitalization time (range), days	3,5 (2–7)
Патогистологическая стадия pT1a, *n* pT1a pathohistological stage, *n*	7
Гистологический тип опухоли (*n* = 9), *n*: Tumor histological type (*n* = 9), *n*:	
почечно-клеточный рак renal cell carcinoma	5
папиллярный рак papillary carcinoma	3
хромофобный рак chromophobe carcinoma	1
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications	–
Послеоперационные осложнения (по классификации Clavien), *n*: Postoperative complications (per the Clavien classification), *n*:	
I	1
II	1
≥III	–
Средний период наблюдения (диапазон), мес Mean flow-up duration (range), months	16,0 (8,0–24,0)

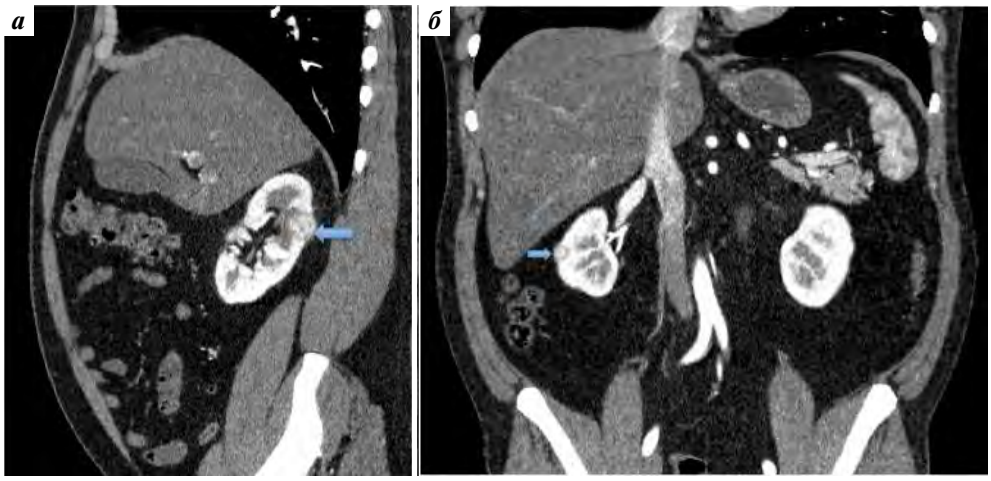


Рис. 2. *Рецидив опухоли правой почки после лапароскопической парциальной нефрэктомии: а – рецидивное образование правой почки размером 2,4 см (стрелка); б – рецидивная опухоль правой почки размером 1,2 см (стрелка)*
Fig. 2. *Recurrence of right kidney tumor after laparoscopic partial nephrectomy: a – recurrent tumor of the right kidney, size 2.4 cm (arrow); б – recurrent tumor of the right kidney, size 1.2 cm (arrow)*

Рис. 3. *Компьютерно-томографическая урография после робот-ассистированной резекции рецидивных опухолей правой почки. Функция обеих почек удовлетворительная*
Fig. 3. *Computed tomography urogram after robot-assisted resection of recurrent tumor of the right kidney. Satisfactory function of both kidneys*

Обсуждение

Органосохраняющие вмешательства стали основным методом лечения больных с небольшими опухолями почек и обеспечивают удовлетворительные функциональные и онкологические результаты. Однако после этих операций наблюдаются местные рецидивы, которые, по данным литературы, встречаются в 2,9–11 % случаев и чаще развиваются у больных с мультифокальными и наследственными формами рака почки [6–10, 12]. Подобным пациентам также требуется оперативное лечение, что представляет серьезную проблему, в том числе для урологов, в связи с высоким риском различных осложнений. Лечение рецидивных опухолей почки включает радикальную нефрэктомию, абляцию и повторную ПН. Среди них удаление почки необходимо рассматривать как крайний вариант, так как оно приводит к нарушению функции почек и нарастанию хронической болезни почек. Абляционные методы, несмотря на их малоинвазивность и эффективность, не всегда выполнимы из-за локализации опухоли или отсутствия необходимого оборудования.

В литературе повторные ПН описаны в нескольких работах, которые в основном касались результатов хирургического лечения пациентов с болезнью фон Гиппеля–Линдау [12, 13, 17–20]. Данные вмешательства, несомненно, позволяли сохранить функцию почки, избежать хронического диализа или отсрочить его, увеличить общую выживаемость. Однако после этих операций наблюдалась высокая частота интра- и послеоперацион-ных осложнений [11]. Из-за выраженного паранефрального рубцового процесса выполнение повторной ПН может быть сложным и длительным по времени даже в опытных руках [13]. Рубцовый процесс в паранефральном пространстве может затруднить выделение почки и ее сосудов при повторной ПН. В этих случаях риск повреждения соседних с зоной операции органов увеличивается, возможны травмы кишечника, плевральной полости, паренхиматозных органов. В работе N.W. Liu и соавт. сообщили о серьезных повреждениях кровеносных сосудов у 25 % пациентов, а мочевые свищи наблюдались в 3 раза чаще, чем при первичных ПН [13]. В связи с этим применение роботизированной системы может предоставить хирургу эффективный инструмент для решения существующих проблем.

Одним из ключевых моментов ПН является ВТИ, влияющее на конечную функцию оперированной почки. Среднее ВТИ при открытой повторной ПН было сравнительно длительным, особенно у пациентов с болезнью фон Гиппеля–Линдау, когда приходилось резецировать несколько опухолей. У больных при РАПН по поводу рецидивных опухолей почки среднее ВТИ было небольшим. По данным R. Autorino и соавт., оно составило 17,5 мин [21], в работе S. Jain и соавт. – 14,6 мин [22]. Для минимизации степени ишемии ПН нередко стали выполнять без пережатия почечной артерии, что может быть причиной выраженной интраоперационной кровопотери. Данная методика в открытой серии ПН применялась в 25–64 % случаев [12, 13, 17, 19]. Установлено, что предполагаемая кровопотеря при этих операциях была в 5 раз выше, чем у пациентов, перенесших первичную открытую ПН [12, 13].

В литературе встречается малое количество работ о результатах повторной РАПН [14, 21–23]. R. Autorino и соавт. 9 больным с рецидивными опухолями почек выполняли повторную РАПН. Средняя продолжительность РАПН составила 153 мин, ВТИ – 17,5 мин, объем интраоперационной кровопотери – 150 (75–275) мл. Интраоперационных осложнений не отмечено, в послеоперационном периоде наблюдались кишечная непроходимость (n = 1) и временное повышение уровня креатинина в крови (n = 1), которое не требовало проведения диализа. Все пациенты были живы на момент последнего наблюдения. После операции зафиксировано среднее снижение СКФ на 7 % без существенной разницы между средними значениями данного показателя до и после операции (70,5 мл/мин/1,73 м^2 против 63,5 мл/мин/1,73 м^2; p >0,05). Ограниченный период наблюдения не позволяет достоверно оценить онкологические исходы. Тем не менее отрицательный хирургический край резекции у всех пациентов представляет обнадеживающие отдаленные результаты [21].

S. Jain и соавт. выполнили повторную РАПН 5 мужчинам со средним возрастом 64,2 года, ранее перенесшим открытую (n = 4) или лапароскопическую (n = 1) ПН по поводу почечно-клеточного (n = 2) и папиллярного (n = 2) рака почки. Время между 1-й и 2-й операциями составило 27 (9–60) мес. У 1 пациента после лапароскопической ПН результаты патоморфологического исследования удаленного препарата показали нормальную почечную паренхиму. СКФ после двух операций снизилась в среднем на 10 %. У всех 5 пациентов установлена стадия заболевания pT1a, гистологически выявлен почечно-клеточный (n = 3) и папиллярный (n = 2) рак. При среднем сроке наблюдения 15,6 (8–21) мес данных о наличии рецидива не получено [22].

M. Watson и соавт. 124 пациентам выполнили РАПН, 26 (21 %) из них – повторную ПН. У 22 из 26 больных выполнена вторичная ПН, у 2 – третичная. В этой когорте 16 (62 %) пациентов имели в анамнезе предыдущие открытые ипсилатеральные операции, остальные 10 больных ранее перенесли минимально инвазивные вмешательства, 4 из них выполнена термоаблация. В серии из 26 роботизированных резекций почки к конверсии авторы прибегли в 4 (15,4 %) случаях. Среднее число резецированных опухолей при повторной РАПН составило 3 (1–29), в то время как в группе первичной РАПН – 1,5 (1–52) (p = 0,44). Объем кровопотери был значительно выше (p = 0,01) в группе повторной РАПН по сравнению с первичной (900 мл против 500 мл). Высокий объем кровопотери может быть связан со сложностью операций из-за рубцовых изменений и использования безышемической резекции. Выраженность рубцовых тканей после предыдущих операций сильно отличается. В некоторых случаях спайки могут быть минимальными, в то время как у других больных наблюдается выраженный рубцовый процесс. Пережатие почечной артерии проводилось в 44,4 % случаев со средним ВТИ 28 мин. У 46 (46,9) из 98 больных с первичной РАПН диагностировано наследственное заболевание, которое выявлено у 19 (73,1 %) из 26 пациентов, подвергнутых повторной РАПН (p = 0,07). Авторы также отметили хорошее сохранение функции почек при 3-месячном наблюдении после повторной РАПН, снижение СКФ составило 5,2 % (от 39,50 до 24,66 %). Случаев потери почки не зафиксировано, поэтому диализ не выполнялся [14].

A. Martini и соавт. выполнили спасительную робот-ассистированную операцию на почке 67 пациентам, которым ранее выполнялись ПН (n = 32) и локальная аблация опухоли (n = 35). После первичной ПН 2 больным выполнена РАПН, 10 больным – робот-ассистированная радикальная нефрэктомия (РАРН) в связи с метахронным рецидивом в той же почке. Интра- и послеоперационных осложнений не было. В связи с локальным рецидивом в зоне предыдущей резекции 6 пациентов были подвергнуты РАПН и 14 – РАРН. В группе РАПН интраоперационные осложнения наблюдались в 33 % случаев, послеоперационных осложнений не зафиксировано. В группе РАРН интраоперационных осложнений не отмечено, послеоперационные наблюдались в 7 % случаев. За 3 года наблюдения после РАПН и РАРН локальный рецидив отсутствовал у 64 и 82 % больных соответственно. После этих операций 3-летняя выживаемость составила 80 и 79 %, СКФ – 57 и 45 мл/мин/1,73 м^2 соответственно. После аблации все 35 больных были подвергнуты РАПН, интраоперационных осложнений не отмечено, послеоперационные наблюдались в 20 % случаев. Местных рецидивов не выявлено, выживаемость без метастазов составила 90 %, СКФ – 38 мл/мин/1,73 м^2 [23].

S. Gurram и соавт. выполнили повторную ПН 192 пациентам. Из них 113 больных были подвергнуты открытой ПН после предварительной открытой (n = 103) и малоинвазивной (n = 10) резекции почки. Повторная РАПН

выполнена 79 больным после открытой ($n = 47$) и малоинвазивной ($n = 32$) ПН. Частота общих и серьезных (≥III степени) осложнений составила 65 и 19 % соответственно. Частота гемотрансфузий, общих и серьезных осложнений была статистически значимо меньше при РАПН, чем при открытой ПН. Мультивариантный анализ показал, что роботический доступ был протективным фактором развития серьезных осложнений ($p = 0{,}02$), в том числе выраженной кровопотери ($p = 0{,}004$) [24]. По данным литературы, S. Gurram и соавт. [24] имеют наибольший опыт повторной ПН при рецидивных опухолях почки, в том числе с использованием роботического доступа.

Ограничением как проведенного нами исследования, так и работ R. Autorino и соавт. [21] и S. Jain и соавт. [22], является небольшое число оперированных больных с рецидивными опухолями почек. Это не позволяет провести сравнительный анализ с результатами других методов лечения данной группы пациентов. Кроме того, непродолжительные сроки наблюдения представляет собой еще одно существенное ограничение настоящего исследования. Основная цель нашей работы состояла в том, чтобы установить эффективность и безопасность повторной РАПН у больных с рецидивными опухолями почек. Необходимы дальнейшие межклинические исследования с более длительным периодом наблюдения для оценки отдаленных функциональных и онкологических результатов повторной резекции рецидивных опухолей почки.

Заключение

Повторная РАПН может быть методом выбора у больных с местным рецидивом опухоли после ранее выполненной резекции почки. Несмотря на определенные сложности проведения операций из-за рубцовых изменений, роботический доступ позволяет безопасно и эффективно выполнить повторную ПН у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurice M.J., Zhu H., Kim S.P., Abouassaly R. Increased use of partial nephrectomy to treat high-risk disease. BJU Int 2016;117(6):75–86. DOI: 10.1111/bju.13262
2. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. Eur Urol 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060
3. Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А. и др. Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой? Онкоурология 2019;15(4):39–49. DOI: 10.17560/1726-9776-2019-15-4-39-49
Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A. et al. Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney? Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):39–49. (In Russ.). DOI: 10.17560/1726-9776-2019-15-4-39-49
4. Shah P.H., Moreira D.M., Okhunov Z. et al. Positive surgical margin increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors. J Urol 2016;196(2):327–34. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.075
5. Muhlbauer J., Kowalewski K.F., Walach M.T. et al. Partial nephrectomy preserves renal function without increasing the risk of complications compared with radical nephrectomy for renal cell carcinoma of stages pT2–3a. Int J Urol 2020;27(10):906–13. DOI: 10.1111/iju.14326
6. Hamilton Z.A., Capitano U., Pruthi D. et al. Risk factors for upstaging, recurrence and mortality in clinical T1-2 renal cell carcinoma patients upstaged to pT3 disease: an international analysis utilizing the 8th edition of the tumor-node-metastasis staging criteria. Urology 2020;138:60–8. DOI: 10.1016/j.urology.2019.11.036
7. Mouracade P., Kara O., Maurice M.J. et al. Patterns and predictors of recurrence after partial nephrectomy for kidney tumors. J Urol 2017;197(6):1403–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.046
8. Salkini M.W., Idris N., Lamoshi A.R. The incidence and pattern of renal cell carcinoma recurrence after robotic partial nephrectomy. Urol Annal 2019;11(4):353–7. DOI: 10.4103/UA.UA_134_18
9. Wood E.L., Adibi M., Qiao W. et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. J Urol 2018;199(2):393–400. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.072
10. Kriegmair M.C., Bertolo R., Karakiewicz P.I. et al. Systematic review of the management of local kidney cancer relapse. Eur Urol Oncol 2018;1(6):512–23. DOI: 10.1016/j.euo.2018.06.007
11. Shuch B., Linehan W.M., Bratslavsky G. Repeat partial nephrectomy: surgical, functional and oncological outcomes. Curr Opin Urol 2011;21(5):368–75. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32834964ea
12. Johnson A., Sudarshan S., Liu J. et al. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. J Urol 2008;180(1):89–93. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.030
13. Liu N.W., Khurana K., Sudarshan S. et al. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. J Urol 2010;183(5):1719–24. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.010
14. Watson M., Sidana A., Walton Diaz A. et al. Repeat robotic partial nephrectomy: characteristics, complications and renal functional outcomes. J Endourol 2016;30(11):1219–26. DOI: 10.1089/end.2016.0517
15. Ракул С.А., Поздняков К.В., Елоев Р.А. Органосохраняющие операции при сложных опухолях почек. Урология 2020;(6):99–105. DOI: 10.18565/urology.2020.6.99-105
Rakul S.A., Pozdnyakov K.V., Eloev R.A. Nephron sparing surgery in complex kidney tumors. Urologiia = Urology 2020;(6):99–105. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.6.99-105
16. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Ягубов Х.Х. Робот-ассистированная парциальная нефрэктомия с селективной ишемией. Урология 2022;(1):55–60. DOI: 10.10565/urology.2022.1-55-60
Guliev B.G., Komyakov B.K., Yagubov Kh.Kh. Robot-assisted partial nephrectomy with selective ischemia. Urologiia = Urology 2022;(1):55–60. (In Russ.). DOI: 10.10565/urology.2022.1-55-60
17. Magera J.S., Frank I., Lohse C.M. et al. Analysis of repeat nephron sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant. J Urol 2008;179(3):853–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.049
18. Bratslavsky G., Liu J.J., Johnson A.D. et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: Feasibility and outcomes. J Urol 2008;179(1):67–70. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.150

19. Kowalczyk K.J., Hooper H.B., Linehan W.M. et al. Partial nephrectomy after previous radio frequency ablation: the National Cancer Institute experience. J Urol 2009;182(5):2158–63. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.064
20. Yoshida K., Kondo T., Takagi T. et al. Clinical outcomes of repeat partial nephrectomy compared to initial partial nephrectomy of a solitary kidney. Int J Clin Oncol 2020;25(6):1155–62. DOI: 10.1007/s10147-020-01633-w
21. Autorino R., Khalifeh A., Laydner H. et al. Repeat robot-assisted partial nephrectomy: feasibility and early outcomes. BJU Int 2013;111(5):767–72. DOI: 10.1111/j.1464-4108.2013.11800.x
22. Jain S., Yates J.K. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy for recurrent renal-cell carcinoma in patients previously treated with nephron-sparing surgery. J Endourol 2013;27(3):309–12. DOI: 10.1089/end.2012.0184
23. Martini A., Turri F., Barod R. et al. Surgery for local recurrence after surgical resection or renal mass ablation: classification, techniques and clinical results. Eur Urol 2021;80(6):730–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.04.003
24. Gurram S., Friedberg N.A., Gordhan C. et al. Reoperative partial nephrectomy – does previous surgical footprint impact outcomes? J Urol 2021;206(3):539–47. DOI: 10.1097/JU.0000000001837

ORCID автора / ORCID of author
Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: https://orcid.org/0000-0002-2359-6973

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».
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 Mariinsky Hospital.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.10.2022. **Принята к публикации:** 31.01.2023.
Article submitted: 04.10.2022. **Accepted for publication:** 31.01.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60

Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование

М.И. Волкова[1, 2], А.С. Калпинский[3], К.В. Меньшиков[4], Л.В. Горбулева[5], О.И. Евсюкова[6], В.Р. Мелтонян[7], С.В. Мишугин[8], М.Р. Матуров[8], А.С. Ольшанская[9], Д.Ю. Шеметов[10], Т.А. Санникова[11], М.В. Махнутина[12], М.А. Филипьева[12], Е.А. Гайсина[13], Е.Г. Овчинникова[14], В.Б. Матвеев[6], Б.Я. Алексеев[3, 15]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;
[2]кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
[3]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[4]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;
[5]ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023 Республика Крым, Симферополь, ул. Беспалова, 49А;
[6]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;
[7]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;
[8]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;
[9]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы (Центр амбулаторной онкологической помощи СВАО)»; Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4;
[10]ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;
[11]ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15;
[12]ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;
[13]ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр»; Россия, 625026 Тюмень, ул. Мельникайте, 117;
[14]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;
[15]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Мария Игоревна Волкова *mivolkova@rambler.ru*

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности кабозантиниба у неотобранных пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в 1-й и последующих линиях терапии.

Материалы и методы. В многоцентровое обсервационное исследование было последовательно включено 92 пациента с морфологически верифицированным метастатическим почечно-клеточным раком, получавшие кабозантиниб (60 мг/сут) в 16 российских центрах. Медиана возраста больных составила 56 (19–79) лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. На момент старта терапии кабозантинибом ECOG PS 2 имел место у 27,2 % пациентов. Наиболее частым гистологическим вариантом рака почки являлся светлоклеточный (90,2 %). У большинства больных диагностированы синхронные (71,7 %) множественные метастазы (60,9 %). Предшествующая нефрэктомия выполнена в 87,0 % случаев. Прогноз по шкале International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) был расценен как благоприятный у 5,4 %, промежуточный – у 58,7 % и неблагоприятный – у 35,9 % больных. Кабозантиниб в качестве терапии 1-й линии применялся в 9 (9,8 %), после 1–5 линий системной терапии – в 83 (90,2 %) случаях. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 11 (2,3–44,5) мес.

Результаты. У больных, получавших кабозантиниб в качестве терапии 1-й линии, частота объективного ответа составила 66,7 %, контроль над опухолью достигнут в 100 % случаев. Медиана времени до объективного ответа

равнялась 2,6 (1,9–3,6) мес, медиана продолжительности объективного ответа – 13,2 (6,2–21,5) мес. Медианы беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) не достигнуты, 6- и 12-месячная БПВ составила 77,8 и 77,8 %, 6- и 12-месячная ОВ – 88,9 и 88,9 % соответственно. Кабозантиниб в качестве 2-й и последующих линий терапии обеспечил частоту объективного ответа 34,9 % и частоту контроля над опухолью, достигшую 97,6 %. Медиана времени до объективного ответа составила 2,5 (1,8–4,1) мес, медиана продолжительности объективного ответа – 12,6 (5,5–27,3) мес. Медиана БПВ не достигнута (6- и 12-месячная БПВ – 92,5 и 73,1 % соответственно), медиана ОВ составила 32,6 мес (6- и 12-месячная ОВ – 97,4 и 80,8 % соответственно). Любые нежелательные явления развились в 88,8 %, нежелательные явления III–IV степени – в 32,6 % случаев. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были артериальная гипертензия (18,5 %), диарея (6,5 %) и ладонно-подошвенная эритродизестезия (6,5 %). Неприемлемая токсичность потребовала отмены лечения у 2,2 %, прерывания терапии – у 16,3 % и снижения дозы – у 30,4 % больных.

Заключение. Кабозантиниб в 1-й и последующих линиях терапии метастатического почечно-клеточного рака в реальной мировой практике продемонстрировал высокую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с результатами рандомизированных исследований II–III фаз.

Ключевые слова: кабозантиниб, метастатический почечно-клеточный рак, терапия 1-й линии, терапия 2-й линии

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В. и др. Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. Онкоурология 2023;19(1):46–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60

Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study

M.I. Volkova[1, 2], A.S. Kalpinskiy[3], K.V. Men'shikov[4], L.V. Gorbuleva[5], O.I. Evsyukova[6], V.R. Meltonyan[7], S.V. Mishugin[8], M.R. Maturov[9], A.S. Ol'shanskaya[9], D.Yu. Shemetov[10], T.A. Sannikova[11], M.V. Makhnutina[12], M.A. Filip'eva[12], E.A. Gaysina[13], E.G. Ovchinnikova[14], V.B. Matveev[6], B.Ya. Alekseev[3, 15]

[1]City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
[2]A.I. Savitskiy Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;
[3]P.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;
[4]Republican Clinical Oncological Dispensary, Bashkortostan Ministry of Health; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;
[5]V.M. Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary; 49A Bespalova St., Simferopol, Republic of Crimea 295023, Russia;
[6]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
[7]N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;
[8]D.D. Pletnyov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;
[9]City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (Center for Outpatient Oncological Help of North-Eastern Administrative District); Build. 4, 26 Durova St., Moscow 129090, Russia;
[10]Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;
[11]Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Baumana St., Perm 614066, Russia;
[12]Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;
[13]Multi-Profile Consulting-Diagnostic Center; 117 Mel'nikayte St., Tumen 625026, Russia;
[14]Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603163, Russia;
[15]Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova *mivolkova@rambler.ru*

Purpose: an assessment of efficacy and safety of cabozantinib in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma in the first and subsequent lines of therapy.

Materials and methods. Russian multicenter observational study included 92 consecutive patients with morphologically verified metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib (60 mg/d) in 16 Russian centers. Median age of the patients was 56 (19–79) years, a male-to-female ratio – 3:1. At the start of cabozantinib therapy 27.2 % of patients had ECOG PS 2. Most common histological type of kidney cancer was clear-cell RCC (90.2 %). Most patients were diagnosed with synchronous (71.7 %) multiple metastases (60.9 %). Previous nephrectomy was performed in 87.0 % of cases. Prognosis according to International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) score was assessed as favorable in 5.4 %, intermediate – in 58.7 % and poor – in 35.9 % patients. Cabozantinib as the first-line therapy was administered in 9 (9.8 %), following 1–5 lines of systemic treatment – in 83 (90.2 %) cases. Median follow-up was 11 (2.3–44.5) months.

Results. In patients, receiving cabozantinib as the first-line therapy, objective response rate was 66.7 %, tumor control was reached in 100 % of cases. Median time to the objective response was 2.6 (1.9–3.6) months, median objective response duration – 13.2 (6.2–21.5) months. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were not reached, 6- and 12-months PFS was 77.8 % and 77.8 %, 6- and 12-months OS – 88.9 % and 88.9 % respectively. Cabozantinib as the second and subsequent lines of therapy provided objective response rate of 34.9 %, tumor control rate – 97.6 %. Median time to the objective response was 2.5 (1.8–4.1) months, median objective response duration – 12.6 (5.5–27.3) months. Median PFS was not reached (6- and 12-months PFS – 92.5 % and 73.1 % respectively), median OS was 32.6 months (6- and 12-months OS – 97.4 % and 80.8 % respectively). Any adverse events (AE) developed in 88.8 %, AE grade III–IV – in 32.6 % of cases. Most frequent AE grade III–IV included arterial hypertension (18.5 %), diarrhea (6.5 %) and palmar-plantar erythrodysesthesia (6.5 %). Unacceptable toxicity demanded treatment cancellation in 2.2 %, therapy interruption – in 16.3 % and dose reduction – in 30.4 % of patients.
Conclusion. Cabozantinib as the first and subsequent lines of therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in the real world practice demonstrated high efficacy and better tolerability comparing with population assigned for cabozantinib monotherapy in the randomized phase II–III trials.

Keywords: cabozantinib, metastatic renal cell carcinoma, first-line therapy, second-line therapy

For citation: Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Men'shikov K.V. et al. Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):46–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является распространенным онкоурологическим заболеванием. Несмотря на миграцию стадии рака почки в сторону повышения частоты выявления неметастатических форм опухоли на момент первичного диагноза, доля пациентов с впервые выявленным метастатическим ПКР остается высокой и достигает 19,6 % [1]. Помимо этого, у 18,2 % радикально оперированных больных раком почки в дальнейшем развивается прогрессирование опухолевого процесса [2]. Распространенные формы ПКР являются показанием для системного противоопухолевого лечения, основанного на таргетной антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами, блокаторами mTOR и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа [3].

Кабозантиниб – высокоаффинный мультикиназный ингибитор 2-го поколения, доказавший свою эффективность у пациентов с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным раком почки как в монорежиме [4–6], так и в комбинации с ингибитором PD-1 ниволумабом [7]. Монотерапия кабозантинибом имеет широкий спектр показаний, включающий 1-ю линию терапии распространенного светлоклеточного ПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC), 1-ю линию терапии распространенного папиллярного ПКР, а также 2-ю и последующие линии терапии при ПКР, резистентном к антиангиогенному лечению [3]. Основанием для данных рекомендаций послужили результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) II и III фаз [4–7].

Для подтверждения эффективности и безопасности монотерапии кабозантинибом у неотобранных больных распространенным ПКР, получающих лечение в реальной клинической практике России, инициировано наблюдательное исследование IV фазы ROSCARCC (Russian Observational Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma). Представленная работа отражает результаты первого анализа данного исследования.

Методы

В исследовании, проводившемся с 15.03.2019 по 15.03.2023, приняли участие 16 клинических центров Российской Федерации. Исследование являлось наблюдательным: обследование пациентов выполнялось в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапия кабозантинибом проводилась согласно инструкции по применению препарата [8]. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Критериями включения являлись возраст ≥18 лет, морфологически подтвержденный диагноз распространенного ПКР и назначение пациенту кабозантиниба. Критериями исключения были противопоказания для назначения кабозантиниба, указанные в инструкции по применению препарата [8].

Первичной конечной точкой исследования была оценка беспрогрессивной выживаемости (БПВ), вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты (ЧОО) и длительности ответа на лечение, частоты и длительности контроля над опухолью, а также профиль безопасности монотерапии кабозантинибом.

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от даты начала терапии кабозантинибом до даты регистрации прогрессирования заболевания, смерти пациента от рака почки или последнего наблюдения. Общую продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии кабозантинибом 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 [9]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 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 [10].

Анализ полученных результатов проводили с помощью коммерчески доступного блока статистических программ. Проводили анализ зависимости ЧОО, БПВ и ОВ от демографических признаков (пол, возраст), характеристик опухолевого процесса (категории T, N, M, grade, наличие саркоматоидной дифференцировки, количество пораженных органов, количество и локализация метастазов), группы риска IMDC, вида, эффективности и токсичности предшествующего лечения, токсичности и изменений дозового режима терапии кабозантинибом (редукция дозы, перерыв в лечении). Для оценки статистической значимости различий между количественными показателями вычисляли критерий t Стьюдента для нормально распределенных величин или непараметрический критерий Манна–Уитни. 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 Cox.

Материалы

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включили медицинские данные 92 больных распространенным ПКР, соответствующих критериям включения. Медиана возраста пациентов составила 56 (19–79) лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. На момент старта таргетной терапии кабозантинибом удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS 0–1) имели 70,6 %, ECOG PS 2 – 27,2 % больных; в 2 (2,2 %) случаях соматический статус не оценен. У всех пациентов верифицирован ПКР. Доминирующим гистологическим вариантом опухоли был светлоклеточный (90,2 %) (в 9 (9,8 %) случаях – с саркоматоидным компонентом); в 6 (6,5 %) наблюдениях диагностирован папиллярный ПКР, у 3 (3,3 %) пациентов вариант ПКР не уточнен. У 71,7 % больных диссеминация опухолевого процесса развилась синхронно с опухолью почки. В большинстве случаев метастазы были множественными (60,9 %). Поражение более одного органа имело место у 50,0 % больных. Чаще всего диагностировались метастазы в лимфатических узлах (79,3 %), легких (72,8 %), костях (38,0 %) и печени (27,2 %). Менее чем у 10 % пациентов выявлены опухолевые очаги в надпочечниках (7,6 %), контралатеральной почке (4,3 %), париетальной брюшине и большом сальнике (4,3 %), плевре (2,2 %), поджелудочной железе (2,2 %). У 8,7 % больных имел место местный рецидив в ложе удаленной почки. В группу исследования также вошло 4 (4,3 %) пациента с метастазами в головном мозге (табл. 1).

Первичная опухоль была удалена у большинства (87,0 %) больных, в 66 (71,7 %) случаях – с циторедуктивной целью. Удалению метастазов рака почки подвергнуто 21,7 % пациентов, в том числе для снижения интенсивности симптомов в 6 (6,5 %) наблюдениях. Четверым (4,3 %) больным была проведена стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге.

Ранее противоопухолевая терапия проводилась 83 (90,2 %) пациентам, 9 (9,8 %) больных предшествующего лекарственного лечения не получали. Одну линию терапии до назначения кабозантиниба получили 45,7 %, более одной (2–5) – 44,5 % больных, при этом анти-VEGF-таргетная терапия ранее использовалась в 82,6 %, ингибиторы mTOR – в 15,9 %, блокаторы PD-(L)1 – в 38,0 % наблюдений. В большинстве случаев (59,0 %) максимальным ответом на предшествующее системное лечение являлась стабилизация с медианой длительности беспрогрессивного периода на фоне 1, 2, 3 и 4-й линий терапии 14,7; 10,6; 13,1 и 6,4 мес соответственно; продолжительность жизни без прогрессирования на фоне 5-й линии лечения у 1 пациента составила 6 мес. Основной причиной отмены предшествующей терапии являлось прогрессирование (98,8 %). Непереносимая токсичность в процессе предыдущих линий лекарственного лечения регистрировалась у 15 (16,3 %) пациентов, при этом в 10 (10,9 %) случаях НЯ трактовались как следствие назначения антиангиогенной терапии, в 5 (5,4 %) – как аутоиммунное воспаление на фоне ингибиторов PD-(L)1 (табл. 2).

К моменту начала комбинированной таргетной терапии у всех пациентов была определена группа прогноза IMDC. В группу хорошего прогноза классифицировано 5,4 %, промежуточного – 58,7 %, плохого – 35,9 % больных (см. табл. 1).

Всем пациентам назначалась таргетная терапия кабозантинибом 60 мг/сут. Коррекция режима терапии

производилась согласно инструкции к препарату [8]. Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным стандартам каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную 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 сцинтиграфия, МРТ или рентгенография костей. Больным с метастазами в головном мозге производилась МРТ или компьютерная томография головы с контрастированием.

Таблица 1. *Характеристика больных (n = 92)*
Table 1. *Patients characteristic (n = 92)*

Характеристика Characteristic	*n*	%
1	2	3
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	56 (19–79)	
Пол: Gender:		
мужской male	60	65,2
женский female	32	34,8
Соматический статус по шкале ECOG: ECOG performance status:		
0	10	10,8
1	55	59,8
2	25	27,2
не оценен not assessed	2	2,2
Вариант почечно-клеточного рака: Renal cell carcinoma variant:		
светлоклеточный clear-cell	83	90,2
папиллярный papillary	6	6,5
не уточнен not specified	3	3,3
Саркоматоидный компонент в опухоли Sarcomatoid tumor component	9	9,8
Время появления метастазов: Time of metastases development:		
синхронные synchronous	66	71,7
метахронные metachronous	26	28,3
Количество метастазов: Metastases number:		
солитарные solitary	36	39,1
множественные multiple	56	60,9
Количество локализаций метастазов: Metastatic site:		
поражение 1 органа 1 site	46	50,0
поражение >1 органа >1 site	46	50,0

Окончание табл. 1
End of table 1

1	2	3
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
лимфатические узлы lymph nodes	73	79,3
легкие lungs	67	72,8
кости bones	35	38,0
печень liver	25	27,2
местный рецидив local recurrence	8	8,7
надпочечник adrenal gland	7	7,6
почка контралатеральная contralateral kidney	4	4,3
головной мозг brain	4	4,3
париетальная брюшина, сальник peritoneum, omentum	4	4,3
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	2	2,2
поджелудочная железа pancreas	2	2,2
Удаление первичной опухоли* Primary tumor resection*	80	87,0
Удаление метастазов** Metastasectomy**	20	21,7
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший favorable	5	5,4
промежуточный intermediate	54	58,7
плохой poor	33	35,9

**Радикальная нефрэктомия – 26 (28,3 %).*
***Радикальное – 14 (15,2 %).*
**Radical nephrectomy – 26 (28.3 %).*
***Radical – 14 (15.2 %).*

Таблица 2. *Предшествующее лечение (n = 92)*

Table 2. *Previous treatment (n = 92)*

Характеристика Characteristic	Значение Value	
1	2	
Количество линий предшествующей терапии, *n* (%): Lines of previous therapy, *n* (%):		
0	9	9,8
1	42	45,7
2	29	31,5
3	7	7,6
4	4	4,3
5	1	1,1

Окончание табл. 2
End of table 2

1	2	
Применявшиеся препараты, *n* (%): Administered agents, *n* (%):		
анти-VEGF anti-VEGF	76	82,6
анти-mTOR* anti-mTOR*	13	15,9
анти-PD-(L)1** anti-PD-(L)1**	35	38,0
Максимальный ответ на предшествующее лечение, *n* (%)***: The best response to previous therapy, *n* (%)***:		
полный complete	1	1,2
частичный partial	33	39,8
стабилизация stabilization	49	59,0
Медиана длительности терапии 1–4-й линий (min–max), мес***: Median duration of 1–4 lines therapy (min–max), months***:		
1-я линия 1st line	14,7 (1–63)	
2-я линия 2nd line	10,6 (2,0–25,2)	
3-я линия 3rd line	13,1 (1,0–55,0)	
4-я линия 4th line	6,4 (3,0–16,0)	
5-я линия 5th line	6	
Причина отмены предшествующей терапии, *n* (%)***: Reason for canceling previous therapy, *n* (%)***:		
прогрессирование progression	82	98,8
непереносимая токсичность unacceptable toxicity	15	16,3

**В составе комбинации ленватиниба с эверолимусом – 9.*
***В составе иммунотаргетных комбинаций – 7.*
****Из 83 больных, ранее получавших противоопухолевую терапию.*
**In combination with lenvatinib and everolimus – 9.*
***In combination with immunotarget combinations – 7.*
****Among 83 patients who previously received antitumor therapy.*

Результаты

При медиане наблюдения 11 (2,3–44,5) мес лечение продолжают 57 (62,0 %), завершили терапию 35 (38,0 %) из 92 пациентов. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование в 26 (28,2 %), смерть – в 6 (6,5 %), непереносимая токсичность – в 2 (2,2 %), отсутствие препарата – в 1 (1,1 %) случае. Медиана длительности завершенной таргетной терапии у 35 больных равнялась 12,5 (3,4–44,5) мес, медиана количества завершенных циклов терапии – 10 (1–27). Медиана длительности терапии во всей группе исследования достигла 10,4+ (1+...44,5) мес, медиана количества циклов лечения – 9 (0–27).

Ответ на лечение оценен у всех пациентов. По критериям RECIST лучший ответ расценен как полный в 2 (2,2 %), частичный – в 33 (35,9 %), стабилизация – в 55 (59,8 %), прогрессирование – в 2 (2,2 %) случаях. Медиана времени до развития лучшего ответа составила 2,5 (1,8–4,1) мес. ЧОО достигла 38,1 % (медиана длительности – 12,8 (5,5–27,3) мес), контроля над опухолью – 97,8 % (медиана длительности – 11,9 (3,0–27,3) мес). ЧОО у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии, была недостоверно выше по сравнению с больными, которым ранее назначалась предшествующая терапия (66,7 и 34,9 % соответственно; $p = 0,108$), частота контроля над опухолью в данных подгруппах

оказалась одинакова (100 и 97,6 % соответственно; $p = 0,785$) (табл. 3). Среди предлеченных больных отмечено значимое увеличение ЧОО у пациентов, ранее получавших ингибиторы VEGF(R) (с 0 до 38,2 %; $p = 0,043$), которым ранее не назначались блокаторы mTOR (с 7,7 до 40,0 %; $p = 0,021$), подвергнутых терапии кабозантинибом без перерывов (с 13,3 до 42,9 %; $p = 0,027$).

У 80 пациентов зарегистрированы максимальные доли изменения суммы диаметров целевых очагов в процессе лечения. В 72 (90,0 %) случаях отмечено уменьшение размеров метастазов, в среднем на –29,9 % (–5...–100 %). Влияния предшествующего лечения на изменения суммы диаметров таргетных очагов не отмечено, при этом любое уменьшение размеров опухолей зарегистрировано у всех больных, получавших кабозантиниб в 1-й линии лечения (медиана уменьшения суммы диаметров таргетных очагов по сравнению с исходным –48 % (–19...–100 %)) и 63 (88,7 %) из 71 пациента с репортированной динамикой размеров опухолей на фоне ≥2 линии терапии (медиана изменений суммы диаметров таргетных очагов –22,9 % (25...–100 %) (рис. 1).

Таблица 3. *Эффективность терапии кабозантинибом (n = 92)*
Table 3. *Effectiveness of cabozantinib therapy (n = 92)*

Характеристика эффекта Effect characteristic	Значение Value	
	1-я линия терапии (*n* = 9) 1st line therapy (*n* = 9)	Последующая терапии (*n* = 83) Successive therapies (*n* = 83)
Ответ на лечение, *n* (%): Treatment response, *n* (%):		
полный complete	1 (11,1)	1 (1,2)
частичный partial	5 (55,6)	28 (33,7)
стабилизация stabilization	3 (33,3)	52 (62,7)
прогрессирование progression	0	2 (2,4)
объективный ответ objective response	6 (66,7)	29 (34,9)
контроль над опухолью tumor control	9 (100)	81 (97,6)
Характеристика ответа на лечение: Treatment response characteristics:		
медиана времени до объективного ответа (95 % ДИ), мес median time to objective response (95 % CI), months	2,6 (1,9–3,6)	2,5 (1,8–4,1)
медиана длительности объективного ответа (95 % ДИ), мес median duration of objective response (95 % CI), months	13,2 (6,2–21,5)	12,6 (5,5–27,3)
медиана длительности контроля над опухолью (95 % ДИ), мес median duration of tumor control (95 % CI), months	12,0 (4,5–21,5)	11,8 (3,0–27,3)
Беспрогрессивная выживаемость: Progression-free survival:		
медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved
6-месячная, % at 6 months, %	77,8	92,5
12-месячная, % at 12 months, %	77,8	73,1
Общая выживаемость: Overall survival:		
медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months	Не достигнута Not achieved	32,6 ($p = 0,947$)
6-месячная, % at 6 months, %	88,9	97,4
12-месячная, % at 12 months, %	88,9	80,8

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

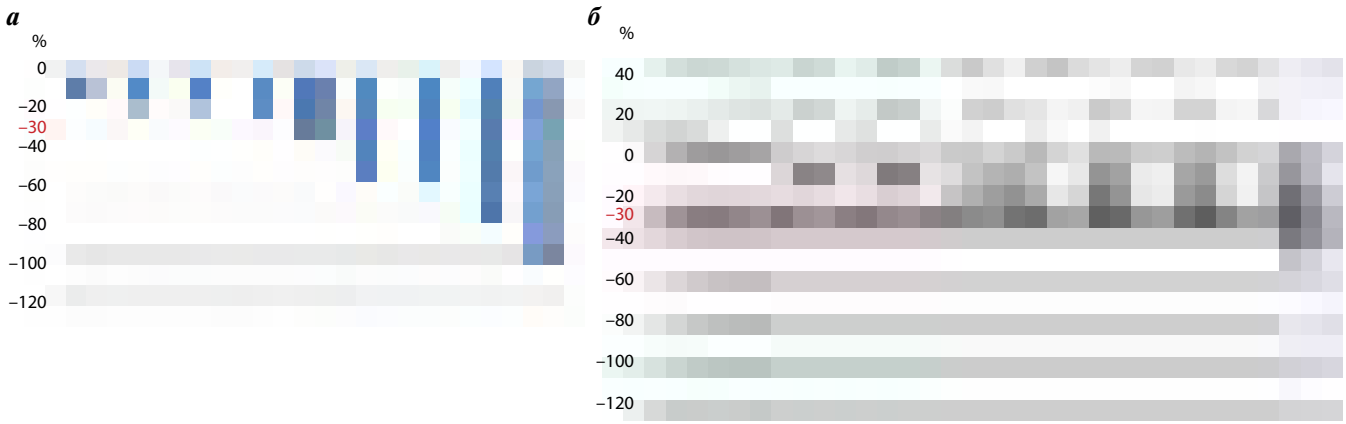


Рис. 1. *Максимальное изменение суммы диаметров таргетных очагов по сравнению с исходным: а – у больных, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии; б – у больных, получавших кабозантиниб в ≥2 линии терапии*

Fig. 1. *Maximal change in the sum of diameters of target lesions compared to baseline: a – in patients receiving 1st line cabozantinib; б – in patients receiving cabozantinib in ≥2 therapy line*

На момент анализа данных из 92 больных 71 (77,2 %) пациент жив с метастазами, 21 (22,8 %) умер (16 (17,4 %) – от прогрессирования рака почки, 5 (5,4 %) – с метастазами, от другой причины).

При медиане наблюдения 11 (2,3–44,5) мес прогрессирование на фоне терапии кабозантинибом отмечено у 26 (28,3 %) пациентов. Медиана БПВ не достигнута; 6- и 12-месячная БПВ составила 89,8 и 75,8 % соответственно (см. табл. 3). Значимых различий БПВ у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й (6-месячная – 77,8 %, 12-месячная – 77,8 %) и последующей (6-месячная – 92,5 %, 12-месячная – 73,1 %) линиях терапии, не зарегистрировано ($p = 0,848$). Среди предлеченных больных в однофакторном анализе отмечено снижение БПВ у пациентов с ECOG PS >1 ($p < 0,0001$), с категорией pN1 ($p = 0,04$), синхронными ($p = 0,051$), множественными ($p = 0,017$) отдаленными метастазами, ранее не получавших антиангиогенной терапии ($p = 0,019$), но подвергнутых лечению ингибиторами mTOR ($p = 0,06$), у которых не регистрировались артериальная гипертензия (АГ) любой степени тяжести ($p = 0,002$) в процессе проведения терапии кабозантинибом. В регрессионном анализе независимое негативное влияние на БПВ подтверждено для отсутствия антиангиогенной терапии в анамнезе (hazard ratio (HR) 4,760; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,363–16,621; $p = 0,014$), терапии ингибитором mTOR до назначения кабозантиниба (HR 2,757; 95 % ДИ 1,007–7,549; $p = 0,049$) и отсутствия АГ (HR 3,068; 95 % ДИ 1,114–8,451; $p = 0,030$) (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4. *Факторы риска беспрогрессивной выживаемости у больных, ранее получавших системную противоопухолевую терапию (регрессионный анализ)*

Table 4. *Risk factors of progression-free survival in patients who previously received systemic antitumor therapy (regression analysis)*

Фактор риска беспрогрессивной выживаемости Risk factor for progression-free survival	*p*	Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Соматический статус ECOG >0 ECOG performance status >0	0,859	1,082	0,453–2,582
Категория N+ Category N+	0,052	3,725	0,991–13,998
Множественные метастазы Multiple metastases	0,933	1,053	0,318–3,481
Не было предшествующей антиангиогенной терапии No previous antiangiogenic therapy	0,014	4,760	1,363–16,621
Предшествующая терапия ингибиторами mTOR Previous therapy with mTOR inhibitors	0,049	2,757	1,007–7,549
Нет артериальной гипертензии любой степени тяжести на фоне терапии кабозантинибом Absence of any grade arterial hypertension during cabozantinib therapy	0,030	3,068	1,114–8,451

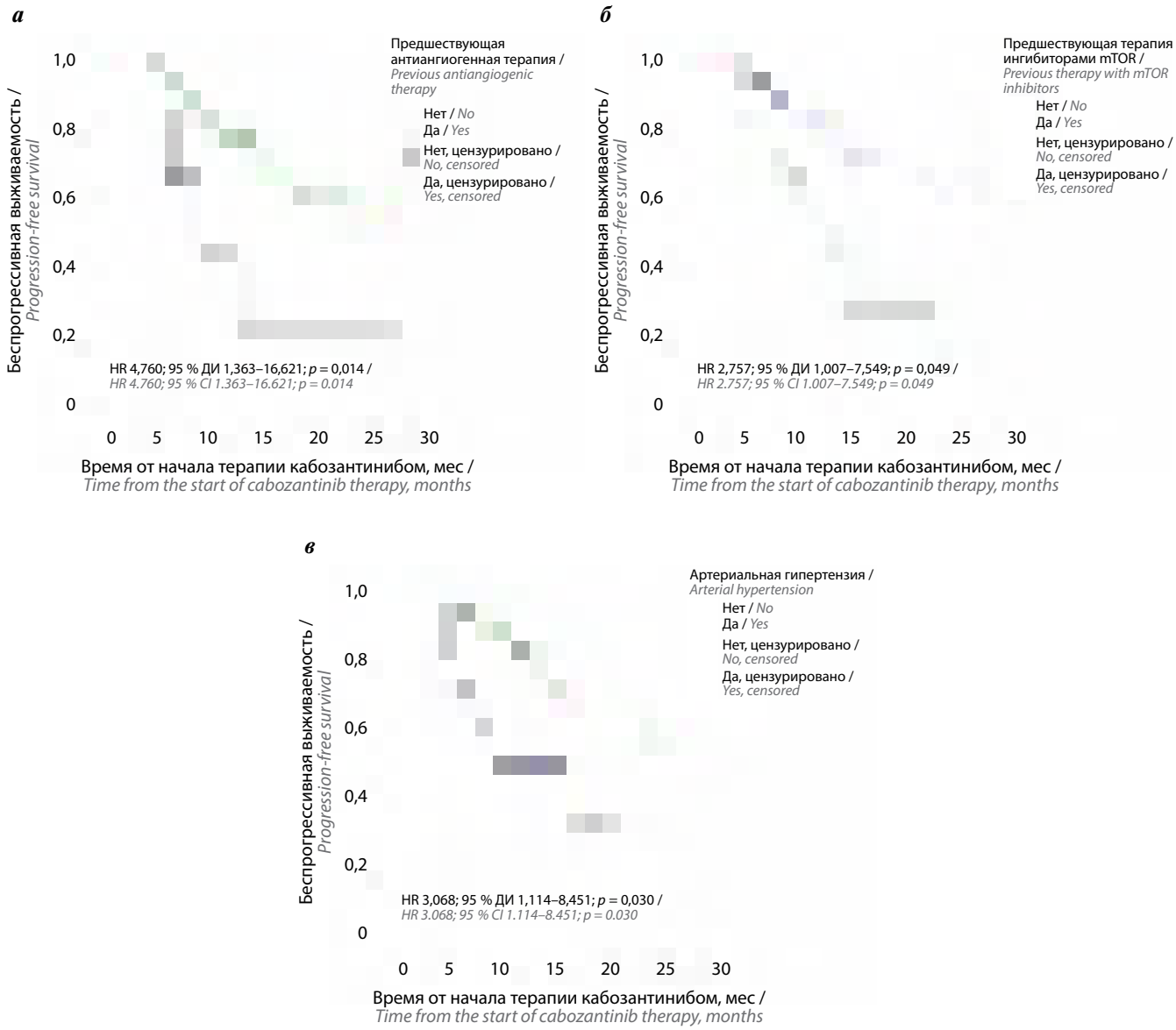


Рис. 2. *Беспрогрессивная выживаемость у больных, получавших предшествующую противоопухолевую терапию, в зависимости от: а – предшествующей антиангиогенной терапии; б – предшествующей терапии ингибиторами mTOR; в – развития артериальной гипертензии. HR – hazard ratio; ДИ – доверительный интервал*

Fig. 2. *Progression-free survival in patients who previously received antitumor therapy depending on: a – previous antiangiogenic therapy; б – previous therapy with mTOR inhibitors; в – development of arterial hypertension. HR – hazard ratio; CI – confidence interval*

Медиана ОВ составила 32,6 мес (95 % ДИ 14,5–50,7 мес); 6- и 12-месячная ОВ – 96,4 и 81,7 % соответственно (см. табл. 3). Медиана ОВ в группе пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии, не достигнута, у больных, получавших предшествующую терапию, – 32,6 мес (p = 0,947). У предлеченных пациентов значимых факторов риска ОВ в однофакторном анализе не выделено, однако снижение БПВ у больных с выделенными факторами риска транслировалось в недостоверное ухудшение показателей ОВ.

У 6 пациентов с папиллярным ПКР, получавших кабозантиниб в 1-й (n = 2) или 2-й (n = 4) линии терапии, лучший ответ на лечение был расценен как частичный в 4 и стабилизация – в 2 случаях. Во всех наблюдениях таргетные очаги уменьшились, медиана изменения суммы их диаметров составила –29,7 % (–13...–40 %). Медианы БПВ и ОВ не достигнуты.

У 9 пациентов с саркоматоидным компонентом в опухоли, получавших кабозантиниб во 2–5-й линиях терапии, лучший ответ был расценен как частичный

в 3 (33,3 %) и стабилизация – в 6 (66,7 %) случаях. Таргетные очаги уменьшились у 8 из 9 больных и увеличились в 1 случае. Медиана изменения суммы их диаметров составила –8,1 % (+15...–45 %). Медиана времени жизни без прогрессирования – 11 (3...17+) мес, медиана ОВ не достигнута.

Нежелательные явления на фоне терапии кабозантинибом развились у 88,8 % пациентов и достигли III–IV степеней тяжести в 32,6 % случаев. Серьезных НЯ не зарегистрировано. Наиболее распространенными проявлениями токсичности являлись АГ (75,0 % пациентов), астения (51,1 %), диарея (46,7 %) и ладонно-подошвенный синдром (46,7 %). Самыми частыми тяжелыми НЯ являлись АГ (18,5 %), диарея (6,5 %) и ладонно-подошвенный синдром (6,5 %). Помимо этого, в группе исследования были отмечены снижение аппетита (35,9 %), уменьшение массы тела (30,4 %), кожная сыпь (18,5 %) и боль в горле (9,8 %). Сыпь была расценена как НЯ III степени тяжести у 2 (2,2 %) пациентов, другие проявления токсичности имели I–II степени тяжести. Среди лабораторных отклонений самым частым являлось повышение уровней сывороточных трансаминаз (35,9 %), достигшее III степени тяжести у 1 (1,1 %) пациента. Помимо этого, в группе исследования регистрировались проявления гематологической токсичности (анемия – 14,1 %, тромбоцитопения – 10,9 %, лейкопения – 8,7 %), которые относились к I–II степеням тяжести, а также повышение уровня сывороточного креатинина I степени тяжести (3,3 %) (табл. 5).

Таблица 5. *Нежелательные явления и лабораторные отклонения, n (%)*
Table 5. *Adverse events and laboratory abnormalities, n (%)*

Нежелательные явления и лабораторные отклонения Adverse events and laboratory abnormalities	Все степени All grades	Степени III–IV Grades III–IV
Любые Any	81 (88,8)	30 (32,6)
Нежелательные явления Adverse events		
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	69 (75,0)	17 (18,5)
Диарея Diarrhea	43 (46,7)	6 (6,5)
Снижение аппетита Decreased appetite	33 (35,9)	0
Снижение массы тела Decreased body weight	28 (30,4)	0
Боль в горле Throat ache	9 (9,8)	0
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	43 (46,7)	6 (6,5)
Кожная сыпь Skin rash	17 (18,5)	2 (2,2)
Астения Asthenia	47 (51,1)	0
Лабораторные отклонения Laboratory abnormalities		
Анемия Anemia	13 (14,1)	0
Лейкопения Leukopenia	8 (8,7)	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	10 (10,9)	0
Повышение уровней трансаминаз Elevated transaminases	33 (35,9)	1 (1,1)
Повышение уровня креатинина Elevated creatinine	3 (3,3)	0

Нежелательные явления потребовали редукции дозы кабозантиниба у 28 (30,4 %) пациентов (на 1 уровень – 25 (27,1 %), на 2 уровня – 3 (3,3 %)), перерыва в лечении – у 15 (16,3 %) больных. В 2 (2,2 %) случаях терапия кабозантинибом была отменена из-за индивидуально непереносимых НЯ II степени тяжести (в 1 случае – на фоне тяжелой вирусной инфекции COVID-19).

Улучшение соматического статуса в процессе терапии кабозантинибом по сравнению с исходным отмечено у 51 (55,4 %), стабилизация – у 33 (35,9 %), ухудшение – у 7 (7,6 %) пациентов; в 1 (1,1 %) случае данные об изменениях соматического статуса отсутствуют.

Обсуждение

Основными факторами, влияющими на тактику лечения распространенного рака почки, считаются гистологический вариант опухоли, группа риска IMDC и предшествующая терапия. Кабозантиниб (40 мг/сут) в комбинации с ниволумабом зарегистрирован в качестве предпочтительного режима 1-й линии терапии светлоклеточных опухолей независимо от группы риска IMDC, монотерапия кабозантинибом (60 мг/сут) является альтернативным режимом для ранее не леченных пациентов со светлоклеточным раком почки групп промежуточного и плохого прогноза IMDC, а также предпочтительной опцией для 1-й линии терапии папиллярного ПКР. Кабозантиниб (60 мг/сут) – препарат предпочтения для 2-й и последующих линий терапии распространенного светлоклеточного рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению [3].

Основанием для введения монотерапии кабозантинибом в стандарты лекарственной терапии ПКР являлись результаты ряда исследований. РКИ II фазы CABOSUN (n = 157) продемонстрировало преимущество кабозантиниба по сравнению с сунитинибом в отношении БПВ (HR 0,48; 95 % ДИ 0,31–0,74) и ЧОО (20 % *vs.* 9 % соответственно) в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного рака почки групп промежуточного и плохого прогноза IMDC [4]. В РКИ II фазы SWOG 1500 при распространенных формах папиллярного ПКР кабозантиниб (n = 44) обеспечивал значимое преимущество БПВ (HR 0,60; 95 % ДИ 0,37–0,97) и ЧОО (23 % *vs.* 4 % соответственно) по сравнению с сунитинибом (n = 46) [5]. При светлоклеточном ПКР, резистентном к антиангиогенной терапии, в РКИ III фазы METEOR (n = 658) монотерапия кабозантинибом достоверно увеличивала БПВ (HR 0,58; 95 % ДИ 0,45–0,75; p <0,001), ОВ (HR 0,67; 95 % ДИ 0,51–0,89; p <0,005) и ЧОО (17 % *vs.* 3 % соответственно) по сравнению с эверолимусом [6].

Для оценки эффективности и безопасности монотерапии кабозантинибом (60 мг/сут) в популяции неотобранных российских пациентов с распространенным ПКР было инициировано наблюдательное многоцентровое исследование ROSCARCC, первый анализ данных которого проведен при медиане наблюдения 11 мес. В популяции из 92 больных, включенных в исследование, доминировали пациенты с удовлетворительным соматическим статусом, имевшие синхронные множественные метастазы светлоклеточного ПКР и удаленную первичную опухоль, классифицированные в группы промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC. Только 9,8 % больных ранее не получали противоопухолевую терапию, в 90,2 % случаев кабозантиниб назначался во 2-й и последующих линиях лечения.

У малочисленных пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии (n = 9) ЧОО была высокой и достигла 66,7 %, частота контроля над опухолью – 100 %. При этом любое уменьшение размеров таргетных очагов зарегистрировано у всех больных. Время до развития лучшего ответа составило 2,6 мес, что соответствует срокам первого радиологического контроля эффекта лечения. Медианы длительности объективного ответа и контроля над опухолью составили 13,2 и 12 мес соответственно. Эти данные не противоречат результатам регистрационного исследования CABOSUN [4]. Следует отметить, что достигнутые в клиническом исследовании (КИ) ROSCARCC показатели эффективности кабозантиниба несколько превышают данные РКИ II фазы, что, вероятно, может быть связано как с относительно прогностически благоприятными характеристиками пациентов, включенных в наблюдательное исследование, так и со спецификой локальных протоколов контроля эффективности лекарственного лечения. Тем не менее, полученные данные однозначно подтверждают эффективность монотерапии кабозантинибом в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР.

В группе из 83 российских пациентов, ранее получавших лекарственную терапию, ЧОО оказалась высокой и достигла 34,9 %, контроль над опухолью на фоне терапии кабозантинибом зарегистрирован у 97,6 % больных. Любое уменьшение суммы диаметров таргетных очагов отмечено у 88,7 % пациентов с репортированной динамикой размеров опухоли. Следует отметить, что назначение кабозантиниба пациентам, ранее не получавшим антиангиогенной терапии, которым назначались ингибиторы mTOR, снижало ЧОО. Также уменьшение ЧОО было отмечено у больных, получавших терапию с перерывами, что подчеркивает необходимость своевременного выявления и коррекции НЯ. В РКИ III фазы METEOR, сопоставимом с популяцией ROSCARCC по демографическим характеристикам и распространенности опухолевого процесса, частота контроля над опухолью равнялась 82 %. Согласно независимой оценке ЧОО составила 17 %, но достигала 24 % по мнению исследователей, что позволяет предположить завышение данного показателя леча-

щими врачами общей тенденцией клинической практики. Время до регистрации лучшего ответа на лечение в КИ ROSCARCC было коротким и соответствовало срокам первого контроля эффективности терапии (2,5 мес). Длительность достигнутых объективных ответов и контроля над опухолью достигла 12,6 и 11,8 мес соответственно. Эти показатели соответствуют данным регистрационного исследования, в котором медиана времени до ответа составляла 1,9 мес, а медиана его длительности не была достигнута. При медиане наблюдения 11 мес в КИ ROSCARCC медиана БПВ не достигнута, медиана ОВ составила 32,6 мес (6-месячная – 97,4 %, 12-месячная – 80,8 %). Эти данные не противоречат результатам РКИ METEOR, в котором при длительном наблюдении за пациентами (медиана – 18,6 мес) медиана БПВ равнялась 7,4 мес, а медиана ОВ – 21,4 мес (6-месячная – 91 %, 12-месячная – 73 %) [6]. Следует отметить, что в КИ ROSCARCC, как и в других наблюдательных исследованиях, сроки регистрации прогрессирования несколько больше, чем в РКИ, что связано с большими интервалами между контрольными обследованиями и, в ряде случаев, вынужденным использованием менее точных методов диагностики. Это может вносить вклад в искусственное завышение показателей БПВ в рутинной практике. Однако показатели ОВ в ROSCARCC оказались несколько выше, чем в РКИ METEOR [6]. Это может быть обусловлено большей частотой проведения последующей эффективной терапии после лечения кабозантинибом, ставшей доступной в период проведения наблюдательного исследования. Полученные данные служат подтверждением эффективности кабозантиниба в качестве терапии 2-й линии после антиангиогенных препаратов у пациентов с распространенным ПКР.

На наш взгляд, представляют интерес результаты монотерапии кабозантинибом у тяжело предлеченных пациентов со светлоклеточным ПКР с саркоматоидной дифференцировкой. У всех 9 больных достигнут контроль над опухолью, при этом в 8 (88,9 %) из 9 наблюдений таргетные очаги уменьшились, и в 3 (33,3 %) случаях достигнут частичный ответ на лечение. Медиана времени жизни без прогрессирования равнялась 11 мес. Эти данные подтверждают ранее описанные наблюдения зарегистрированной эффективности кабозантиниба при саркоматоидной дифференцировке опухоли [11].

Папиллярный ПКР ассоциирован с высокой частотой мутаций MET, что является теоретическим обоснованием эффективности MET-ингибитора кабозантиниба у больных с распространенными формами данного варианта рака почки. В популяции КИ ROSCARCC кабозантиниб назначался 6 пациентам с папиллярным ПКР в 1-й ($n = 1$) или 2-й ($n = 4$) линии, при этом во всех случаях достигнут контроль над опухолью, и в 4 случаях эффект расценен как частичный. Это подтверждает данные РКИ II фазы SWOG 1500, продемонстрировавшего преимущество кабозантиниба перед сунитинибом в отношении ЧОО, а также БПВ [5].

При малых сроках наблюдения за российскими пациентами, получавшими кабозантиниб во 2-й и последующих линиях терапии, отмечено ожидаемое снижение БПВ у больных с неблагоприятными прогностическими признаками, включая сниженный соматический статус, наличие регионарных и отдаленных синхронных множественных метастазов. Необходимо отметить, что независимым неблагоприятным фактором прогноза БПВ оказалось отсутствие антиангиогенной и назначение анти-mTOR-терапии в предшествующих линиях лечения. Кабозантиниб, являясь мультикиназным ингибитором, блокирующим традиционные (рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)) и альтернативные (AXL и MET) звенья пути передачи антиангиогенного сигнала, доказал свою эффективность при ПКР, рефрактерном к анти-VEGF-терапии [8], однако не изучался после ингибиторов mTOR. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности назначения кабозантиниба после антиангиогенных препаратов, но не после терапии темсиролимусом в 1-й линии лечения ПКР.

Развитие АГ на фоне лекарственного лечения анти-VEGF-агентами у больных ПКР является фактором благоприятного прогноза эффективности терапии, что было продемонстрировано более чем в 20 сериях наблюдений, в том числе включавших пациентов, получавших кабозантиниб [12]. Полученные в КИ ROSCARCC подтверждают ранее опубликованные данные: развитие АГ является независимым фактором благоприятного прогноза БПВ. Несомненно, эти результаты не означают отсутствие необходимости коррекции гипертензии в случае ее развития, но позволяют прогнозировать течение заболевания на фоне терапии кабозантинибом.

Профиль безопасности терапии кабозантинибом в КИ ROSARCC оказался благоприятным. Частота любых НЯ составила 88,8 %, тяжелая токсичность репортирована в 32,6 % случаев; серьезных НЯ не зарегистрировано. Частота редукции дозы, перерывов и отмены терапии оказалась невысокой – 30,4; 16,3 и 2,2 % соответственно. Эти показатели ниже, чем в регистрационных исследованиях [4, 6], что, вероятно, связано с более низкой частотой регистрации НЯ в широкой клинической практике по сравнению с РКИ. Новых сигналов по профилю токсичности получено не было. Самыми частыми проявлениями токсичности предсказуемо были АГ, астения, диарея и ладонно-подошвенный синдром, которые являются класс-специфичными НЯ для ингибиторов тирозинкиназ [3].

Заключение

Результаты наблюдательного исследования применения кабозантиниба в 1-й линии лечения и последующих

линиях терапии распространенного светлоклеточного ПКР, рефрактерного к антиангиогенным препаратам, у неотобранных российских больных ROSCARCC подтвердили данные РКИ CABOSUN и METEOR. Монотерапия кабозантинибом продемонстрировала высокую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности. Профиль токсичности оказался предсказуемым, НЯ были контролируемыми у большинства пациентов. При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационных исследований отмечены более высокие ЧОО, БПВ, ОВ и лучшая переносимость кабозантиниба как в 1-й, так и в последующих линиях терапии. В небольшой группе пациентов с папиллярным вариантом рака почки монотерапия кабозантинибом продемонстрировала высокую ЧОО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. Volkova M.I. Strategy of surgical treatment of patients with localized and locally advanced kidney cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
3. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):579–88. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588 Volkova M.I., Alekseev B.Ya., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on drug treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekommendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):579–88. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
4. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol 2017;35(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398
5. Pal S.K., Tangen C., Thompson Y.M. et al. Sunitinib *versus* cabozantinib, crizotinib or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. J Clin Oncol 2021;39(6_suppl):270.
6. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(7):917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3
7. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
8. Инструкция по медицинскому применению препарата кабозантиниб. Регистрационный номер: ЛП-005558-300519 (изм. № 3 к ЛП-005558-300519). Cabozantinib instructions for use. Registration number: ЛП-005558-300519 (changes No. 3 to ЛП-005558-300519). (In Russ.).
9. 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
10. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
11. Boustany J., Abdessater M., Hachem C.E. et al. Recurrent metastatic clear cell renal carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation treated with surgery and cabozantinib. Oncotarget 2020;11(20):1922–8. DOI: 10.18632/oncotarget.27543
12. Liu Y., Zhou L., Chen Y. et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2019;19(1):49. DOI: 10.1186/s12894-019-0481-5

Вклад авторов
М.И. Волкова, А.С. Калпинский, К.В. Меньшиков, Л.В. Горбулева, О.И. Евсюкова, В.Р. Мелтонян, С.В. Мишугин, М.Р. Матуров, А.С. Ольшанская, Д.Ю. Шеметов, Т.А. Санникова, М.В. Махнутина, М.А. Филипьева, Е.А. Гайсина, Е.Г. Овчинникова, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев: сбор данных и участие в написании текста статьи.
Authors' contributions
M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, K.V. Men'shikov, L.V. Gorbuleva, O.I. Evsyukova, V.R. Meltonyan, S.V. Mishugin, M.R. Maturov, A.S. Ol'shanskaya, D.Yu. Shemetov, T.A. Sannikova, M.V. Makhnutina, M.A. Filip'eva, E.A. Gaysina, E.G. Ovchinnikova, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev: data collection and participation in writing the text of the article.

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
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

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 28.02.2019.
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. Protocol dated 28.02.2019.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.03.2023. **Принята к публикации:** 11.04.2023.
Article submitted: 22.03.2023. **Accepted for publication:** 11.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70

Сравнительный анализ 10-летних онкологических результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилонной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

К.К. Рамазанов[1, 2], К.Б. Колонтарев[1, 2], М.Д. Тер-Ованесов[3], А.В. Говоров[1, 2], А.О. Васильев[1, 2], А.С. Казаков[2], Д.Ю. Пушкарь[1, 2]

[1]Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
[2]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21;
[3]кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Керимулла Керимханович Рамазанов *kerimulla93@yandex.ru*

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности среди онкологических заболеваний мужского населения в мире. Первая структурированная программа робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) была внедрена в 2000 г. В медицинской литературе имеется ограниченное количество исследований, сообщающих об отдаленных онкологических результатах лечения больных РПЖ после РАРП. В России робот Da Vinci впервые был установлен в 2007 г. В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова программа робот-ассистированной хирургии стартовала в ноябре 2008 г.

Цель исследования – впервые в России оценить 10-летние онкологические результаты лечения больных локализованным РПЖ, перенесших РАРП. Провести сравнительный анализ с результатами радикальной позадилонной простатэктомии (РПП).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 211 пациентов. Критериям исследования не соответствовали 62 пациента. Остальные 149 пациентов были разделены на 2 группы: 1-я – РАРП (n = 82), 2-я – РПП (n = 67). Все РАРП были выполнены одним хирургом, РПП – 2 опытными хирургами.

Результаты. Средний период наблюдения составил 110,35 ± 24,58 и 115,19 ± 15,37 мес в 1-й и 2-й группах соответственно, медиана – 120 мес в обеих группах (p >0,05). Выживаемость рассчитана по методу Каплана–Майера. Показатели 10-летней выживаемости без биохимического рецидива (БХР) составили 79,3 и 82,1 %, выживаемости без клинического рецидива – 96,3 и 97,1 %, выживаемости без метастазирования – 92,7 и 94,0 %, раковоспецифической выживаемости – 93,9 и 95,6 % и общей выживаемости – 85,4 и 86,6 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Среднее время до развития БХР составило 17,00 ± 20,67 и 22,83 ± 26,51 соответственно (все p >0,05). Вычисление предикторов БХР проводилось с помощью корреляционного анализа на основании критерия сопряженности и коэффициента V Крамера. В 1-й группе установлено, что индекс массы тела ≥30 кг/м^2 (p = 0,01), уровень простатического специфического антигена >10 нг/мл (p = 0,04), группа высокого риска прогрессирования заболевания по классификации D'Amico (p = 0,01) были независимыми предоперационными предикторами БХР. Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) (p = 0,04) и ≥8 (p <0,0001) по результатам патоморфологического заключения, стадия pT3, экстрапростатическая инвазия, инвазия в семенные пузырьки и положительный хирургический край (все p <0,0001) были независимыми послеоперационными предикторами БХР.

Заключение. РАРП демонстрирует долгосрочную (10-летнюю) и тождественную с РПП онкологическую эффективность у больных локализованным РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, радикальная позадилонная простатэктомия, безрецидивная выживаемость, раковоспецифическая выживаемость, общая выживаемость

Для цитирования: Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Тер-Ованесов М.Д. и др. Сравнительный анализ 10-летних онкологических результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилонной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Онкоурология 2023;19(1):61–70. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70

Comparative analysis of 10-year oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

K.K. Ramazanov[1, 2], K.B. Kolontarev[1, 2], M.D. Ter-Ovanesov[3], A.V. Govorov[1, 2], A.O. Vasilyev[1, 2], A.S. Kazakov[2], D.Yu. Pushkar[1, 2]

[1]Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;
[2]S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia;
[3]Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Kerimulla Kerimhanovich Ramazanov *kerimulla93@yandex.ru*

Background. Prostate cancer (PCa) is the 2nd most common oncological disease among men in the world. The first structured program of robot-assisted radical prostatectomy (RARP) was started in the year 2000. In the medical literature, a limited number of studies on long-term oncological treatment outcomes for patients with PCa after RARP is presented. In Russia, the Da Vinci robot was first installed in 2007. In the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, the program of robot-assisted surgery was started in November of 2008.
Aim. To perform first in Russia evaluation of 10-year oncological treatment outcomes for patients with localized PCa after RARP. To perform comparative analysis with the outcomes of radical retropubic prostatectomy (RRP).
Materials and methods. Retrospective analysis of medical histories of 211 patients was performed. Among them, 62 patients did not satisfy the inclusion criteria. The remaining 149 patients were divided into 2 groups: 1st – RARP ($n = 82$), 2nd – RRP ($n = 67$). All RARP were performed by the same surgeon, RRP by 2 experienced surgeons.
Results. Median follow-up was 110.35 ± 24.58 and 115.19 ± 15.37 months in the 1st and 2nd group, respectively; median follow-up was 120 months in both groups ($p > 0.05$). Survival was calculated using the Kaplan–Meyer approach. Ten-year biochemical recurrence (BCR)-free survival was 79.3 and 82.1 %, clinical recurrence-free survival was 96.3 and 97.1 %, metastasis-free survival was 92.7 and 94.0 %, cancer-specific survival was 93.9 and 95.6 % and overall survival was 85.4 and 86.6 % in the 1st and 2nd group, respectively. Mean time to BCR was 17.00 ± 20.67 and 22.83 ± 26.51 months, respectively ($p > 0.05$). Calculation of BCR predictors was performed using correlation analysis based on contingency test and Cramer's V-test. In the 1st group, body mass index ≥30 kg/m^2 ($p = 0.01$), prostate-specific antigen level >10 ng/mL ($p = 0.04$), high progression risk per the D'Amico classification ($p = 0.01$) were independent preoperative predictors of BCR. Gleason score 7 (4 + 3) ($p = 0.04$) and ≥8 ($p < 0.0001$) per pathomorphological examination, pT3 stage, extraprostatic extension, invasion into the seminal vesicles and positive surgical margin (all $p < 0.0001$) were independent postoperative predictors of BCR.
Conclusion. RARP demonstrates long-term (10-year) oncological effectiveness comparable to oncological effectiveness of RRP in patients with localized PCa.

Keywords: prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, radical retropubic prostatectomy, recurrence-free survival, cancer-specific survival, overall survival

For citation: Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Ter-Ovanesov M.D. et al. Comparative analysis of 10-year oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):61–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по выявляемости и 5-е место по причине онкологической смертности среди всего мужского населения. По эпидемиологическим данным, это заболевание влечет значительную нагрузку на общественное здравоохранение [1].

Выбор метода лечения РПЖ, от которого зависит качество жизни пациента, остается актуальным вопросом в реалиях современной медицины. Несмотря на развитие минимально инвазивных подходов, пациентам чаще выполняют хирургическое лечение РПЖ [2, 3].

По рекомендациям Европейской ассоциации урологов радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения больных локализованным РПЖ (T1–T2) с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет [4]. По сравнению с активным наблюдением радикальная простатэктомия повышает раковоспецифическую выживаемость (РСВ) у данной категории пациентов [5]. Благодаря благоприятным функциональным результатам робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) стала методом выбора хирургического лечения клинически локализованного РПЖ [6]. Первая структурированная программа РАРП в мире была внедрена в 2000 г. [7, 8]. В России робот Da Vinci впервые был установлен в 2007 г. [9].

Количество исследований, сообщающих об отдаленных онкологических результатах лечения пациентов, перенесших РАРП по поводу РПЖ, ограниченно [10]. По данным метаанализа L. Wang и соавт., показатели 5-летней выживаемости без биохимического рецидива (БХР) и РСВ больных РПЖ, перенесших РАРП, составили 80 и 97 % соответственно, при этом показатель 10-летней выживаемости без БХР – 79 % [11].

По данным некоторых авторов, можно судить о сопоставимости онкологических результатов у больных РПЖ после РАРП и радикальной позадилонной простатэктомии (РПП). При этом функциональные результаты лучше после РАРП [2, 8].

В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова программа робот-ассистированной хирургии была начата в ноябре 2008 г. На сегодняшний день количество выполняемых робот-ассистированных операций составляет более 3000 [12, 13]. С учетом скудного количества печатных работ с отдаленными результатами лечения больных РПЖ после РАРП в клинике урологии инициировано собственное исследование.

Цель исследования – впервые в России оценить 10-летние онкологические результаты лечения больных локализованным РПЖ, перенесших РАРП. Провести сравнительный анализ с результатами РПП.

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов. Материалами для исследования послужили истории болезни пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу локализованного РПЖ 10 лет назад. В результате поиска в базе архива клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова нами проведен ретроспективный анализ 211 историй болезни. Операции были выполнены в период с января 2009 г. по декабрь 2011 г. Критериями исключения явились клиническая стадия T3 (n = 19), отсутствие связи с пациентом (родственниками) или отсутствие у пациента (родственника) важной для исследования информации (n = 32), отказ пациента от участия в исследовании (n = 11). Таким образом, в исследование были включены 149 пациентов. В зависимости от вида вмешательства пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – РАРП (n = 82), 2-я – РПП (n = 67). Все РАРП были выполнены одним хирургом, РПП – 2 опытными хирургами (опыт >1000 РПП).

Клинико-патологические данные пациентов. Данные 149 пациентов были ретроспективно систематизированы и подвергнуты компьютерной обработке. Зарегистрированы характеристики и параметры пациентов, включая средний возраст (56,78 ± 6,05 и 60,80 ± 6,10 года), индекс массы тела (28,14 ± 4,81 и 27,88 ± 3,52 кг/м^2), объем предстательной железы (39,81 ± 18,18 и 42,00 ± 17,28 см^3), уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови (8,36 ± 4,98 и 7,23 ± 2,73 нг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно) (все p >0,05). Также получены данные о сумме баллов по шкале Глисона и патологической стадии заболевания по классификации TNM 2002 г. [14]. Риск прогрессирования и рецидива РПЖ оценивали по классификации D'Amico [15].

Тазовая лимфаденэктомия выполнялась в зависимости от клинической стадии заболевания, группы риска прогрессирования РПЖ по классификации D'Amico, данных магнитно-резонансной томографии, номограммы Partin [16, 17], разработанной в 1993 г. и обновленной в 1997 г.

Все гистологические данные были просмотрены одним уроморфологом. Определены патоморфологическая (pT) стадия заболевания, наличие метастатических лимфатических узлов, сумма баллов по шкале Глисона, периневральная инвазия, экстрапростатическая инвазия, инвазия в семенные пузырьки. Положительный хирургический край определяли как опухоль, распространяющуюся на окрашенную поверхность образца и в области без четко идентифицируемой капсулы [18].

Со всеми пациентами (родственниками) был проведен структурированный телефонный опрос с обязательной «обратной» связью для получения необходимых сведений для исследования.

В соответствии с рекомендациями Американской урологической ассоциации БХР был определен как уровень простатического специфического антигена в сыворотке >0,2 нг/мл с последующим подтверждающим значением [19]. Наличие метастазов и клинического рецидива РПЖ подтверждалось по заключению специалиста по месту жительства на основании результатов дополнительного обследования (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, остеосцинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией), высланных исследователю по обязательной «обратной» связи. В случае смерти больного связь была установлена с ближайшими родственниками для

выяснения причины смерти. Данные были получены на основании заключения специалиста по месту жительства, также высланного исследователю по «обратной» связи.

Статистический анализ результатов исследования. Статистическую обработку проводили с использованием пакета IBM SPSS v.27. Сравнение средних значений параметров между группами РАРП и РПП осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения качественных показателей использовали χ^2-критерий. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера. Вычисление предикторов БХР проводили с помощью корреляционного анализа с использованием критерия сопряженности и коэффициента V Крамера (меры связи 2 номинальных переменных на основе χ^2-критерия). Статистически значимыми различия считали при уровне $p \leq 0{,}05$.

Результаты

Проведен ретроспективный анализ антропометрических, анамнестических, клинико-лабораторных характеристик пациентов сравниваемых групп. Также выполнен анализ медианы и среднего времени наблюдения, продолжительности РАРП и РПП, профиля безопасности указанных вмешательств и периоперационных онкологических результатов пациентов 1-й и 2-й групп. Исследуемые группы были сопоставимы по большинству параметров. РАРП выглядела более предпочтительной методикой по объему интраоперационной кровопотери и частоте гемотрансфузии (табл. 1–3).

Проведен сравнительный анализ 10-летних онкологических результатов лечения пациентов после РАРП и РПП по поводу локализованного РПЖ. Среднее время наблюдения в 1-й и 2-й группах составило 110,35 ± 24,58 и 115,19 ± 15,37 мес соответственно, медиана – 120 мес в обеих группах (все $p > 0{,}05$) (см. табл. 1). Для оценки отдаленных (10-летних) онкологических результатов РАРП мы определили число пациентов с развитием БХР (20,7 %), клинического рецидива (3,7 %), метастазирования (8,5 %), а также умерших пациентов от РПЖ (6,1 %) и от других причин (14,6 %) (табл. 4).

Показатели 10-летней выживаемости без БХР составили 79,3 и 82,1 %, выживаемости без клинического рецидива – 96,3 и 97,1 %, выживаемости без метастазирования – 92,7 и 94,0 %, РСВ – 93,9 и 95,6 % и общей выживаемости – 85,4 и 86,6 % в 1-й и 2-й группах соответственно (рис. 1–5). Среднее время до развития БХР составило 17,00 ± 20,67 и 22,83 ± 26,51 соответственно (все $p > 0{,}05$).

В 1-й группе установлено, что индекс массы тела ≥30 кг/м^2 ($p = 0{,}01$), уровень простатического специфического антигена >10 нг/мл ($p = 0{,}04$), группа высокого риска прогрессирования РПЖ по классификации D'Amico ($p = 0{,}01$) были независимыми предоперационными предикторами БХР (табл. 5). При этом сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) ($p = 0{,}04$) и ≥8 ($p < 0{,}0001$) после хирургического вмешательства,

Таблица 1. *Предоперационные количественные характеристики пациентов, среднее значение ± стандартное отклонение*

Table 1. *Preoperative quantitative characteristics of the patients, mean ± standard deviation*

Характеристика Characteristic	1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия) (n = 82) 1st group (robot-assisted radical prostatectomy) (n = 82)	2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия) (n = 67) 2nd group (radical retropubic prostatectomy) (n = 67)	p (U-критерий Манна–Уитни) (Mann–Whitney U-test)
Возраст, лет Age, year	56,78 ± 6,05	60,80 ± 6,10	>0,05
Индекс массы тела, кг/м^2 Body mass index, kg/m^2	28,14 ± 4,81	27,88 ± 3,52	
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	8,36 ± 4,98	7,23 ± 2,73	
Объем предстательной железы, см^3 Prostate volume, cm^3	39,81 ± 18,18	42,00 ± 17,28	
Период наблюдения (медиана), мес Follow-up (median), months	110,35 ± 24,58 (120)	115,19 ± 15,37 (120)	
Продолжительность операции, мин Operative time, min	200,80 ± 39,09	132,61 ± 20,69	
Объем кровопотери, мл Blood loss volume, mL	288,89 ± 229,68	610,00 ± 381,37	

Таблица 2. *Предоперационные качественные характеристики пациентов и частота гемотрансфузии, n (%)*

Table 2. *Preoperative qualitative characteristics of the patients and frequency of blood transfusion, n (%)*

Параметр Parameter	**1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия) (*n* = 82)** 1st group (robot-assisted radical prostatectomy) (*n* = 82)	**2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия) (*n* = 67)** 2nd group (radical retropubic prostatectomy) (*n* = 67)	***p* (χ^2-критерий)** (χ^2-test)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	3 (3,7)	3 (4,5)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	12 (14,6)	14 (20,9)	>0,05
Трансуретральная резекция предстательной железы в анамнезе History of transurethral prostate resection	3 (3,7)	0	>0,05
Сумма балов по шкале Глисона после биопсии предстательной железы: Gleason score after prostate biopsy: 3 + 3 3 + 4 4 + 3 4 + 4 5 + 3	 50 (60,9) 19 (23,1) 11 (13,4) 1 (1,2) 1 (1,2)	 40 (59,7) 17 (25,4) 7 (10,4) 3 (4,5) 0	>0,05
Стадия T: T stage: T1a T2b T1c T2a T2b T2c	 1 (1,2) 0 45 (54,8) 19 (23,1) 3 (3,6) 14 (17,0)	 0 0 4 (5,9) 19 (28,3) 0 44 (65,6)	≤0,05
Группа риска по классификации D'Amico: Risk group per the D'Amico classification: низкий low промежуточный intermediate высокий high	 36 (43,9) 30 (36,6) 16 (19,5)	 12 (17,9) 10 (14,9) 45 (67,2)	≤0,05
Гемотрансфузия Blood transfusion	5 (6,09)	18 (26,86)	≤0,05

Таблица 3. *Послеоперационные онкологические характеристики пациентов, n (%)*

Table 3. *Postoperative oncological characteristics of the patients, n (%)*

Параметр Parameter	**1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия) (*n* = 82)** 1st group (robot-assisted radical prostatectomy) (*n* = 82)	**2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия) (*n* = 67)** 2nd group (radical retropubic prostatectomy) (*n* = 67)	***p* (χ^2-критерий)** (χ^2-test)
1	**2**	**3**	**4**
Положительный хирургический край Positive surgical margin	9 (10,9)	6 (8,9)	>0,05
Инвазия в семенные пузырьки Invasion into the seminal vesicles	8 (9,7)	6 (8,9)	>0,05

Окончание табл. 3
End of table 3

1	2	3	4
Поражение лимфатических узлов (N1) Affected lymph nodes (N1)	1 (1,2)	1 (1,4)	>0,05
Сумма балов по шкале Глисона после патоморфологического исследования: Gleason score after pathomorphological examination: 3 + 3 3 + 4 4 + 3 4 + 4 4 + 5 3 + 5	 40 (48,8) 19 (23,2) 14 (17,1) 6 (7,3) 1 (1,2) 2 (2,4)	 28 (41,8) 22 (32,8) 13 (19,4) 2 (3,0) 1 (1,5) 1 (1,5)	>0,05
Стадия pT: pT stage: T2a T2b T2c T3a T3b	 8 (9,8) 14 (17,1) 34 (41,5) 18 (21,9) 8 (9,7)	 7 (10,4) 4 (5,9) 26 (38,9) 24 (35,8) 6 (9,0)	>0,05
Экстрапростатическая инвазия Extraprostatic extension	24 (29,2)	28 (41,7)	>0,05

Таблица 4. *Доля пациентов с биохимическим рецидивом, клиническим рецидивом, метастазированием и установленной смертью от рака предстательной железы и других причин, %*

Table 4. *Percentages of patients with biochemical recurrence, clinical recurrence, metastasis and confirmed death due to prostate cancer and other causes, %*

Параметр Parameter	**1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия) (*n* = 82)** 1st group (robot-assisted radical prostatectomy) (*n* = 82)	**2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия) (*n* = 67)** 2nd group (radical retropubic prostatectomy) (*n* = 67)
Биохимический рецидив Biochemical recurrence	20,7	17,9
Клинический рецидив Clinical recurrence	3,7	2,9
Метастазирование Metastasis	8,5	6,0
Смерть от рака предстательной железы Death caused by prostate cancer	6,1	4,4
Смерть от других причин Death from other causes	14,6	13,4

стадия pT3, экстрапростатическая инвазия, инвазия в семенные пузырьки и положительный хирургический край (все p <0,0001) были независимыми послеоперационными предикторами БХР (табл. 6).

Результаты нашего исследования по большинству параметров были сопоставимы с данными из крупных рандомизированных клинических исследований [9, 20, 21] (табл. 7).

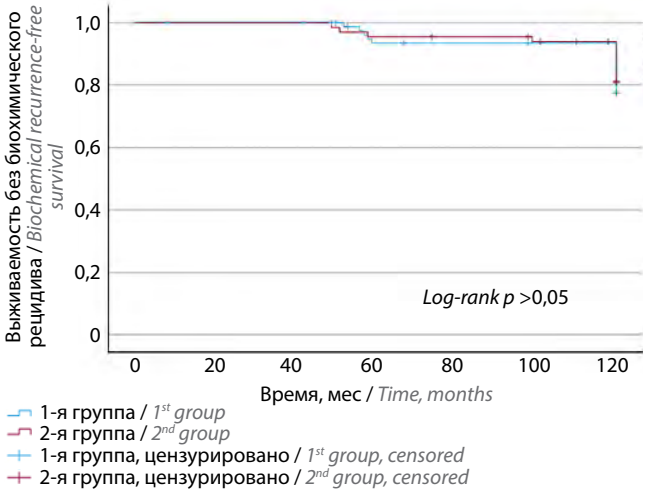


Рис. 1. *Кривые Каплана–Майера, отражающие выживаемость без биохимического рецидива у пациентов 1-й и 2-й групп*
Fig. 1. *Kaplan–Meyer curves reflecting biochemical recurrence-free survival in patients of the 1st and 2nd groups*

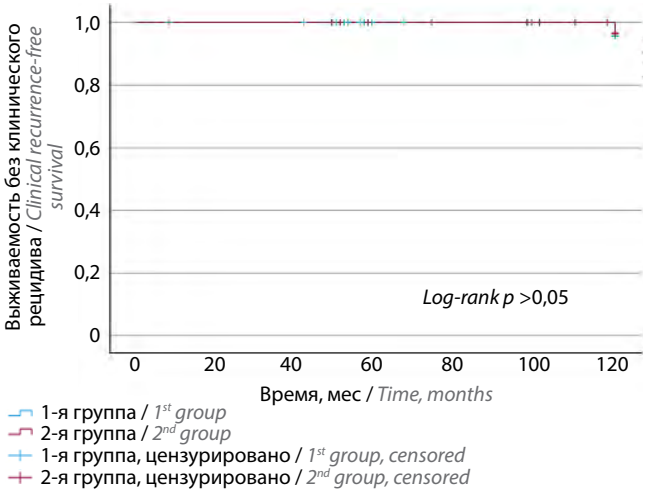


Рис. 2. *Кривые Каплана–Майера, отражающие выживаемость без клинического рецидива у пациентов 1-й и 2-й групп*
Fig. 2. *Kaplan–Meyer curves reflecting clinical recurrence-free survival in patients of the 1st and 2nd groups*

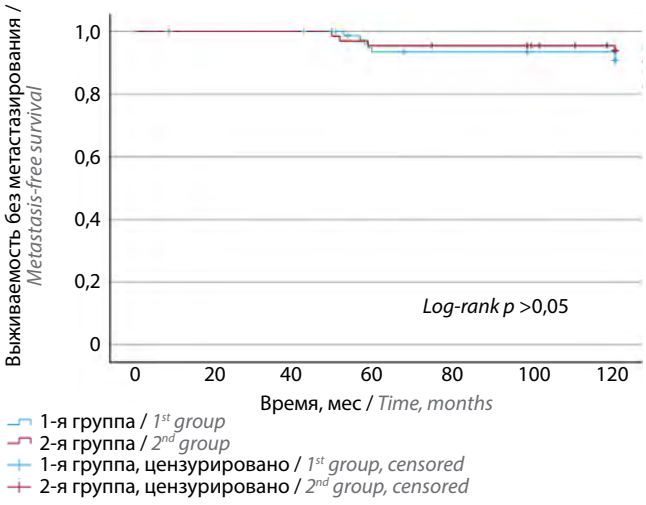


Рис. 3. *Кривые Каплана–Майера, отражающие выживаемость без метастазирования у пациентов 1-й и 2-й групп*
Fig. 3. *Kaplan–Meyer curves reflecting metastasis-free survival in patients of the 1st and 2nd groups*

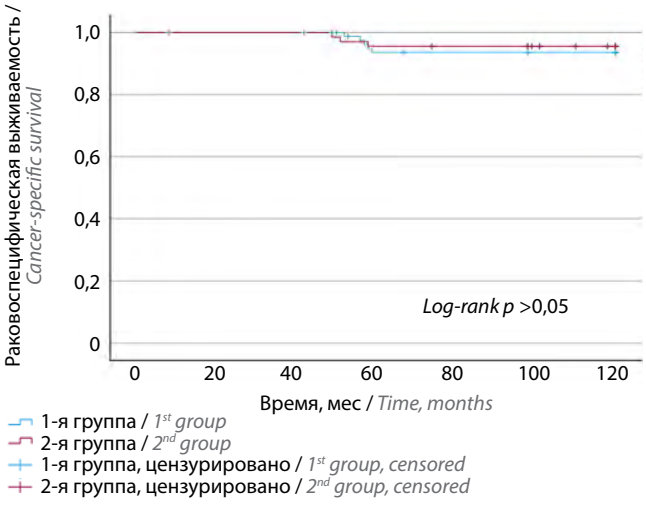


Рис. 4. *Кривые Каплана–Майера, отражающие раковоспецифическую выживаемость у пациентов 1-й и 2-й групп*
Fig. 4. *Kaplan–Meyer curves reflecting cancer-specific survival in patients of the 1st and 2nd groups*

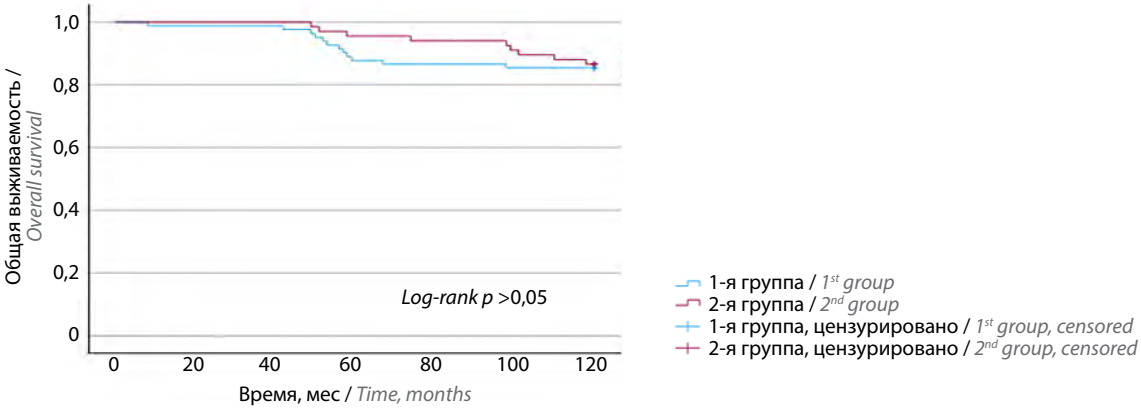


Рис. 5. *Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость у пациентов 1-й и 2-й групп*
Fig. 5. *Kaplan–Meyer curves reflecting overall survival in patients of the 1st and 2nd groups*

Таблица 5. *Независимые предоперационные предикторы развития биохимического рецидива в группе робот-ассистированной радикальной простатэктомии*

Table 5. *Independent preoperative predictors of biochemical recurrence in the robot-assisted radical prostatectomy group*

Предиктор Predictor	Коэффициент V Крамера Cramer's V coefficient	φ	*p* (χ^2-критерий) *p* (χ^2-test)
Простатический специфический антиген >10 нг/мл Prostate-specific antigen >10 ng/mL	0,218	0,218	≤0,05
Индекс массы тела ≥30 кг/м^2 Body mass index ≥30 kg/m^2	0,270	0,270	0,01
Группа высокого риска по классификации D'Amico High risk group per the D'Amico classification	0,280	0,280	0,01

Таблица 6. *Независимые послеоперационные предикторы развития биохимического рецидива в группе робот-ассистированной радикальной простатэктомии*

Table 6. *Independent postoperative predictors of biochemical recurrence in the robot-assisted radical prostatectomy group*

Предиктор Predictor	Коэффициент V Крамера Cramer's V coefficient	φ	*p* (χ^2-критерий) *p* (χ^2-test)
Стадия pT3 pT3 stage	0,686	0,686	<0,0001
Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Gleason score 7 (4 + 3)	0,225	0,225	≤0,05
Сумма баллов по шкале Глисона ≥8 Gleason score ≥8	0,490	0,490	<0,0001
Экстрапростатическая инвазия Extraprostatic extension	0,663	0,663	<0,0001
Инвазия в семенные пузырьки Invasion into the seminal vesicles	0,542	0,542	<0,0001
Положительный хирургический край Positive surgical margin	0,494	0,494	<0,0001

Таблица 7. *Данные рандомизированных клинических исследований*

Table 7. *Data from randomized clinical trials*

Исследование, год Trial, year	Число пациентов Number of patients	Результаты Results
L. Wang и соавт., 2017 [11] L. Wang et al., 2017 [11]	Метаанализ Meta-analysis	5-летняя выживаемость без БХР в 20 исследованиях после РАРП – 80 % 5-летняя РСВ в 4 исследованиях после РАРП – 97 % 10-летняя выживаемость без БХР в 5 исследованиях после РАРП – 79 % 5-year BCR-free survival in 20 trials after RARP is 80 % 5-year CSS in 4 trials after RARP is 97 % 10-year BCR-free survival in 5 trials after RARP is 79 %
M. Nyberg и соавт., 2020 [20] M. Nyberg et al., 2020 [20]	4003	6-летняя выживаемость без БХР после РАРП и радикальной позадилонной простатэктомии – 86 и 84 % соответственно (*p* >0,05) Общая выживаемость пациентов обеих групп – 97 % (*p* >0,05) РСВ пациентов обеих групп – 99,4 % (*p* >0,05) 6-year BCR-free survival after RARP and radical retropubic prostatectomy is 86 and 84 %, respectively (*p* >0.05) Overall survival in both groups is 97 % (*p* >0.05) CSS in both groups is 99.4 % (*p* >0.05)
F. Abdollah и соавт., 2016 [21] F. Abdollah et al., 2016 [21]	5670	10-летняя выживаемость без БХР, выживаемость без клинического рецидива и РСВ после РАРП – 73,3; 96,7 и 98,4 % соответственно 10-year BCR-free survival, clinical recurrence-free survival and CSS survival after RARP are 73.3, 96.7 and 98.4 %, respectively

Примечание. *БХР – биохимический рецидив; РАРП – робот-ассистированная радикальная простатэктомия; РСВ – раково-специфическая выживаемость.*
Note. *BCR – biochemical recurrence; RARP – robot-assisted radical prostatectomy; CSS – cancer-specific survival.*

Заключение

Данное исследование является первым в России, оценивающим 10-летние онкологические результаты больных локализованным РПЖ, перенесших РАРП, и сравнивающим их с РПП.

Результаты проведенного исследования показали, что РАРП демонстрирует долгосрочную (10-летнюю) и тождественную с РПП онкологическую эффективность у больных локализованным РПЖ.

Стоит отметить, что в настоящем исследовании результаты РАРП получены в период, когда клиника, в частности ведущий хирург, находилась на этапе освоения метода/усовершенствования техники проведения данного вида вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bhat K.R.S., Moschovas M.C., Sandri M. et al. Stratification of potency outcomes following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy based on age, preoperative potency, and nerve sparing. J Endourol 2021;35:1631–8. DOI: 10.1089/end.2021.0141
3. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Функциональный результат. Часть I. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2019;(3):111–20. DOI: 10.17116/hirurgia2019031111
Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy. Functional result. Part I. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery 2019;(3):111–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2019031111
4. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
5. Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370(10):932–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1311593
6. Briganti A., Bianchi M., Sun M. et al. Impact of the introduction of a robotic training programme on prostate cancer stage migration at a single tertiary referral centre. BJU Int 2013;111(8):1222–30. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11464.x
7. Menon M., Shrivastava A., Tewari A. et al. Laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. J Urol 2002;168(3):945–9. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64548-X
8. Menon M., Tewari A., Peabody J. Vattikuti Institute prostatectomy: technique. J Urol 2003;169(6):2289–92. DOI: 10.1097/01.ju.0000067464.53313.dd
9. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Ильин Д.М. Пятилетний опыт лечения рака предстательной железы на роботе «Da Vinci». Нефрология 2016;20(4):103–6.
Mosoyan M.S., Al-Shukri S.Kh., Ilyin D.M. Five year experience in prostate cancer surgery on “Da Vinci” robot. Nefrologiya = Nephrology 2016;20(4):103–6. (In Russ.).
10. Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Генс Г.П. и др. Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Онкоурология 2021;17(3):121–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128
Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Gens G.P. et al. Long-term oncological and functional results of robotassisted radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):121–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128
11. Wang L., Wang B., Ai Q. et al. Long-term cancer control outcomes of robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer treatment: a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2017;49(6):995–1005. DOI: 10.1007/s11255-017-1552–8
12. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная хирургия. Вестник Российской академии наук 2019;89(5):466–9. DOI: 10.31857/S0869-5873895466-469
Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Kolontarev K.B. Robot-assisted surgery. Vestnik Rossiyskoy akademii nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences 2019;89(5):466–9. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869-5873895466-469
13. Отчет официального представителя компании Intuitive Surgical в России ООО «М.П.А. медицинские партнеры». Доступно по: https://robot-davinci.ru/materialy (дата обращения 30.09.2022).
Report of the official Intuitive Surgical, Inc., representative in Russia to M.P.A. Medical Partners. Available at: https://robot-davinci.ru/materialy (accessed on 30.09.2022). (In Russ.).
14. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE Guidelines (CG58). 2008. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg58.
15. D’Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
16. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150(1):110–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35410-1
17. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277(18):1445–51.
18. Rosen M.A., Goldstone L., Lapin S. et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1992;148(2 Pt 1):331–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36587-4
19. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol 2007;177(2):540–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.097
20. Nyberg M., Akre O., Bock D. et al. Risk of recurrent disease 6 years after open or robotic-assisted radical prostatectomy in the prospective controlled trial LAPPRO. Eur Urol Open Sci 2020;20:54–61. DOI: 10.1016/j.euros.2020.06.005
21. Abdollah F., Dalela D., Sood A. Intermediate-term cancer control outcomes in prostate cancer patients treated with robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. World J Urol 2016;34(10):1357–66. DOI: 10.1007/s00345-016-1781-y

Вклад авторов
К.К. Рамазанов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
К.Б. Колонтарев: разработка дизайна исследования;
М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Говоров: анализ полученных данных;
А.О. Васильев, А.С. Казаков: обзор публикаций по теме статьи;
Д.Ю. Пушкарь: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.
Authors' contributions
K.K. Ramazanov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
K.B. Kolontarev: developing the research design;
M.D. Ter-Ovanesov, A.V. Govorov: analysis of the obtained data;
A.O. Vasilyev, A.S. Kazakov: reviewing of publications of the article's theme;
D.Yu. Pushkar: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: https://orcid.org/0000-0003-4511-5998
М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: https://orcid.org/0000-0001-7335-895X
А.В. Говоров / A.V. Govorov: https://orcid.org/0000-0003-3299-0574
А.О. Васильев / A.O. Vasilyev: https://orcid.org/0000-0001-5468-0011
Д.Ю. Пушкарь / D.Yu. Pushkar: https://orcid.org/0000-0002-6096-5723

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Протокол № 12-20 от 19.11.2020.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 12-20 dated 19.11.2020.

Статья поступила: 30.09.2022. **Принята к публикации:** 11.04.2023.
Article submitted: 30.09.2022. **Accepted for publication:** 11.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-71-75

Классификация несостоятельности уретровезикального анастомоза после простатэктомии

Г.С. Петросян[1, 2], А.А. Кельн[1–3]

[1]ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;
[2]Областной урологический центр АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1;
[3]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Гайк Саркисович Петросян *aik_lp@mail.ru*

Введение. Несостоятельность уретровезикального анастомоза (УВА) является частым и значимым осложнением после радикальной простатэктомии.
Цель исследования – определить частоту развития несостоятельности УВА, оценить методы диагностики, разработать классификацию и рекомендации ведения пациентов с данным осложнением.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 1426 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию.
Результаты. У 97 (6,8 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде развилась несостоятельность УВА. Осложнение определялось на 7-е сутки после простатэктомии с применением ретроградной цистографии. Предложена оригинальная классификация несостоятельности УВА после РПЭ с использованием цифр (0, I, II, III) и букв (A, B, C). У 50 (3,4 %) пациентов диагностирована несостоятельность УВА I (A, B, C) степени, у 38 (2,7 %) – II (A, B, C) степени, у 9 (0,6 %) – III (A, B) степени. Разработанная классификация позволяет точно определить степень несостоятельности УВА и применить соответствующее пособие для коррекции осложнения.
Заключение. Несостоятельность УВА является актуальной проблемой хирургического лечения рака предстательной железы. На сегодняшний день становятся необходимыми систематизация данных и внедрение в клиническую практику единой классификации и алгоритма коррекции этого осложнения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, несостоятельность уретровезикального анастомоза

Для цитирования: Петросян Г.С., Кельн А.А. Классификация несостоятельности уретровезикального анастомоза после простатэктомии. Онкоурология 2023;19(1):71–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-71-75

Classification urine leakage from urethrovesical anastomosis after prostatectomy

G.S. Petrosyan[1, 2], A.A. Keln[1–3]

[1]Multispecialty Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;
[2]Regional Urological Center, "Neftyannik"; 8/1 Yuriya Semovskykh St., Tyumen 625000, Russia;
[3]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Gayk Sarkisovich Petrosyan *aik_lp@mail.ru*

Background. Urine leakage from urethrovesical anastomosis (UVA) is a frequent and significant complication after prostatectomy.
Aim. To determine frequency urine leakage from the anastomosis after prostatectomy, evaluate diagnostic methods, develop classification and management guidelines for patients with this complication.
Materials and methods. A retrospective analysis of 1426 patients who underwent prostatectomy was performed.
Results. In total, 97 (6.8 %) patients developed UVA failure in the early postoperative period. The complication was diagnosed on the 7th day after prostatectomy using retrograde cystography. An original classification urine leakage from the anastomosis after prostatectomy was proposed using numbers (0, I, II, III) and letters (A, B, C). In 50 (3.4 %) pa-

tients, grade I (A, B, C) UVA failure was diagnosed; 38 (2.7 %) patients had grade II (A, B, C) UVA failure; 9 (0.6 %) patients had grade III (A, B) UVA failure. The developed classification allows to accurately determine the severity of UVA failure and apply the appropriate methods for its correction.

Conclusion. Urine leakage from UVA is a serious problem in surgical treatment of prostate cancer. Currently, it is necessary to systematize the available data and introduce unified classification and algorithm for correcting this complication into clinical practice.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, urethrovesical anastomosis failure

For citation: Petrosyan G.S., Keln A.A. Classification urine leakage from urethrovesical anastomosis after prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):71–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-71-75

Введение

Актуальность исследования рака предстательной железы не вызывает сомнения. Самым популярным методом лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы является радикальная простатэктомия (РПЭ) [1]. Частое и значимое осложнение после РПЭ – несостоятельность, или негерметичность, уретровезикального анастомоза (УВА). Частота развития данного осложнения и пути решения этой проблемы обсуждаются в научном сообществе нечасто, а попытки систематизации несостоятельности УВА и вовсе отсутствуют.

Нами изучена частота встречаемости несостоятельности, или негерметичности, УВА в одном центре и предложена собственная классификация несостоятельности УВА. На наш взгляд, систематизация данных и внедрение классификации позволят изучить предикторы несостоятельности УВА и разработать единые рекомендации ведения пациентов с данным осложнением.

Цель исследования – определить частоту развития несостоятельности УВА, оценить методы диагностики, разработать классификацию и рекомендации ведения пациентов с данным осложнением.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 1426 пациентов, перенесших РПЭ по поводу рака предстательной железы в период 2016–2021 гг. Из них 442 (30,9 %) пациентам выполнена позадилонная РПЭ, 682 (47,9 %) – робот-ассистированная, 302 (21,2 %) – лапароскопическая простатэктомия.

Патологоанатомическая стадия pT1c верифицирована у 4 (0,2 %) пациентов, pT2a–c – у 671 (47,1 %), pT3a – у 486 (34,1 %), pT3b – у 126 (8,8 %), pN1 – у 139 (9,8 %).

Результаты

У 97 (6,8 %) из 1426 пациентов в раннем послеоперационном периоде развилась несостоятельность УВА. Осложнение определялось на 7-е сутки после РПЭ с применением ретроградной цистографии.

Мы предлагаем оригинальную классификацию несостоятельности УВА после РПЭ с использованием цифр (0, I, II, III) и букв (A, B, C):

0 степень – негерметичность анастомоза после простатэктомии, которая купируется консервативными мероприятиями в течение 7 сут после операции.

I степень – незначительный ограниченный затек контрастного вещества (рис. 1).

II степень – неограниченный затек контрастного вещества или несостоятельность 1/3 полуокружности УВА (рис. 2).

III степень – обширный затек контрастного вещества при несостоятельности 1/2 УВА и более (рис. 3).

Обозначения букв:

A – экстраперитонеальная простатэктомия;

B – трансперитонеальная простатэктомия;

C – отсроченная несостоятельность УВА.

Пример. Диагноз: рак предстательной железы pT3aN0M0G3, III стадия, 7-е сутки после лапароскопической простатэктомии. Осложнение: несостоятельность анастомоза IIB степени.

У всех 1426 пациентов был сформирован УВА рассасывающимся шовным материалом: при позадилонной РПЭ – узловыми швами монофиламентной рассасывающейся нитью (монокрил 3-0), при лапароскопической и робот-ассистированной простатэктомии – непрерывным швом нитью без обратного хода V-Loc 3-0 или Stratofix 3-0.

У 50 (3,4 %) пациентов на 7-е сутки при выполнении ретроградной цистографии диагностирован ограниченный затек контрастного вещества. Степень несостоятельности УВА расценена как I (A, B, C) (см. рис. 1).

У 38 (2,7 %) пациентов на 7-е сутки диагностирован неограниченный затек контрастного вещества при выполнении цистографии. Степень несостоятельности расценена как II (A, B, C) (см. рис. 2). Необходимо отметить, что у 2 (0,14 %) пациентов была выявлена отсроченная несостоятельность УВА. Эти пациенты через 2–3 нед обратились по экстренным показаниям в лечебное учреждение. Степень несостоятельности определена как IIC.

У 9 (0,6 %) пациентов на 7-е сутки диагностирована несостоятельность более половины УВА. Степень несостоятельности расценена как III (A, B) (см. рис. 3).

У 1 (0,07 %) пациента сформирована эпицистостома вследствие неэффективности трансуретрального дренирования и развития стриктуры шейки мочевого

Рис. 1. *Цистограммы несостоятельности уретровезикального анастомоза I (A, B, C) степени. Стрелкой показан затек контрастного вещества*
Fig. 1. *Cystograms of grade I (A, B, C) urethrovesical anastomosis failure. Arrow shows leakage of the contrast agent*

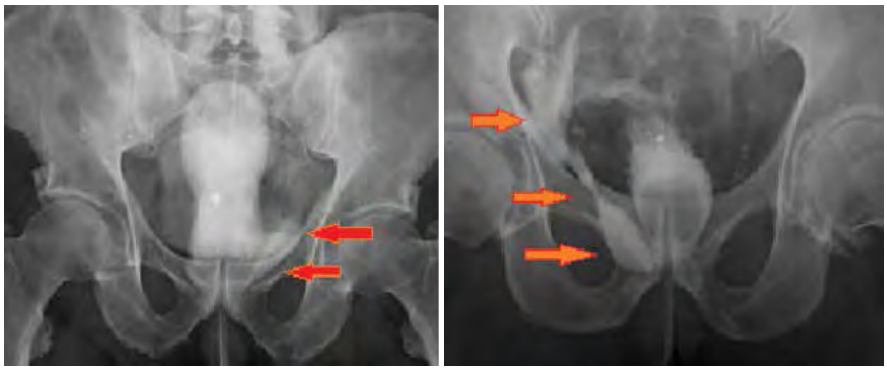


Рис. 2. *Цистограммы несостоятельности уретровезикального анастомоза II (A, B, C) степени. Стрелками показан затек контрастного вещества*
Fig. 2. *Cystograms of grade II (A, B, C) urethrovesical anastomosis failure. Arrows show leakage of the contrast agent*

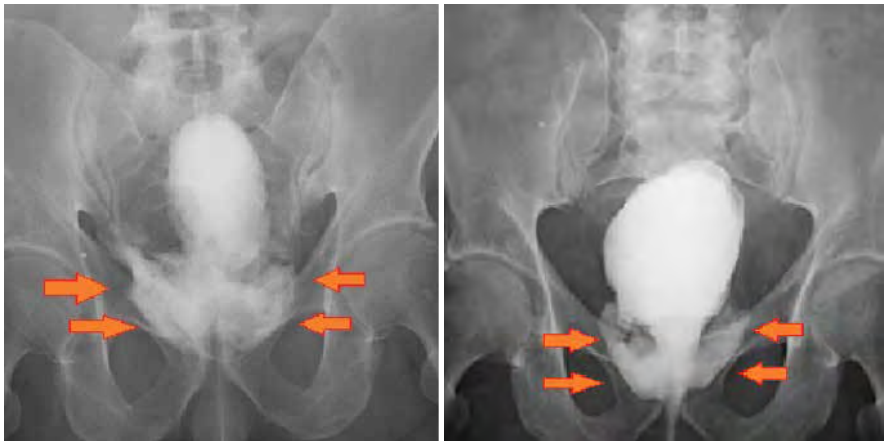


Рис. 3. *Цистограммы несостоятельности уретровезикального анастомоза III (A, B, C) степени. Стрелками показан затек контрастного вещества*
Fig. 3. *Cystograms of grade III (A, B, C) urethrovesical anastomosis failure. Arrows show leakage of the contrast agent*

пузыря. Проведение релапаротомии потребовалось 1 (0,07 %) пациенту, сформирован реанастомоз, при этом возникла повторная несостоятельность УВА. Данному пациенту выполнены наружное стентирование мочеточников и длительное уретральное дренирование. Происходило вторичное заживление анастомоза на уретральном катетере.

На сегодняшний день нет единых рекомендаций по ведению пациентов с несостоятельностью УВА. В российской и зарубежной литературе данная проблема отражена единичными клиническими наблюдениями. При анализе имеющейся литературы нет четкого понимания степени несостоятельности анастомоза, в результате чего путь решения имеющейся проблемы у таких пациентов различный и в основном продиктован опытом врача.

В связи с неэффективностью уретрального дренирования 34 (2,3 %) пациентам выполнено дренирование мочеточников наружными стентами 8 Ch, при этом происходило вторичное заживление УВА на уретральном катетере. У 6 (0,4 %) пациентов несостоятельность УВА была разрешена после установки модифицированного катетера Фолея с отверстием под баллоном. У 51 (3,5 %) пациента применялось длительное дренирование уретральным катетером Фолея. У 3 (0,2 %) пациентов выполнена релапароскопия по поводу продолжающегося послеоперационного кровотечения, что было триггером для развития несостоятельности УВА. Этим пациентам выполнены гемостаз и восстановление анастомоза путем наложения дополнительных швов. У всех 3 пациентов развилась повторная несостоятельность УВА, которая разрешена путем стентирования мочеточников, вторичное заживление УВА происходило на уретральном катетере.

Остальным 6 (0,4 %) пациентам выполнены альтернативные методы дренирования мочевых путей: эпицистостомия и нефростомия.

Обсуждение

На сегодняшний день цистография после РПЭ – самый распространенный метод диагностики несостоятельности УВА.

Альтернативным методом диагностики несостоятельности УВА является динамическое трансректальное ультразвуковое исследование. При данном исследовании во время процедуры нагнетается до 200 мл физиологического раствора через катетер Фолея под трансректальным ультразвуковым контролем. В режиме реального времени можно визуализировать несостоятельность УВА после РПЭ. Данный метод был описан F. Franzoso и соавт. в 2011 г. [2]. Позднее F. Cantiello и соавт. и M. Schenck и соавт. не выявили статистически значимой разницы между динамическим трансректальным ультразвуковым исследованием и ретроградной цистографией для оценки несостоятельности УВА [3, 4].

В проспективном исследовании O.K. Kwon и соавт. сравнили результаты ретроградной цистографии и компьютерно-томографической (КТ) цистографии у 31 пациента после РПЭ. У 4 пациентов была диагностирована несостоятельность УВА при ретроградной цистографии. У 5 пациентов, у которых не была выявлена несостоятельность УВА при ретроградной цистографии, удалось ее обнаружить с помощью КТ-цистографии [5].

В проспективное исследование K.S. Han и соавт. были включены 120 пациентов. При ретроградной цистографии выявлено 14 случаев несостоятельности УВА, при КТ-цистографии – 40 случаев. При этом у 28 пациентов несостоятельность была легкой степени тяжести, у 12 – средней. Представленные результаты доказывают, что КТ-цистография является хорошим выбором диагностики несостоятельности УВА после РПЭ [6].

Таким образом, можно сделать вывод, что диагностическая ценность КТ-цистографии значительно выше по сравнению с ретроградной цистографией, но в рутинной практике данный метод применяется ограниченно ввиду загруженности КТ-кабинетов. Кроме этого, на сегодняшний день нет клинических исследований, доказавших целесообразность гипердиагностики клинически незначимой несостоятельности УВА.

Сроки выполнения цистографии после РПЭ не регламентированы клиническими рекомендациями. В своей практике герметичность УВА мы проверяем на 7-е сутки, выполняя ретроградную цистографию под рентгенологическим контролем путем введения 100–150 мл рентгеноконтрастного раствора в уретральный катетер. J. Riikonen и соавт. также предлагают диагностировать несостоятельность УВА с использованием цистографии на 7-е (± 2) сутки [7].

На сегодняшний день нет единой классификации УВА.

K.S. Han и соавт. выделяют легкую и среднюю степени несостоятельности УВА [6].

S.I. Tyritzis и соавт. высказали предположение, что систематизировать несостоятельность УВА следует по классификации Claven–Dindo [8]. Данная классификация определяет степень тяжести и исход осложнения, но в проблеме несостоятельности УВА не позволяет правильно выработать клиническую тактику в методах уретрального или иного дренирования мочевых путей у пациентов после РПЭ. Таким образом, можно сделать вывод, что имеется потребность в отдельной классификации несостоятельности УВА и внедрении данной классификации для повышения единообразия исследований в разных центрах.

Разработанная нами классификация позволяет точно определить степень несостоятельности УВА и применить соответствующее пособие для коррекции осложнения. При несостоятельности IA степени возможно длительное уретральное дренирование уретральным ка-

тетером Фолея либо удаление уретрального катетера и перевод на самостоятельное мочеиспускание под наблюдением лечащего врача. При несостоятельности IB степени целесообразно длительное дренирование уретральным катетером Фолея. Мы считаем, что при несостоятельности II–III степеней наиболее эффективный метод дренирования – стентирование мочеточников наружными стентами и вторичное заживление УВА на уретральном катетере Фолея.

Заключение

На сегодняшний день отсутствуют единые рекомендации относительно тактики ведения пациентов с несостоятельностью УВА после РПЭ. Данный вид осложнения является актуальной проблемой хирургического лечения рака предстательной железы. Полученные данные говорят о необходимости внедрения в клиническую практику единой классификации и алгоритмов коррекции несостоятельности анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мишин К.И., Кельн А.А. Оценка эффективности скрининга рака предстательной железы в Тюменской области. Университетская медицина Урала 2019;(2):26–7.
Mishin K.I., Keln A.A. Evaluation of the effectiveness of prostate cancer screening in the Tumen Region. Universitetskaya meditsina Urala = Ural University Medicine 2019;(2):26–7. (In Russ.).
2. Franzoso F., Confalonieri S., Scuzzarella S. et al. Transrectal ultrasound assessment of anastomosis after videolaparoscopic radical prostatectomy: our experience. Urologia 2011;78(1):27–30. DOI: 10.5301/ru.2011.6436
3. Cantiello F., Cicione A., Autorino R. et al. Transrectal contrast-enhanced ultrasonography, transrectal ultrasonography and retrograde cystography for the detection of vesicourethral anastomosis leakage after radical retropubic prostatectomy: a prospective comparative evaluation. Urol Int 2013;90(3):316–20. DOI: 10.1159/000346561
4. Schenck M., Schneider T. New standardization of checking the vesicourethral anastomosis for tightness following radical prostatectomy with dynamic transrectal ultrasound: can this new technique replace the traditional postoperative cystogram? World J Urol 2011;29(5):651–5. DOI: 10.1007/s00345-011-0650-y
5. Kwon O.K., Bang I.H., Choi S.Y. et al. SIRT5 Is the desuccinylase of LDHA as novel cancer metastatic stimulator in aggressive prostate cancer. Genomics Proteomics Bioinformatics 2022:S1672-0229(22)00018-3. DOI: 10.1016/j.gpb.2022.02.004
6. Han K.S., Choi H.J., Jung D.C. et al. A prospective evaluation of conventional cystography for detection of urine leakage at the vesicourethral anastomosis site after radical prostatectomy based on computed tomography. Clin Radiol 2011;66(3):251–6. DOI: 10.1016/j.crad.2010.08.009
7. Riikonen J., Kaipia A., Matikainen M. et al. Side-fenestrated catheter decreases leakage at the urethrovesical anastomosis after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Scand J Urol 2014;48(1):21–6. DOI: 10.3109/21681805.2013.777365
8. Tyritzis S.I., Katafigiotis I., Constantinides C.A. All you need to know about urethrovesical anastomotic urinary leakage following radical prostatectomy. J Urol 2012;188(2):369–76. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.126

Вклад авторов
Г.С. Петросян: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Кельн: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистический анализ полученных данных.
Authors' contributions
G.S. Petrosyan: developing the research concept and design, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Keln: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
Г.С. Петросян / G.S. Petrosyan: https://orcid.org/0000-0001-6079-0727
А.А. Кельн / A.A. Keln: https://orcid.org/0000-0002-5071-0604

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 10/01.1 от 10.01.2023.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 10/01.1 dated 10.01.2023.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.01.2023. **Принята к публикации:** 19.02.2023.
Article submitted: 16.01.2023. **Accepted for publication:** 19.02.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84

Сочетанная лучевая терапия и гормональная терапия рака предстательной железы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования

К.С. Макарова[1], Ю.В. Гуменецкая[1], В.А. Бирюков[1], Т.А. Родина[1], А.Б. Галицына[2], Е.О. Щукина[1], О.Б. Карякин[1], С.А. Иванов[1, 3], А.Д. Каприн[3–5]

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;
[2]Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;
[5]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Ксения Сергеевна Макарова *mks.40@mail.ru*

Введение. В настоящее время известно, что группа промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) в соответствии с классификацией Национальной онкологической сети США (NCCN) включает 2 подгруппы – благоприятного и неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Оптимальный объем терапии для группы неблагоприятного промежуточного риска до настоящего времени не установлен. В частности, при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ) необходимость применения и длительность гормональной терапии (ГТ) до настоящего времени не определены.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и токсичности СЛТ РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования в самостоятельном варианте и в комбинации с ГТ.

Материалы и методы. С мая 2016 г. по декабрь 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии 84 больным группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ проведена СЛТ. Пациенты разделены на 2 группы: дистанционная лучевая терапия + брахитерапия ($n = 40$) и дистанционная лучевая терапия + брахитерапия + ГТ ($n = 44$). Конформная дистанционная лучевая терапия проведена в режиме традиционного фракционирования до суммарной очаговой дозы 44–46 Гр, высокомощностная брахитерапия с источником ^{192}Ir – в разовой очаговой дозе 15 Гр, однократно. Медиана длительности ГТ – 6 мес. Средний возраст пациентов – 65,2 (49–80) года. Медиана наблюдения за больными – 58,1 (18,6–83,7) мес.

Результаты. При медиане наблюдения 4,8 года безрецидивная выживаемость составила 95 и 97,6 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,578$). Длительность перерыва между этапами СЛТ более 4 нед являлась статистически значимым фактором риска развития рецидива РПЖ ($p = 0,007$). Общая выживаемость составила 97,5 и 93,2 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,376$).

Поздние генитоуринарные лучевые осложнения I степени тяжести зафиксированы у 8 (9,5 %) пациентов, II степени – у 1 (1,2 %). Развитие стриктуры уретры отмечено у 3 (3,6 %) больных. Явления позднего лучевого ректита I степени тяжести наблюдали у 7 (8,3 %) пациентов, II степени – у 1 (1,2 %). Статистически значимых различий в частоте поздних осложнений между группами с ГТ и без нее не выявлено. Отмечено статистически значимое ($p = 0,049$) влияние объема предстательной железы на частоту развития симптомов позднего лучевого ректита.

Заключение. Применение ГТ не оказало значимого влияния на безрецидивную и общую выживаемость у больных группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ при проведении СЛТ. Частота развития и степень тяжести нежелательных явлений вполне приемлемы и позволяют сохранить высокое качество жизни больных РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неблагоприятный промежуточный риск прогрессирования, сочетанная лучевая терапия, гормональная терапия

Для цитирования: Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А. и др. Сочетанная лучевая терапия и гормональная терапия рака предстательной железы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Онкоурология 2023;19(1):76–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84

Combined radiotherapy and hormone therapy in unfavorable intermediate risk prostate cancer

K.S. Makarova[1], Yu.V. Gumenetskaya[1], V.A. Biryukov[1], T.A. Rodina[1], A.B. Galitsyna[2], E.O. Shchukina[1], O.B. Karyakin[1], S.A. Ivanov[1, 3], A.D. Kaprin[3–5]

[1]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;
[2]Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1 Territoriya Studgorodok, Obninsk 249039, Russia;
[3]Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay St., 117198 Moscow, Russia;
[4]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;
[5]P.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

Contacts: Kseniya Sergeevna Makarova *mks.40@mail.ru*

Background. Currently, the group of intermediate risk prostate cancer (PC) includes 2 subgroups – favorable and unfavorable intermediate risk according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) classification. The optimal scope of therapy is not defined for the unfavorable intermediate risk subgroup. In particular, the need for and duration of hormone therapy (HT) during combined radiotherapy (CRT) have not yet been determined.
Aim. To perform a comparative analysis of the efficacy and toxicity of CRT in patients with unfavorable intermediate risk treated with and without HT.
Materials and methods. Eighty-four (84) patients with unfavorable intermediate risk PC were treated with CRT at the clinic of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center between May 2016 and December 2020. Patients were divided into two groups: external beam radiation therapy + brachytherapy ($n = 40$) and external beam radiation therapy + brachytherapy + HT ($n = 44$). Conformal external beam radiation therapy was delivered with conventional fractionation to a total dose of 44–46 Gy and the ^{192}Ir high-dose rate brachytherapy was delivered with a single fraction of 15 Gy. Median duration of HT consisting of gonadotropin-releasing hormone agonist was 6 months. Median age was 65.2 years (range: 49–80 years). Median follow-up was 58.1 months (range: 18.6–83.7 months).
Results. With a median follow-up of 4.8 years, progression-free survival was 95 % and 97.6 % in the external beam radiation therapy + brachytherapy group and external beam radiation therapy + brachytherapy + HT group, respectively ($p = 0.578$). The break between treatment stages of more than 28 days was associated with a statistically significant increase in the risk of PC recurrence ($p = 0.007$). Overall survival for the external beam radiation therapy + brachytherapy group *versus* external beam radiation therapy + brachytherapy + HT group was 97.5 and 93.2 % ($p = 0.376$), respectively.
Late genitourinary toxicity was grade I in 8 (9.5 %) patients and grade II in 1 (1.2 %) patient. Urethral stricture developed in 3 (3.6 %) patients. Late gastrointestinal toxicity was grade I in 7 (8.3 %) patients and grade II in 1 (1.2 %) patient. There were no statistically significant differences in the incidence of late complications between groups with and without HT. There was a statistically significant ($p = 0.049$) effect of prostate volume on the incidence of late radiation proctitis.
Conclusion. There were no statistically significant differences in progression-free survival and overall survival in patients with unfavorable intermediate risk PC who received external beam radiation therapy + brachytherapy with or without HT. The incidence and severity of adverse events were acceptable and allowed patients with PC to maintain high quality of life.

Keywords: prostate cancer, unfavorable intermediate risk of progression, combined radiotherapy, hormone therapy

For citation: Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A. et al. Combined radiotherapy and hormone therapy in unfavorable intermediate risk prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84

Введение

По данным популяционного ракового регистра, в России в 2021 г. было выявлено 40 137 новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), из которых более половины (60,7 %) имели локализованную форму заболевания [1, 2]. Согласно Национальной онкологической базе данных США, среди впервые выявленных случаев заболевания РПЖ 46,7 % относятся к группе промежуточного риска прогрессирования [3]. В настоящее время известно, что данная группа па-

циентов гетерогенна по составу и в соответствии с классификацией Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) включает 2 подгруппы – благоприятного и неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования (табл. 1) [4].

Необходимость выделения подгрупп связана с различием в прогнозе заболевания: по сравнению с больными с благоприятным промежуточным риском, пациенты группы неблагоприятного промежуточного риска имеют более высокий уровень биохимического прогрессирования, отдаленного метастазирования и смерти от РПЖ [5]. В настоящее время для пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ рекомендованными являются такие методы лечения, как радикальная простатэктомия с лимфаденэктомией, конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в комбинации с гормональной терапией (ГТ) на протяжении 4–6 мес. Однако при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ), которая позволяет существенно повысить дозу излучения в опухоли, необходимость применения и длительность ГТ до настоящего времени не определены [4, 6].

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и токсичности СЛТ РПЖ промежуточного неблагоприятного риска прогрессирования в самостоятельном варианте и в комбинации с ГТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 84 пациента группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ, которым в период с мая 2016 г. по декабрь 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии проведена СЛТ: конформная ДЛТ и высокомощностная брахитерапия с источником ^{192}Ir. Длительность наблюдения за пациентами составила от 18,6 до 83,7 мес (медиана 58,1 мес). Средний возраст пациентов – 65,2 (49–80) года. Средний инициальный уровень простатического специфического антигена – 11,2 (3–19,8) нг/мл. У всех больных диагноз РПЖ верифицирован морфологически.

Пациенты разделены на 2 группы: в 1-й группе (n = 40) СЛТ проведена в самостоятельном варианте, во 2-й группе (n = 44) – на фоне ГТ аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Медиана длительности ГТ составила 6 мес. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Конформная ДЛТ у всех больных проведена на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования: в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр, 1 фракция в день, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–46 Гр. Топометрическую подготовку у пациентов выполняли на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм в положении, идентичном при реали-

Таблица 1. *Классификация промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы (Национальная онкологическая сеть США, 2023)*
Table 1. *Classification of intermediate risk prostate cancer (National Comprehensive Cancer Network, 2023)*

Факторы промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы Factors of intermediate risk prostate cancer	Промежуточный риск Intermediate risk	Характеристика Characteristic
T2b–T2c Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) или 7 (4 + 3) Уровень простатического специфического антигена 10–20 нг/мл T2b–T2c Gleason score 7 (3 + 4) or 7 (4 + 3) Prostate-specific antigen level 10–20 ng/mL	Благоприятный Favorable	1 фактор промежуточного риска, и сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) или 7 (3 + 4), и <50 % положительных столбиков при биопсии 1 factor of intermediate risk and Gleason score 6 (3 + 4) or 7 (3 + 4) and <50 % of positive biopsy cores
	Неблагоприятный Unfavorable	2 или 3 фактора промежуточного риска, и/или сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3), и/или ≥50 % положительных столбиков при биопсии 2 or 3 factors of intermediate risk and/or Gleason score 7 (4 + 3) and/or ≥50 % of positive biopsy cores

зации сеансов ДЛТ, с применением фиксирующих устройств; 3D-дозиметрическое планирование проводили на планирующей системе XiO. В клинический объем мишени включены предстательная железа и проксимальные отделы семенных пузырьков с отступом на планируемый объем мишени 10 мм во все стороны. В процессе ДЛТ контроль укладки больных проводили с помощью системы объемной визуализации мишени – IGRT (XVI).

Брахитерапию проводили на аппарате ГаммаМед Плюс под ультразвуковой навигацией с использованием источника ^{192}Ir; в РОД 15 Гр, однократно. Для расстановки аппликаторов и дозиметрического планирования применяли программное обеспечение Vitesse и BrachyVision.

Таблица 2. *Характеристика пациентов*

Table 2. *Patient characteristics*

Характеристика Characteristic	**Все пациенты (*n* = 84)** All patients (*n* = 84)	**1-я группа (без гормональной терапии) (*n* = 40)** 1st group (without hormone therapy) (*n* = 40)	**2-я группа (с гормональной терапией) (*n* = 44)** 2nd group (with hormone therapy) (*n* = 44)	***p***
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	65,2 (49–80)	63,9 (54–80)	66,3 (49–78)	0,09
Стадия T, *n* (%): T stage, *n* (%): 2a 2b 2c	 4 (4,8) 6 (7,1) 74 (88,1)	 1 (2,5) 3 (7,5) 36 (90,0)	 3 (6,8) 3 (6,8) 38 (86,4)	0,45
Инициальный уровень простатического специфического антигена: Initial prostate-specific antigen level: <10 нг/мл, *n* (%) <10 ng/mL, *n* (%) ≥10 нг/мл, *n* (%) ≥10 ng/mL, *n* (%) среднее значение (диапазон), нг/мл mean value (range), ng/mL	 39 (46,4) 45 (53,6) 11,1 (3–19,8)	 20 (50) 20 (50) 11,2 (3–19,8)	 19 (43,2) 25 (56,8) 11,3 (3–19,2)	0,69
Сумма баллов по шкале Глисона, *n* (%): Gleason score, *n* (%): 6 (3 + 3) 7 (3 + 4) 7 (4 + 3)	 18 (21,4) 37 (44,1) 29 (34,5)	 7 (17,5) 21 (52,5) 12 (30,0)	 11 (25,0) 16 (36,4) 17 (38,6)	0,9
Сопутствующие заболевания, *n* (%): Concomitant disorders, *n* (%): сахарный диабет diabetes mellitus инфаркт миокарда myocardial infarction инсульт stroke гипертоническая болезнь hypertensive disease	 13 (15,5) 9 (10,7) 2 (2,4) 67 (79,8)	 6 (15,0) 3 (7,5) 1 (2,5) 33 (82,5)	 7 (15,9) 6 (13,6) 1 (2,3) 34 (77,3)	 0,9 0,37 0,95 0,55
Перерыв между этапами сочетанной лучевой терапии, *n* (%): Break between the stages of combined radiotherapy, *n* (%): <28 дней <28 days ≥28 дней ≥28 days медиана, дни median, days	 62 (73,8) 22 (26,2) 21	 30 (75) 10 (25) 21	 32 (72,7) 12 (27,3) 20	0,76
Медиана длительности наблюдения (диапазон), мес Median follow-up (range), months	58,1 (18,6–83,7)	57,5 (32,9–75,4)	59,1 (18,6–83,7)	0,38

В соответствии с принятым протоколом СЛТ перерыв между этапами лучевого (дистанционного и контактного) лечения должен составлять 2–3 нед. В исследуемой группе пациентов медиана длительности перерыва между этапами СЛТ составила 21 день. Тщательный анализ длительности перерывов свидетельствовал о незапланированном его увеличении (≥28 дней) у 22 из 84 пациентов из-за сопутствующих острых заболеваний пациентов (острой респираторной вирусной инфекции), а также из-за перерывов, связанных с официальными праздничными днями и др.

Тем не менее запланированный курс СЛТ выполнен у всех больных. За 2 этапа лечения суммарная эквивалентная доза (EQD2), подведенная к предстательной железе и проксимальной части семенных пузырьков, составила 114,7–116,7 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$).

После завершения СЛТ все пациенты находились под динамическим наблюдением: в течение первых 2 лет контрольные осмотры проводили 1 раз в 3 мес. Во время осмотров определяли уровень простатического специфического антигена в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес); проводили трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование органов малого таза и почек (1 раз в 6 мес). Магнитно-резонансную томографию органов малого таза и другие методы исследования выполняли по показаниям.

Анализ функции выживания проводили с помощью метода Каплана–Майера. Анализ развития поздних осложнений лучевой терапии осуществляли в соответствии с классификацией RTOG/EORTC (Онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Результаты

В течение периода наблюдения прогрессирование РПЖ отмечено у 3 (3,6 %) из 84 пациентов. В группе без ГТ у 1 (2,5 %) пациента наблюдали локальный рецидив заболевания, еще у 1 (2,5 %) пациента одновременно зафиксирован локорегионарный рецидив с метастазами в парааортальных лимфатических узлах. В группе с применением ГТ у 1 (2,3 %) больного отмечен биохимический рецидив. Среднее время до развития рецидива РПЖ от окончания лечения составило 30 мес. При медиане наблюдения 4,8 года выживаемость без прогрессирования составила 95 и 97,6 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,578$) (рис. 1).

При дополнительном анализе выявлено, что длительность перерыва между этапами лучевой терапии более 4 нед являлась статистически значимым фактором риска развития рецидива РПЖ ($p = 0,007$).

За время наблюдения умерли 4 (4,8 %) больных, из них 3 пациента группы с применением ГТ (1 – от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 1 – от хронической сердечной недостаточности, 1 – от рака легкого). В группе без применения ГТ умер 1 пациент (от черепно-мозговой травмы). Таким образом, опухолевоспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100 %. Общая выживаемость составила 97,5 и 93,2 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,376$) (рис. 2).

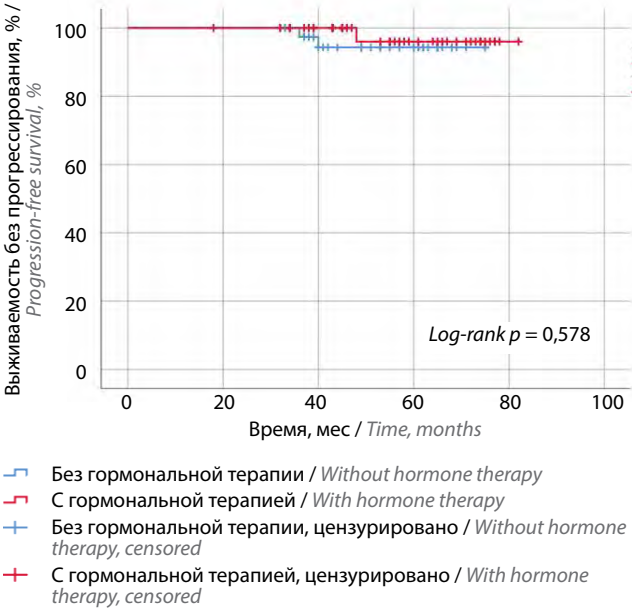


Рис. 1. *Кривые Каплана–Майера, характеризующие выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима терапии*
Fig. 1. *Kaplan–Meier curves characterizing progression-free survival depending on the treatment regimen*

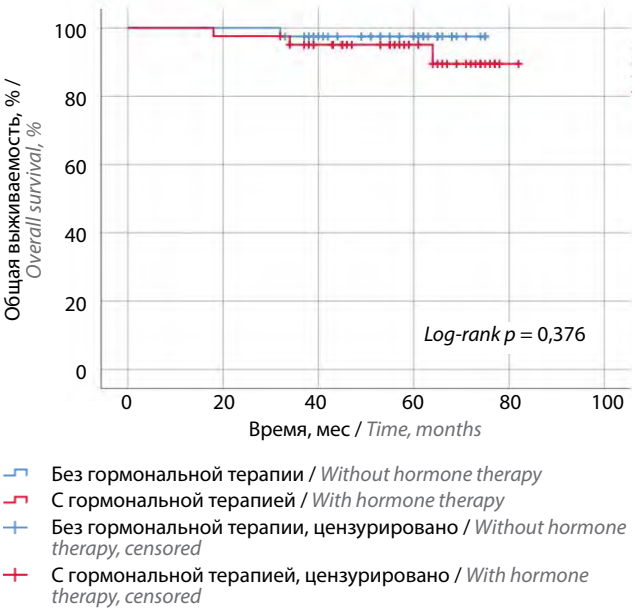


Рис. 2. *Кривые Каплана–Майера, характеризующие общую выживаемость в зависимости от режима терапии*
Fig. 2. *Kaplan–Meier curves characterizing overall survival depending on the treatment regimen*

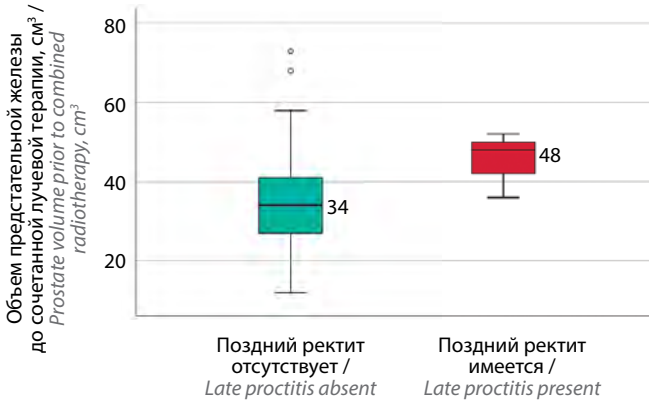


Рис. 3. *Взаимосвязь между объемом предстательной железы и развитием позднего лучевого ректита*
Fig. 3. *Relationship between prostate volume and the development of late radiation proctitis*

Поздние лучевые осложнения I степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей отмечены у 8 (9,5 %) из 84 пациентов, поздние лучевые осложнения II степени – у 1 (1,2 %). Развитие стриктуры уретры зарегистрировано у 3 (3,6 %) больных. Явления позднего лучевого ректита I степени тяжести наблюдали у 7 (8,3 %) пациентов. Поздние лучевые осложнения II степени – у 1 (1,2 %) пациента. Статистически значимых различий в частоте поздних осложнений между группами с ГТ и без нее не выявлено.

Отмечена взаимосвязь между объемом предстательной железы до начала СЛТ и частотой возникновения позднего лучевого ректита. Так, среди пациентов с симптомами позднего лучевого ректита объем предстательной железы составлял в среднем 48 (42–50) см^3, тогда как у пациентов без позднего лучевого ректита – 34 (27–41) см^3 (p = 0,049) (рис. 3).

Обсуждение

В ряде исследований продемонстрировано преимущество комбинации конформной ДЛТ с эскалацией дозы и ГТ у пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Так, K.O. Castle и соавт. предоставили убедительные данные об увеличении выживаемости без прогрессирования РПЖ при добавлении короткого курса ГТ (≤6 мес) к конформной ДЛТ до СОД 75,6–78 Гр (IMRT или 3D). При медиане наблюдения 58 мес выявлено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования РПЖ в группе с применением ГТ – 74 и 94 % соответственно (p = 0,0049) [7]. Z.S. Zumsteg и соавт. также продемонстрировали повышение эффективности лечения больных группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ при комбинации конформной ДЛТ с эскалацией СОД ≥81 Гр и ГТ на протяжении 6 мес. В исследование были включены 600 пациентов. Медиана наблюдения составила 71 мес. Применение ГТ улучшало 8-летние показатели выживаемости без биохимического прогрессирования (75,1 % против 65,3 %; p = 0,002), снижало риск отдаленного метастазирования (6,4 % против 10,6 %; p = 0,045) и смерти от РПЖ (2,2 % против 7,2 %; p = 0,013) [5].

Однако до настоящего времени нет ответа на вопрос, насколько необходимо назначение ГТ при эскалации дозы в опухоли выше 81 Гр у пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Данные об эффективности СЛТ ± ГТ у этой группы больных противоречивы. В ряде исследований продемонстрировано повышение эффективности лечения при комбинации СЛТ и ГТ. Так, L.C. Mendez и соавт. опубликовали результаты сравнительного анализа эффективности СЛТ (высокомощностной брахитерапии в РОД 15 Гр однократно с последующим курсом конформной ДЛТ в РОД 2,5 Гр до СОД 37,5 Гр) РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования с применением ГТ на протяжении 4–6 мес и без нее. В анализ включены 156 пациентов. Авторы продемонстрировали статистически значимое увеличение 3- и 6-летней безрецидивной выживаемости в группе больных с применением гормонолучевой терапии в сравнении с СЛТ в самостоятельном варианте – 97,9 % против 92,4 % и 90,4 % против 81,8 % соответственно (p = 0,043). Однако добавление ГТ не улучшало показатели выживаемости без отдаленных метастазов РПЖ (p = 0,221) [8]. В нашем исследовании при медиане наблюдения 4,8 года выживаемость без прогрессирования составила 95 и 97,6 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно (p = 0,578). При анализе литературы мы не нашли исследований, посвященных вопросу длительности перерыва между этапами ДЛТ и брахитерапии. В большинстве опубликованных работ перерыв составляет 2–3 нед [8–10]. В нашем исследовании медиана длительности перерыва составила 21 день. При этом перерыв между этапами лечения ≥28 дней значимо повышал риск рецидива РПЖ (p = 0,007).

N. Andruska и соавт. на основании Национальной онкологической базы данных США провели сравнительный анализ эффективности различных методов лучевой терапии у пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ [11]. Среди групп исследования СЛТ была проведена 3440 пациентам, комбинация СЛТ с ГТ – 2418. При медиане наблюдения 60 мес между группами не было выявлено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (отношение рисков 0,99; 95 % доверительный интервал 0,87–1,11; p = 0,82). В нашем исследовании общая выживаемость составила 97,5 и 93,2 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно. Различия в группах также были статистически незначимы (p = 0,376).

Также представляются интересными данные анализа частоты применения ГТ при проведении СЛТ у больных РПЖ промежуточного риска прогрессирования в США, опубликованного в 2019 г., согласно которому среди 35 045 больных группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования ГТ в клинической практике получают только 42 % пациентов, а среди пациентов моложе 65 лет этот показатель еще несколько ниже и составляет 40,1 %. Более того, применение ГТ у данной группы пациентов снизилось на 8,1 % за период 2010–2015 гг. по сравнению с периодом 2004–2009 гг. (42,1 % против 50,2 %) [12].

С учетом изложенного необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для более точного определения терапевтической роли ГТ в комбинации с СЛТ в лечении больных РПЖ неблагоприятного промежуточного риска (например, в настоящее время продолжается исследование RTOG 08-15 (NCT00936390)).

Гормональную терапию назначают для повышения эффективности лечения. При этом к настоящему времени опубликовано достаточное количество работ, в том числе метаанализов, по изучению влияния ГТ на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, остеопороза и ряда других заболеваний [13–16]. В 2017 г. T. Pickles и соавт. представили результаты анализа влияния короткого курса ГТ в объеме гормонолучевого лечения у пациентов с РПЖ промежуточного риска прогрессирования (n = 2013) на частоту смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Медиана наблюдения составила 7,9 года. Медиана длительности ГТ – 6 мес. Многофакторный анализ подтвердил повышение частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при применении ГТ по сравнению с группой, в которой лучевая терапия была проведена в самостоятельном варианте (отношение рисков 1,95; 95 % доверительный интервал 1,15–3,34; p = 0,014) [17]. В нашем исследовании после проведенного лечения в группе без ГТ вновь возникшие сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда, аритмия, отмечены у 1 (2,5 %) пациента, в группе с применением ГТ – у 4 (9,8 %). Различия статистически незначимы (p = 0,359), однако обращает на себя внимание почти 4-кратное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, которым проведена ГТ.

Согласно опубликованным данным, несмотря на различия в подводимых дозах и режимах фракционирования, авторы исследований отмечают приемлемую токсичность СЛТ. Так, по данным H. Yamazaki и соавт., поздняя генитоуретральная и гастроинтестинальная токсичность ≥II степени составила 15 и 3 % [18], по данным В.В. Махнева и Д.Л. Бенциона – 5,6 и 2,2 % соответственно [19]. В исследовании N. Shahid и соавт. поздняя токсичность со стороны мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта ≥III степени составила 4 и 0 % соответственно [20]. В исследовании L. Åström и соавт. при 10-летнем наблюдении поздняя генитоуретральная токсичность ≥II степени тяжести составила 28 %, ≥III степени – 6 %. Поздняя гастроинтестинальная токсичность ≥II степени отмечена в 12 % случаев, ≥III степени – в 1 %. Авторы отметили, что большой объем предстательной железы и трансуретральная резекция в анамнезе оказывали значимое влияние на развитие осложнений со стороны мочевыводящих путей ≥II степени [21]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о приемлемом уровне токсичности СЛТ. Клинически значимые осложнения со стороны нижних отделов мочевыводящих путей ≥II степени мы наблюдали у 4 (4,8 %) пациентов, со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта – только у 1 (1,2 %) пациента (в соответствии с классификацией RTOG/EORTC). Статистически значимых различий в частоте развития поздних осложнений СЛТ между группами с применением и без ГТ не выявлено.

По данным нашего исследования, объем предстательной железы не влиял на частоту развития осложнений со стороны мочевыводящих путей. При этом выявлена взаимосвязь между объемом предстательной железы и частотой развития позднего лучевого ректита. У пациентов с симптомами позднего лучевого ректита объем предстательной железы составлял в среднем 48 (42–50) см^3, тогда как у пациентов без позднего лучевого ректита – 34 (27–41) см^3 (p = 0,049). Очевидно, что на увеличение частоты развития нежелательных явлений лучевой терапии со стороны прямой кишки оказало влияние увеличение объемов облучения при большом размере предстательной железы.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют хорошую эффективность СЛТ у больных РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Применение ГТ не оказало значимого влияния на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для определения роли ГТ в комбинации с СЛТ в лечении больных РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Частота развития и степень тяжести нежелательных явлений вполне приемлемы и позволяют сохранить высокое качество жизни больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Fletcher S.A., Landenberg N., Cole A.P. et al. Contemporary national trends in prostate cancer risk profile at diagnosis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2020;23(1):81–7. DOI: 10.1038/s41391-019-0157-y
4. NCCN Guidelines, Version 1.2023. Prostate cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Zumsteg Z.S., Spratt D.E., Pei I. et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol 2013;64(6):895–902. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.033
6. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы, 2021. Prostate Cancer Guidelines, 2021. (In Russ.).
7. Castle K.O., Hoffman K.E., Levy L.B. et al. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85(3):693–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.030
8. Mendez L.C., Martell K., Warner A. et al. Does ADT benefit unfavourable intermediate risk prostate cancer patients treated with brachytherapy boost and external beam radiotherapy? A propensity-score matched analysis. Radiother Oncol 2020;150:195–200. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.039
9. Vigneault E., Morton G., Parulekar W.R. et al. Randomised phase II feasibility trial of image-guided external beam radiotherapy with or without high dose rate brachytherapy boost in men with intermediate-risk prostate cancer (CCTG PR15/ NCT01982786). Clin Oncol 2018;30(9):527–33. DOI: 10.1016/j.clon.2018.05.007
10. Morton G.C., Loblaw D.A., Sankreacha R. et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(3):811–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.054
11. Andruska N., Fischer-Valuck B.W., Carmona R. et al. Is the addition of brachytherapy and/or androgen deprivation therapy associated with improved overall survival in unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy? Brachytherapy 2022;21(5):617–25. DOI: 10.1016/j.brachy.2022.04.001
12. Mohiuddin J.J., Narayan V., Venigalla S. et al. Variations in patterns of concurrent androgen deprivation therapy use based on dose escalation with external beam radiotherapy *vs.* brachytherapy boost for prostate cancer. Brachytherapy 2019;18(3):322–31. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.01.016
13. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24(27):4448–56. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2497
14. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A. et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta- analysis. Eur Urol 2015;68(3):386–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.039
15. Scailteux L.M., Naudet F., Alimi Q. et al. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. Medicine 2016;95(24):e3873. DOI: 10.1097/MD.0000000000003873
16. Beyer D.C., McKeough T., Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1299–305. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.024
17. Pickles T., Tyldesley S., Hamm J. et al. Brachytherapy for intermediate risk prostate cancer, androgen deprivation and the risk of death. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;100(1):45–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.042
18. Yamazaki H., Masui K., Suzuki G. et al. High-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy *versus* low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Sci Rep 2021;11(1):6165. DOI: 10.1038/s41598-021-85682-9
19. Махнев В.В., Бенцион Д.Л. Ранняя и поздняя токсичность сочетанной лучевой терапии при раке предстательной железы по материалам ГБУЗ СО «СООД». Материалы первого Международного форума онкологии и радиологии. М., 2018. Makhnev V.V., Benzion D.L. Early and late toxicity of concomitant radiation therapy in prostate cancer according to the materials of Sverdlovsk Regional Oncology Center. Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology. Moscow, 2018. (In Russ.).
20. Shahid N., Loblaw A., Chung H.T. et al. Long-term toxicity and health-related quality of life after single-fraction high dose rate brachytherapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy for intermediate-risk prostate cancer. Clin Oncol 2017;29(7):412–20. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.042
21. Åström L., Grusell E., Sandin F. et al. Two decades of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2018;127(1):81–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.025

Вклад авторов
К.С. Макарова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;
Ю.В. Гуменецкая: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
В.А. Бирюков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала;
Т.А. Родина, Е.О. Щукина: сбор и обработка материала;
А.Б. Галицына: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
K.S. Makarova: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;
Yu.V. Gumenetskaya: developing the research concept and design, article writing, article editing;
V.A. Biryukov: developing the research concept and design, collection and processing of material;
T.A. Rodina, E.O. Shchukina: collection and processing of material;
A.B. Galitsyna: collection and processing of material, article writing;
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: article editing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.С. Макарова / K.S. Makarova: https://orcid.org/0000-0001-7192-3193
Ю.В. Гуменецкая / Yu.V. Gumenetskaya: https://orcid.org/0000-0002-8163-8406
В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: https://orcid.org/0000-0002-6750-521X
Т.А. Родина / T.A. Rodina: https://orcid.org/0000-0003-2361-1915
Е.О. Щукина / E.O. Shchukina: https://orcid.org/0000-0001-5431-8696
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: https://orcid.org/0000-0002-6112-2840
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: https://orcid.org/0000-0001-7689-6032
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.03.2023. **Принята к публикации:** 24.03.2023.
Article submitted: 13.03.2023. **Accepted for publication:** 24.03.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101

Сигнальный механизм рецептора андрогена при раке предстательной железы: резистентность к антиандрогенной терапии и связь с генами репарации повреждений ДНК

А.И. Стукань[1, 2], А.Ю. Горяинова[1, 2], М.М. Григорян[1], В.Ф. Кутян[1], В.С. Жданов[1], Т.Ю. Семиглазова[3, 4], Е.Н. Имянитов[3–5]

[1]*ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;*
[2]*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;*
[3]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;*
[4]*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;*
[5]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань *jolie86@bk.ru*

Введение. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы остается сложной проблемой ввиду предлеченности пациентов и ограниченного выбора методов последующей терапии. При первоначальной эффективности антиандрогенов 2-го поколения резистентность к ним не является исключительным событием. Описаны механизмы, зависящие от рецептора андрогена и не зависящие от него. При этом пристальное внимание уделено мутациям в генах репарации повреждений ДНК, в частности путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR), как возможной причине соматических генетических нарушений именно при прогрессирующем метастатическом течении. Однако данные о влиянии дефекта HRR на эффективность антиандрогенной терапии РПЖ весьма ограниченны, что требует проведения дополнительных клинических исследований.

Цель исследования – оценка влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность антиандрогенной терапии энзалутамидом у больных раком предстательной железы с известным статусом мутаций генов репарации ДНК путем HRR и механизма репарации некомплементарных пар нуклеотидов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Ретроспективно проанализированы клинико-морфологические параметры 54 больных раком предстательной железы, получивших антиандрогенную терапию энзалутамидом, с известным статусом герминальных и соматических мутаций генов репарации повреждений ДНК путем HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*) и микросателлитной нестабильности при иммуногистохимическом определении дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов. Статистический анализ выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.22.

Результаты и заключение. У 17 из 54 пациентов выявлены патогенные герминальные и соматические мутации генов HRR: 7 мутаций в гене *BRCA2*, 4 – в *CHEK2*, 2 – в *BRCA1*, 2 – в *CDK12*, 1 – в *BRIP1* и 1 – в *ATM*. Показано, что в группе больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы гистологическая градация по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) G_2 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)) статистически значимо связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом градация G_3 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)) ассоциирована с наличием мутаций генов HRR (p <0,05). Рост уровня простатического специфического антигена (ПСА)/биохимическое прогрессирование в сроки 12–16 нед от начала терапии энзалутамидом был статистически значимо связан с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы без мутаций генов HRR (p <0,05). В случае ответа опухоли на лечение энзалутамидом снижение уровня ПСА не зависело от возраста манифестации заболевания, степени дифференцировки, первичной распространенности, предшествующего назначения доцетаксела и наличия мутации генов HRR. В многофакторном регрессионном анализе Кокса назначение доцетаксела до энзалутамида повышало риск ПСА-прогрессирования (отношение рисков (ОР) 5,160; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,549–17,189; p = 0,008) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161;

95 % ДИ 1,550–17,187; *p* = 0,008). Риск прогрессирования уменьшался при увеличении степени снижения уровня ПСА после 12–16 нед терапии энзалутамидом: при снижении уровня ПСА >30 % ОР 0,150; 95 % ДИ 0,040–0,570; *p* = 0,005; при снижении уровня ПСА >50 % ОР 0,039; 95 % ДИ 0,006–0,280; *p* = 0,001; при снижении уровня ПСА >90 % ОР 0,116; 95 % ДИ 0,036–0,375; *p* = 0,000. Наличие мутации генов HRR, возраст <58 лет, первично-метастатическое заболевание и низкодифференцированная морфология не влияли на время без ПСА-прогрессирования (*p* >0,05). При построении кривых Каплана–Майера имелась тенденция к увеличению времени до развития кастрационной резистентности в группе первичного раннего рака (Breslow *p* = 0,06; Tarone–Ware *p* = 0,062). При подгрупповом анализе в когорте больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (*n* = 48) наличие мутации генов HRR у пациентов, предлеченных доцетакселом, было связано с уменьшением времени до ПСА-прогрессирования по сравнению с больными без мутации (*log-rank p* <0,05).

Ключевые слова: рак предстательной железы, мутации генов репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, HRR, мутация *BRCA1/2*, мутация *CHEK2*, энзалутамид, резистентность к антиандрогенам 2-го поколения

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Григорян М.М. и др. Сигнальный механизм рецептора андрогена при раке предстательной железы: резистентность к антиандрогенной терапии и связь с генами репарации повреждений ДНК. Онкоурология 2023;19(1):85–101. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101

Androgen receptor signaling mechanism in prostate cancer: resistance to antiandrogen therapy and association with DNA repair genes

A.I. Stukan[1, 2], A.Yu. Goryainova[1, 2], M.M. Grigoryan[1], V.F. Kutyan[1], V.S. Zhdanov[1], T.Yu. Semiglazova[3, 4], E.N. Imyanitov[3–5]

[1]Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
[2]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;
[3]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;
[4]I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;
[5]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan *jolie86@bk.ru*

Background. Metastatic castration-resistant prostate cancer remains a complex problem due to patients' previous treatments and limited selection of subsequent therapies. While 2nd generation antiandrogens are initially effective, resistance to them is not an exceptional event. Mechanisms depending on androgen receptor and independent of it have been described. A special focus is on mutations in DNA repair genes, particularly genes involved in homologous recombination repair (HRR) as a possible cause of somatic genetic abnormalities specifically in progressive metastatic disease. However, data on the effect of the HRR defect on the effectiveness of antiandrogen therapy for prostate cancer are very limited, which requires additional clinical studies.

Aim. To evaluate the effect of clinical, morphological, molecular and genetic factors on the effectiveness of enzalutamide antiandrogen therapy in patients with prostate cancer and known mutations in DNA repair genes involved in HRR and mismatch repair.

Materials and methods. The study was performed at the Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar). Retrospective analysis of clinical and morphological parameters of 54 patients with prostate cancer who received enzalutamide antiandrogen therapy and with known status of germ line and somatic mutations of HRR DNA repair genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*) and microsatellite instability in immunohistochemical determination of mismatch repair deficit was performed. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.22 software.

Results and conclusion. In 17 of 54 patients, pathogenic germline and somatic mutations of HRR genes were detected: 7 mutations in *BRCA2* gene, 4 – in *CHEK2*, 2 – in *BRCA1*, 2 – in *CDK12*, 1 – in *BRIP1* and 1 – in *ATM*. It was shown that in the group of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, histological grade per the International Society of Urological Pathology (ISUP) G_2 (total Gleason score 7 (3 + 4)) is significantly associated with the absence of HRR mutation, and grade G_3 (total Gleason score 7 (4 + 3)) was associated with HRR mutations (*p* <0.05). Increase in prostate-specific antigen (PSA) level/biochemical progression 12–16 weeks after enzalutamide therapy start was significantly associated with metastatic castration-resistant prostate cancer without HRR mutations (*p* <0.05). In case of tumor response to enzalutamide therapy, decrease in PSA level did not depend on the age of disease onset, differentiation grade, primary advancement, previous docetaxel treatment, and presence of HRR mutation. Cox multivariate regression test showed that prescription of docetaxel before enzalutamide increased the risk of PSA-progression (hazard ratio (HR) 5.160; 95 % confidence interval (CI) 1.549–17.189; *p* = 0.008) and radiographic progression (HR 5.161; 95 % CI 1.550–17.187; *p* = 0.008). Progression risk decreased with increased level of PSA decrease 12–16 weeks after enzalutamide therapy start: for PSA decrease >30 % HR 0.150; 95 % CI 0.040–0.570; *p* = 0.005; for PSA decrease >50 %

HR 0.039; 95 % CI 0.006–0.280; $p = 0.001$; for PSA decrease >90 % HR 0.116; 95 % CI 0.036–0.375; $p = 0.000$. Presence of HRR mutation, age <58 years, primary metastatic disease and poorly differentiated morphology did not affect duration without PSA-progression (p >0.05). Kaplan–Meier curves showed a trend towards increased time to development of castration resistance in the group of primary early cancer (Breslow $p = 0.06$; Tarone–Ware $p = 0.062$). Subgroup analysis showed that in the cohort of patients with castration-resistant prostate cancer ($n = 48$), absence of HRR mutation in patients who previously received docetaxel therapy increases time to PSA-progression compared to patients with mutations (*log-rank* p <0.05).

Keywords: prostate cancer, mutation of homologous recombination repair genes, HRR, *BRCA1/2*-mutation, *CHEK2*-mutation, enzalutamide, resistance to second-generation antiandrogenes

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Grigoryan M.M. et al. Androgen receptor signaling mechanism in prostate cancer: resistance to antiandrogen therapy and association with DNA repair genes. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):85–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-85-101

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужского населения (14,1 %), уступая лишь раку легкого (14,3 %) [1]. При этом, несмотря на возможность длительного контроля над заболеванием, 5-летняя выживаемость составляет около 29 % [2].

Основной проблемой терапии заболевания при блокировании сигнального механизма андрогена является кастрационная резистентность, причем длительность периода гормональной чувствительности колеблется в широких пределах. Безусловно, антиандрогенная терапия препаратами новых классов существенно увеличила продолжительность жизни пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В двух крупных исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность энзалутамида по сравнению с плацебо, что привело к рутинному клиническому применению препарата при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ). Однако у 10–25 % пациентов, получающих энзалутамид, наблюдается первичная резистентность, а через 18 мес у 50–80 % пациентов развивается рентгенологическое прогрессирование [3, 4].

Очевидно, что необходима разработка стратегий терапии, направленных на молекулярные механизмы развития первичной и приобретенной резистентности. Механизмы, вызывающие резистентность к энзалутамиду, включают мутации и амплификации рецептора андрогена (РА), появление сплайс-вариантов РА и нарушение стероидогенеза [5–8]. Кроме этого, резистентность может быть опосредована активацией нескольких РА-независимых сигнальных путей, в том числе мутациями в генах репарации повреждений ДНК, в частности путем гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR) [9]. Для понимания механизмов, определяющих резистентность к лечению, необходимы проспективные исследования, включающие повторный анализ опухолевой ткани и/или циркулирующих опухолевых клеток в крови при прогрессировании.

Сигнальный механизм андрогена и регуляция клеточного цикла при раке предстательной железы

При РПЖ изменение функции РА сопряжено с активной ролью в репликации ДНК в дополнение к транскрипционной активности. Также его паракринная стимуляция сочетается с аутокринной регуляцией роста клеток РПЖ [10, 11]. В опухолевых клетках местно-распространенного РПЖ, не подвергшихся терапии, РА является главным регулятором фазового перехода G1–S клеточного цикла, способным индуцировать повышение активности циклинзависимых киназ (CDK) фазы G1. Это приводит к фосфорилированию и инактивации белка Rb, индуцирует активность транскрипционного фактора E2F и снижает экспрессию p27. Таким образом, происходит андрогензависимая клеточная пролиферация при РПЖ [12, 13]. РА остается основным регулятором роста РПЖ и в большинстве случаев КРРПЖ. При этом выявлено изменение функции контроля РА над фазовым переходом клетки G1–S в наивной опухоли на контроль над переходом фаз G2–M клеточного цикла.

Существуют данные о взаимодействиях между РА и регуляторами клеточного цикла, в частности о непосредственной связи РА с CDK6, циклинами D (1 и 3) и E и белком Rb1 [11]. Связь РА с регуляторами клеточного цикла свидетельствует о влиянии фазы клеточного цикла на активацию РА. Так, активация и стабильность РА регулируются фосфорилированием именно с помощью регуляторов клеточного цикла. Фосфорилирование РА в позиции S83 с помощью CDK1 повышает стабильность рецептора и транскрипционную активность, а в позиции S310 CDK1, -5 и -11 подавляет транскрипционную активность РА, изменяет его локализацию во время митоза. Это свидетельствует о том, что CDK участвуют не только в прогрессировании клеточного цикла, но и способны модифицировать сайты РА [11, 14–16].

Воспаление является важным фактором канцерогенеза предстательной железы. Принято считать, что

индуцированное активными формами кислорода повреждение ДНК может быть одним из основных механизмов инициации заболевания. Влияние воспалительных цитокинов на клетки РПЖ приводит к потере экспрессии РА и снижению активности апоптотического сигнального пути p53. Однако воздействие андрогенов восстанавливает функцию белков p53/p21, приводит к подавлению неконтролируемого роста опухоли, связанного с повреждением ДНК и геномной нестабильностью. Есть данные о роли РА в реакции на повреждение ДНК при канцерогенезе предстательной железы. Показано, что взаимодействие РА с тестостероном способствует активации белка ATM и фосфорилированию белка Chk2 в ответ на H_2O_2-индуцированное повреждение ДНК. Вероятно, тестостерон подавляет инициацию канцерогенеза предстательной железы посредством активации механизмов репарации ДНК [17]. Эти результаты согласуются с данными исследований, в которых показана связь низкого уровня тестостерона с большей распространенностью опухоли, частотой положительного хирургического края и уменьшением продолжительности жизни.

Однако данные о связи высокого уровня свободного тестостерона с РПЖ подчеркивают сложность взаимодействий РА и механизмов репарации ДНК в канцерогенезе предстательной железы [18–20]. Показано, что инактивация РА приводит к дисфункции теломер, способствуя нестабильности генома и прогрессированию РПЖ [21]. Установлено, что продукт гена-супрессора РПЖ *NKX3.1*, который является мишенью РА, активирует белок ATM, приводя к репарации ДНК и, таким образом, способствует целостности ДНК в эпителиальных клетках предстательной железы [22]. При этом миссенс-мутации и полиморфизм гена *ATM* повышают риск развития РПЖ [23, 24]. Вероятно, нарушение репарации повреждений ДНК может способствовать канцерогенезу предстательной железы, в то время как сигнальный механизм РА поддерживает целостность генома на ранних стадиях заболевания с помощью активации механизма репарации ДНК, главным образом с помощью взаимодействия белков ATM/Chk2. Возможно, при прогрессии опухоли происходит селекция клонов с мутационной или эпигенетической инактивацией генов, участвующих в репарации повреждений ДНК [24].

Антиандрогенная терапия при раке предстательной железы и резистентность к блокированию сигнального механизма андрогена

Эффективность энзалутамида была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы AFFIRM у 1199 больных КРРПЖ, предлеченных доцетакселом в монорежиме. Энзалутамид продемонстрировал увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо: 18,4 мес против 13,6 мес (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,75; p <0,0001). Энзалутамид имел преимущество по всем вторичным конечным точкам: времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) (медиана 8,3 мес против 3,0 мес; ОР 0,25; p <0,001), частоте ответа метастазов мягких тканей (29 % против 4 %; p <0,001) и улучшению качества жизни (43 % против 18 %; p <0,001) [3].

Также эффективность энзалутамида была оценена у пациентов с мКРРПЖ без химиотерапии в анамнезе. В исследовании III фазы PREVAIL были рандомизированы 1717 мужчин. В группе терапии энзалутамидом по сравнению с плацебо показано статистически значимое снижение риска смерти на 29 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,84; p <0,001) и радиологического прогрессирования на 81 % (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,29; p <0,0001) [4].

Также продемонстрировано преимущество применения энзалутамида при неметастатическом КРРПЖ в отношении снижения риска отдаленных метастазов или смерти на 71 % (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,24–0,35; p <0,0001) с уменьшением медианы времени до метастазирования на 21,9 мес (36,6 мес против 14,7 мес) [25].

Несмотря на клиническую эффективность энзалутамида у пациентов с КРРПЖ, нередким событием является первичная и вторичная резистентность к терапии. При этом сроки ее развития варьируют в широком диапазоне, а прогностические маркеры не внедрены в рутинную клиническую практику. Первичная резистентность возникает в течение первых 3 мес после начала терапии. Приобретенная резистентность характеризуется более поздними сроками прогрессирования заболевания.

Резистентность РПЖ к лечению энзалутамидом может быть обусловлена активацией механизмов, зависящих от РА, и механизмов, не зависящих от РА-сигнального пути. К первой группе можно отнести амплификацию гена РА и гиперэкспрессию РА, мутации РА, сплайс-варианты РА, изменения стероидогенеза. К механизмам, не зависящим от РА, относят гиперэкспрессию и гиперактивацию рецептора глюкокортикоида (РГК), нейроэндокринную трансформацию, нарушение репарации повреждений ДНК.

Механизмы резистентности, зависящие от рецептора андрогена

Амплификация и гиперэкспрессия рецептора андрогена

Примерно у 80 % больных КРРПЖ наблюдается гиперэкспрессия РА, однако лишь у 20–30 % это связано с амплификацией гена РА. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что это изменение чаще встречается у пациентов, имеющих прогрессирование заболевания на фоне применения энзалутамида, чем у пациентов, не получавших лечение, и, следовательно,

рассматривается как потенциальный механизм резистентности. У 50 % пациентов, ранее получавших энзалутамид или ингибитор CYP17A ортеронел, были выявлены признаки повышения активности РА. Соответственно, только у 13 % из них отмечена эффективность лечения [9, 26, 27]. В исследовании PREMIERE у получавших энзалутамид 94 пациентов с опухолью с амплификацией РА не зарегистрирован ответ на лечение со снижением показателя общей выживаемости (ОР 11,08; 95 % ДИ 2,16–56,95; p <0,004) [5]. Многообещающая стратегия блокирования гиперэкспрессии РА состоит во введении супрафизиологических доз тестостерона, что в доклинических моделях предотвращало увеличение количества клеток РПЖ [28]. Однако этот эффект непродолжителен.

Потенциальный подход может заключаться в так называемой биполярной андрогенной терапии, а именно в переходе от супрафизиологических уровней андрогенов к границе кастрационного уровня. В исследовании II фазы у пациентов с мКРРПЖ после прогрессирования на фоне энзалутамида показано, что 9 из 30 пациентов, которым назначена биполярная андрогенная терапия, достигли снижения уровня ПСА более чем на 50 % [29].

Мутации рецептора андрогена

Мутации РА являются редким событием в опухоли предстательной железы, не подвергшейся терапии. Однако они выявляются у 5–30 % пациентов с КРРПЖ на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ), в частности после терапии абиратероном и энзалутамидом. Большинство клинически значимых соматических точечных мутаций РА локализуется в регионе LBD, таким образом изменяя участок связывания со стероидами. Это биохимическое изменение приводит к активации РА альтернативными лигандами – прогестероном, гидрокортизоном, эстрадиолом и некоторыми антагонистами РА [30]. Наиболее часто у пациентов, получавших энзалутамид и апалутамид, выявляется соматическая мутация F877L. Оба препарата, связываясь с мутировавшим РА, действуют как частичные агонисты. Однако сохраняется чувствительность к нестероидным антиандрогенам [30, 31]. Другими мутациями, связанными с резистентностью к энзалутамиду являются L702H (повышает чувствительность к глюкокортикоидам) и T878A, приводящая к опосредованной прогестероном активации РА [28, 32].

Сплайс-варианты рецептора андрогена

Сплайс-варианты РА играют важную роль в развитии и прогрессировании КРРПЖ. Они теряют участок LBD и остаются активными в отсутствие связывания с андрогенами. Их экспрессия значительно повышена после АДТ и коррелирует с прогрессированием. Наиболее распространенными вариантами являются ARV7 и ARV567 [33–35]. Энзалутамид способен индуцировать экспрессию сплайс-вариантов РА в клеточных линиях РПЖ и на моделях ксенотрансплантата КРРПЖ с развитием резистентности [36]. В исследовании E.S. Antonarakis и соавт. с анализом циркулирующих опухолевых клеток показана значительная взаимосвязь между экспрессией матричной РНК ARV7 и устойчивостью к энзалутамиду: у пациентов с ARV7-положительным результатом были более низкие показатели ответа по уровню ПСА (0 % против 53 %; p = 0,004) и более короткая продолжительность жизни (медиана 5,5 мес против не достигнута; p = 0,002), чем у пациентов с ARV7-отрицательным результатом [6].

Однако в 2018 г. были представлены результаты австралийского исследования, в котором ARV7 и ARV9 были обнаружены по анализу крови, но не было выявлено существенных различий в частоте ПСА-ответа между ARV-положительными (66 %) и ARV-отрицательными (64 %) пациентами, получавшими энзалутамид или абиратерон [37].

Измененный стероидогенез

Тестостерон и 5α-дигидротестостерон являются стероидными гормонами, в основном синтезируемыми из холестерина в яичках. Только 5–10 % их синтеза происходит в надпочечниках. Внутриопухолевый синтез этих гормонов ограничен при наивном первичном РПЖ и активируется в опухоли пациентов с КРРПЖ. В качестве предшественников могут выступать холестерин, андростендион и дегидроэпиандростерон, синтезируемые в надпочечниках [38, 39]. Повышенный внутриопухолевый уровень андрогенов способствует как паракринной, так и аутокринной активации РА, независимо от уровня системных гормонов [40]. В доклинических исследованиях, проведенных как на клеточных линиях, так и на ксенотрансплантатах, показано, что резистентность к энзалутамиду может быть связана с гиперэкспрессией генов, кодирующих ферменты, участвующие в биосинтезе андрогенов: SRD51A, HSD3β1 и AKR1C3 [41].

Механизмы резистентности, не зависящие от рецептора андрогена

Гиперэкспрессия и гиперактивация рецептора глюкокортикоида

Рецептор глюкокортикоида является членом семейства ядерных рецепторов стероидных гормонов, экспрессирующихся почти во всех тканях человека. Как и РА, РГК состоит из 4 функциональных доменов: ДНК и связывающего лиганда, N-концевой и шарнирной областей. Более того, эти 2 рецептора имеют общие элементы ответа в генах-мишенях и перекрывающиеся транскриптомы. РГК находится в цитоплазме, в комплексе с белками теплового шока. Связывание с глюкокортикоидом способствует его гомодимеризации и транслокации в ядро, где РГК опосредует активацию транскрипции, влияя на экспрессию генов-мишеней [28]. M. Puhr и соавт. исследовали экспрессию

РГК и ее функциональное значение у 177 пациентов с РПЖ в клеточных линиях РПЖ и других тканях. Отмечена низкая экспрессия РГК в первичной ткани РПЖ с увеличением экспрессии при длительном лечении энзалутамидом [42]. Эти данные подтверждены в исследовании V.K. Arora и соавт., которые продемонстрировали, как гиперэкспрессия РГК отвечает за устойчивость к энзалутамиду. В частности, ингибирование РА приводит к гиперэкспрессии и активации РГК, способствуя восстановлению экспрессии определенных генов-мишеней РА. В этом же исследовании дексаметазон, мощный агонист РГК, приводил к резистентности, тогда как антагонисты РГК восстанавливали чувствительность к энзалутамиду [43]. В рандомизированном исследовании II фазы, сравнивающем ежедневное применение дексаметазона и преднизолона у мужчин с КРРПЖ, не получавших химиотерапию, дексаметазон приводил к снижению уровня ПСА в 47 % случаев по сравнению с 24 % случаев при назначении преднизолона ($p = 0,05$) [44].

Нейроэндокринная трансформация

Клетки аденокарциномы предстательной железы способны использовать трансдифференцировку в нейроэндокринный рак как способ адаптации в ответ на интенсивное подавление передачи сигналов РА. Таким образом, нейроэндокринный рак обычно развивается на более поздних стадиях лечения и характеризуется быстрым ростом опухоли и плохим прогнозом. При трансформации в нейроэндокринный рак выявлены низкая экспрессия РА или ее полное отсутствие и нечувствительность к антиандрогенной терапии [45]. В этих случаях наиболее часто используемым режимом лечения является цисплатин или карбоплатин в сочетании с этопозидом. В исследовании II фазы GETUG P01 продемонстрирована клиническая эффективность комбинации карбоплатина и этопозида менее чем у 9 % пациентов, медиана общей выживаемости составила 9,6 мес (95 % ДИ 8,7–12,7) в когорте из 60 пациентов с нейроэндокринным раком [46]. При сочетании аденокарциномы высокой степени злокачественности и нейроэндокринного рака комбинация платины и таксана показала частоту клинического ответа 41 %, медиана общей выживаемости составила 12 мес [47].

В многоцентровом исследовании II фазы эффективности энзалутамида при мКРРПЖ изучали механизмы резистентности по маркерам циркулирующих опухолевых клеток. Среди 65 включенных пациентов 33,8 % получили абиратерон. В первичной опухоли изменения в РА и генах-супрессорах опухолевого роста (*PTEN*, *RB1* и *TP53*) выявлены в 73,1 и 92,3 % случаев соответственно. При прогрессировании заболевания результаты повторных биопсий продемонстрировали амплификацию РА (64,7 % при прогрессировании против 53,9 % в первичной опухоли). Также обнаружены повреждения в гене *BRCA2* (64,7 % при прогрессировании и 38,5 % в первичной опухоли). Генетический анализ процесса при прогрессировании по сравнению с первичным процессом по циркулирующим опухолевым клеткам показал увеличение количества сплайс-вариантов РА, генов, регулируемых РА, и нейроэндокринных маркеров [48].

Нарушение репарации повреждений ДНК при кастрационной резистентности

Независимо от источника повреждения ДНК нарушение репарации ДНК приводит к устойчивым генетическим изменениям, которые включают окисление оснований и алкилирование, межцепочечные сшивки, образование аддуктов, а также одноцепочечные или двухцепочечные разрывы ДНК. Эффективное восстановление повреждений приводит к возобновлению клеточного цикла, при этом неправильное восстановление или массивное повреждение тормозит этот механизм, вызывая необратимую остановку клеточного цикла (старение) или апоптотическую гибель клеток. Геномная нестабильность как один из отличительных признаков рака возникает, когда клетки не способны должным образом восстанавливать повреждения, но при этом выживают [49]. Для устранения поврежденной ДНК клетки эукариот обладают рядом различных механизмов [50–55]. При этом показаны большая мутационная нагрузка при КРРПЖ и частота аномалий генов репарации ДНК (*ERCC5*, *BRCA2*, *ATM*, *PRKDC*, *RAD50*, *XRCC4*, *ERCC4* и *ERCC2*) при КРРПЖ (23/50) в сравнении с первичной опухолью (3/11). Таким образом, очевидно, что при прогрессировании РПЖ происходят изменения в путях репарации ДНК [55].

В международном исследовании Stand Up to Cancer (SU2C) секвенирование экзома 150 метастатических опухолей КРРПЖ показало, что 8 % больных мКРРПЖ имеют герминальные и 23 % – соматические изменения генов репарации ДНК. Наиболее часто был мутирован *BRCA2* (12,7 % случаев), и около 90 % опухолей с дефектом *BRCA2* показали биаллельную потерю (потерю гетерозиготности или мутацию по второму аллелю). Кроме этого, 4 образца опухоли в этой когорте имели дефект генов *MLH1* или *MSH2*. В других образцах отмечены мутации *ATM*, *BRCA1*, *CDK12*, *FANCA*, *RAD51B* и *RAD51C*, причем *ATM* является 2-м наиболее измененным геном (6/150 соматических, 2/150 герминальные мутации) [56].

В исследовании M. Annala при анализе циркулирующей клеточной ДНК у 202 пациентов с мКРРПЖ, получавших абиратерона ацетат или энзалутамид по поводу КРРПЖ, выявлено, что мутации *BRCA2* и *ATM* связаны с плохими прогнозом и устойчивостью к антиандрогенам 2-го поколения независимо от других прогностических факторов [24, 57]. Нарушение функции белка Rb1 модулирует активность РА при РПЖ, приводя к кастрационной резистентности

и устойчивости к антиандрогенной терапии [58, 59]. Очевидно, что супрессивная функция гена *RB1* дополняет каноническую регуляцию клеточного цикла. W. Abida и соавт. продемонстрировали, что нарушение функции Rb1 связано с уменьшением продолжительности жизни у 128 пациентов с мКРРПЖ, получавших антиандрогены 2-го поколения [60, 61]. Также показано, что герминальные мутации *BRCA2* часто связаны с гетерозиготной делецией Rb1 [62, 63].

Цель исследования – оценка влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на эффективность антиандрогенной терапии энзалутамидом у больных РПЖ с известным статусом мутаций генов репарации ДНК путем HRR и механизма репарации некомплементарных пар нуклеотидов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Научно-квалификационная работа одобрена комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (выписка из протокола очередного заседания № 25) от 24 ноября 2022 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ретроспективно проанализированы данные больных, у которых при включении в исследование выполнен анализ герминальных и/или соматических мутаций генов репарации повреждений ДНК путем HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*), исключена микросателлитная нестабильность с помощью иммуногистохимического анализа дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов по гистохимической экспрессии белков MLH1, MSH2, PMS2, MSH6. В этой группе пациентам на любом этапе лечения назначалась антиандрогенная терапия энзалутамидом на фоне кастрационного уровня тестостерона. На момент среза данных в январе 2023 г. пациенты были под наблюдением от момента назначения энзалутамида как минимум 6 мес. Анализируемая когорта пациентов на момент включения находилась в процессе получения антиандрогенной терапии, химиотерапии на фоне АДТ или таргетной терапии PARP-ингибиторами. Время до прогрессирования оценивали от начала терапии энзалутамидом до биохимического прогрессирования при клиническом ухудшении и/или рентгенологического прогрессирования. Биохимическое прогрессирование устанавливалось при 3 последовательных повышениях уровня ПСА с разницей 1 нед, увеличении уровня ПСА на 50 % от надира в 2 измерениях, уровне ПСА >2 нг/мл. Рентгенологическое прогрессирование – при появлении новых очагов: 2 и более новых очагов в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST 1.1. Также изучен уровень снижения маркера ПСА >30, >50 и >90 %.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.22. Количественные характеристики оценивали с помощью описательной статистики. В зависимости от вида распределения результаты представлены как средневыборочное значение или медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). В условиях нормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова при сравнительном анализе средних значений применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. В ином случае использовали метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности проводили оценку связи номинальных величин – исходов с факторами риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием χ^2-критерия, точного критерия Фишера или с поправкой Йейтса. Значимость различий указана при $p < 0{,}05$.

Для оценки значимости клинических, морфологических и молекулярно-биологических факторов выживаемости без прогрессирования выполняли многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (proportional hazard regression model) методом пошагового исключения Вальда. Для оценки времени до кастрационной резистентности и выживаемости до прогрессирования построены кривые Каплана–Майера с подгрупповым анализом. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами оценены по *log-rank*-тесту, критериям Breslow и Tarone–Ware.

Результаты

В исследование включены 54 пациента, у 17 из них путем HRR выявлены мутации в системе репарации ДНК, ни в одном случае не обнаружено наличие дефицита репарации некомплементарных нуклеотидов (табл. 1).

Большинство пациентов в анализируемой когорте имели первичную распространенность опухоли T1–4N0–1M1 (53,7 %) и T1–4N1M0 (22,2 %). Степень дифференцировки по классификации Международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) в большинстве случаев была представлена G_2 (27,8 %) и G_5 (25,6 %). Возраст манифестации заболевания <58 лет (среднее значение в группе) установлен у 39 % пациентов, при этом у 9 (16,6 %) пациентов заболевание обнаружено в возрасте <50 лет (табл. 2).

В зависимости от распространенности, группы риска и продолжительности жизни первичное лечение включало АДТ антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона или орхиэктомию, монохимиотерапию доцетакселом на фоне АДТ, дистанционную лучевую терапию на фоне АДТ, АДТ совместно с энзалутамидом, максимальную андрогенную блокаду

Таблица 1. *Выявленные мутации в генах гомологичной рекомбинации (n = 17)*

Table 1. *Mutations identified in homologous recombination genes (n = 17)*

Ген Gene	Мутация Mutation
BRCA2	c.9371A>T c.9371A>T c.3846_3847del c.9976delA c.4632delC c.3847_3848del 32912466C>CTGCT
BRCA1	c.5251C>T c.5278-2A
BRIP1	59924582C>G
CHEK2	c.470T>C c.470T>C c.470T>C c.444 + 1G>A
CDK12	c.2738_2739del c.135delT
ATM	108180940T>C

с нестероидными антиандрогенами, дистанционную лучевую терапию с максимальной андрогенной блокадой, радикальную простатэктомию отдельно или совместно с АДТ и дистанционной лучевой терапией, трансуретральную резекцию с последующей АДТ (см. табл. 2).

На момент включения в исследование гормоночувствительный РПЖ диагностирован у 13 % пациентов, КРРПЖ – у 87 %. До назначения энзалутамида доцетаксел применяли в 38,9 % случаев. В целом в анализируемой группе до назначения энзалутамида у 31,5 % пациентов не было химиотерапевтического лечения. Однако остальным больным назначались в монорежиме метотрексат, доцетаксел и кабазитаксел. Чаще всего до назначения антиандрогенной терапии энзалутамидом проводилась 1 (37,0 %) или 2 (20,4 %) линии монохимиотерапии (см. табл. 2). При терапии энзалутамидом обследование выполняли 1 раз в 12–16 нед с оценкой динамики уровня ПСА и рентгенологической картины.

В группе пациентов с мКРРПЖ не выявлено связи возраста возникновения первичного заболевания <58 лет со статусом мутаций генов HRR (p = 0,321), средний возраст развития заболевания не имел статистически значимой разницы (p >0,05). Степень дифференцировки по ISUP G_2 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)) была статистически связана с отсутствием мутации генов HRR (p <0,05), при этом группа G_3 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)) ассоциирована с наличием мутаций генов HRR (p <0,05). Рост уровня ПСА и биохимическое прогрессирование в сроки 12–16 нед от начала терапии энзалутамидом были статистически значимо связаны с мКРРПЖ без мутаций генов HRR (p <0,05) (табл. 3).

В случае ответа опухоли на лечение уровень снижения ПСА не зависел от возраста манифестации заболевания, степени дифференцировки, первичной распространенности, предшествующего назначения доцетаксела и наличия мутации генов HRR (табл. 4).

В многофакторном регрессионном анализе Кокса риск ПСА-прогрессирования (ОР 5,160; 95 % ДИ 1,549–17,189; p = 0,008) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161; 95 % ДИ 1,550–17,187; p = 0,008) был повышен при назначении доцетаксела до энзалутамида. Риск прогрессирования уменьшался при увеличении степени снижения уровня ПСА после 12–16 нед терапии энзалутамидом: при снижении уровня ПСА >30 % ОР 0,150; 95 % ДИ 0,040–0,570; p = 0,005; при снижении уровня ПСА >50 % ОР 0,039; 95 % ДИ 0,006–0,280; p = 0,001; при снижении уровня ПСА >90 % ОР 0,116; 95 % ДИ 0,036–0,375; p = 0,000. Наличие мутации, возраст <58 лет, первично-метастатическое заболевание и низкодифференцированная морфология не влияли на время без ПСА-прогрессирования (p >0,05) (табл. 5).

При оценке времени до наступления кастрационной резистентности методом построения кривых Каплана–Майера выявлено, что группы пациентов без мутации и с дефектом генов HRR не имели статистически значимых различий (*log-rank* p = 0,218) (рис. 1, *а*). Кроме этого, группы пациентов с первичной распространенностью T1–2N0M0 и T3–4N0–1M0–1 статистически недостоверно различались в отношении времени до развития КРРПЖ (*log-rank* p = 0,103) (рис. 1, *б*). Тем не менее имелась тенденция к увеличению времени до кастрационной резистентности у пациентов с ранним распространенным РПЖ в начале периода наблюдения (Breslow p = 0,06) и в позднем периоде (Tarone–Ware p = 0,062). При отдельном сравнении в общей группе больных (n = 54) выявлено статистически значимое преимущество в отношении времени до развития кастрационной резистентности у пациентов с первично-метастатическим по сравнению с неметастатическим раком в раннем периоде наблюдения (Breslow p = 0,046), при этом различия по *log-rank*-тесту не подтверждены (p = 0,305) (рис. 1, *в*).

При анализе времени до ПСА-прогрессирования при терапии энзалутамидом в когорте 48 больных КРРПЖ выявлено отсутствие статистически значимого различия в группах пациентов со степенью дифференцировки $G_{4–5}$ и $G_{1–3}$ (по ISUP) (*log-rank* p = 0,647) (рис. 2, *а*) и в зависимости от статуса мутаций генов HRR (p = 0,347) (рис. 2, *б*).

Таблица 2. *Клинико-морфологические характеристики больных раком предстательной железы, получивших лечение энзалутамидом (n = 54)*
Table 2. *Clinical and morphological characteristics of patients with castration-resistant prostate cancer who received enzalutamide treatment (n = 54)*

Характеристика Characteristic	*n* (%)
Микросателлитная нестабильность: Microsatellite instability:	
нет absent	54 (100)
есть present	0
Возраст, лет: Age, years:	
<58	21 (39)
≥58	33 (61)
Распространенность опухоли: Tumor advancement:	
T1–2N0M0	6 (11,0)
T3–4N0M0	7 (13,0)
T1–4N1M0	12 (22,2)
T1–4N0–1M1	29 (53,7)
ISUP:	
1	6 (11,1)
2	15 (27,8)
3	12 (22,3)
4	7 (13,1)
5	14 (25,7)
Первичное лечение: Primary treatment:	
АДТ ADT	10 (18,5)
орхиэктомия orchiectomy	3 (5,6)
АДТ + доцетаксел ADT + docetaxel	11 (20,0)
ДЛТ + АДТ EBR + ADT	5 (9,3)
АДТ + энзалутамид ADT + enzalutamide	5 (9,3)
МАБ MAB	7 (13,0)
ДЛТ + МАБ EBR + MAB	2 (3,7)
РПЭ + ДЛТ + МАБ RPE + EBR + MAB	1 (1,9)
РПЭ RPE	5 (9,3)
РПЭ + АДТ RPE + ADT	2 (3,7)
РПЭ + тазовая лимфаденэктомия RPE + pelvic lymphadenectomy	1 (1,9)
РПЭ + ДЛТ RPE + EBR	1 (1,9)
Трансуретральная резекция + АДТ Transurethral resection + ADT	1 (1,9)
Кастрационно-резистентный рак предстательной железы Castration-resistant prostate cancer	48 (88,0)
Гормоночувствительный рак предстательной железы Castration-sensitive prostate cancer	6 (12,0)
Количество линий химиотерапии до лечения энзалутамидом: Number of enzalutamide therapy lines:	
0	17 (31,5)
1	20 (37,0)
2	11 (20,4)
3	6 (11,1)
Доцетаксел до энзалутамида: Docetaxel prior to enzalutamide:	
применялся administered	21 (38,9)
не применялся not administered	33 (61,1)

Примечание. *ISUP – Международное общество урологических патологов; АДТ – андрогендепривационная терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; МАБ – максимальная андрогенная блокада; РПЭ – радикальная простатэктомия.*
Note. *ISUP – International Society of Urological Pathology; ADT – androgen deprivation therapy; EBR – external beam radiotherapy; MAB – maximal androgen blockade; RPE – radical prostatectomy.*

Оценка времени до ПСА-прогрессирования в общей когорте пациентов ($n = 54$) в зависимости от предшествующего лечения доцетакселом с подгрупповым анализом показала тенденцию к увеличению времени до ПСА-прогрессирования у пациентов, у которых доцетаксел не применялся (*log-rank* $p = 0{,}083$; Breslow $p = 0{,}058$; Tarone–Ware $p = 0{,}063$). При подгрупповом анализе в когорте мКРРПЖ ($n = 48$) у пациентов без мутации и с предлеченностью доцетакселом выявлено увеличение времени до ПСА-прогрессирования по сравнению с больными с мутациями (*log-rank* $p = 0{,}019$) (рис. 3).

Таблица 3. *Корреляция клинико-морфологических параметров со статусом мутаций генов HRR у больных мКРРПЖ, получивших энзалутамид (n = 48)*

Table 3. *Correlation of clinical and morphological parameters with HRR gene mutation status in patients with mCRPC who received enzalutamide (n = 48)*

Показатель Characteristic	**мКРРПЖ без мутаций в генах HRR (*n* = 32)** mCRPC without mutations in HRR genes (*n* = 32)	**мКРРПЖ с мутациями в генах HRR (*n* = 16)** mCRPC with mutations in HRR genes (*n* = 16)	***p***
1	**2**	**3**	**4**
Средний возраст, лет Man age, years	58,98	57,13	>0,05
Медиана времени до развития кастрационной резистенстности, мес Median time to castration resistance, months	16 (7–24)	36 (6–60)	0,269
Медиана времени до ПСА-прогрессирования, мес Median time to PSA-progression, months	7 (5,5–11)	8 (7–12)	0,261
Медиана времени до рентгенологического прогрессирования, мес Median time to radiographic progression, months	7 (5,5–11)	8 (7–12)	0,245
Гистологическая градация (ISUP), *n*: Histological grade (ISUP), *n*:			
1	3	3	>0,05
2	14	1	<0,05
3	4	7	<0,05
4	6	1	>0,05
5	5	4	>0,05
Сумма баллов по шкале Глисона, *n*: Total Gleason score, *n*:			
5 (3 + 2)	0	1	>0,05
6 (2 + 4)	0	1	>0,05
6 (3 + 3)	3	1	>0,05
7 (3 + 4)	13	1	<0,05
7 (4 + 3)	4	6	>0,05
8 (4 + 4)	6	1	>0,05
9 (4 + 5)	5	0	>0,05
9 (5 + 4)	1	3	>0,05
10 (5 + 5)	0	2	>0,05
Первичная распространенность опухоли, *n*: Primary tumor advancement, *n*:			
T1–2N0M0	4	1	>0,05
T3–4N0M0	2	5	
T1–4N1M0	8	3	
T1–4N0–1M1	18	7	
Локализация метастазирования при кастрационной резистентности, *n*: Metastasis location in castration resistance, *n*:			
кости bones	8	6	>0,05
лимфатические узлы lymph nodes	20	9	
висцеральные метастазы visceral metastases	4	1	
Количество линий химиотерапии до лечения энзалутамидом, *n*: Number of chemotherapy lines prior to enzalutamide treatment, *n*:			
0	11	1	<0,05
1	13	7	>0,05
2	6	4	>0,05
3	2	4	>0,05
Доцетаксел до энзалутамида, *n*: Docetaxel prior to enzalutamide, *n*:			
не применялся not administered	14	2	<0,05
применялся administered	18	11	>0,05
применялся доцетаксел и кабазитаксел docetaxel and cabazitaxel administered	0	3	<0,05

Окончание табл. 3
End of table 3

1	2	3	4
Прогрессирование в течение 6 мес, *n*: Progression in 6 months, *n*:			
нет absent	8	2	>0,05
есть present	24	14	>0,05
Рост уровня ПСА/прогрессирование в сроки 12–16 нед, *n*: PSA level increase/progression in 12–16 weeks, *n*:			
нет no	29	10	<0,05
да yes	3	6	

Примечание. *Здесь и в табл. 4, 5: HRR – гомологичная рекомбинация; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество урологических патологов.*
Note. *Here and in tables 4, 5: HRR – homologous recombination repair; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology.*

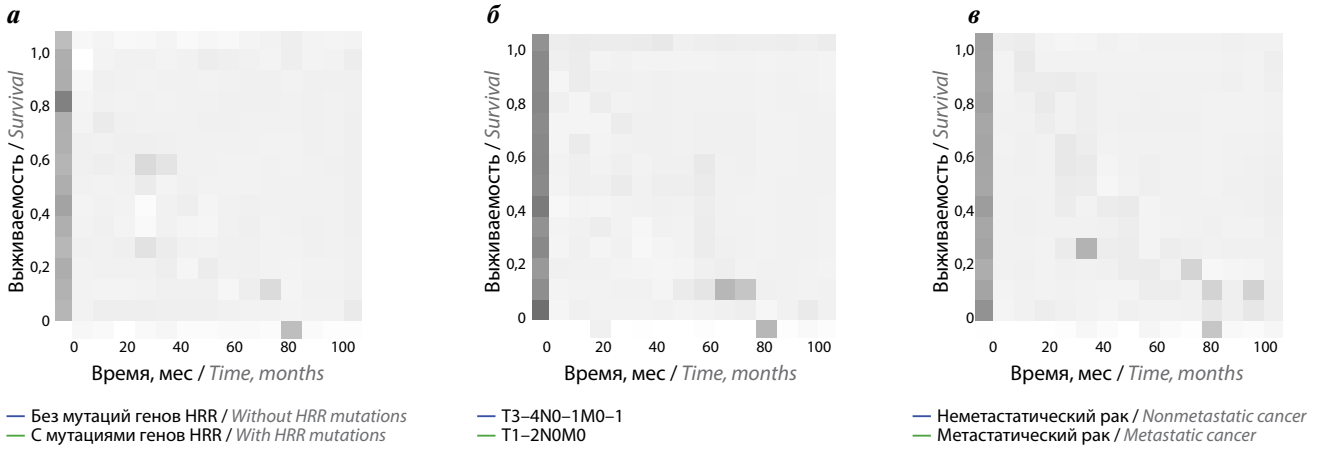
Таблица 4. *Оценка степени снижения уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом в зависимости от клинико-морфологических особенностей*
Table 4. *Evaluation of PSA level decrease during enzalutamide therapy depending on clinical and morphological characteristics*

Показатель Characteristic	Снижение уровня ПСА >30 %, *n* PSA decrease > 30 %, *n*		*p*	Снижение уровня ПСА >50 %, *n* PSA decrease > 50 %, *n*		*p*	Снижение уровня ПСА >90 %, *n* PSA decrease > 90 %, *n*		*p*
	нет absent	есть present		нет absent	есть present		нет absent	есть present	
Гистологическая градация $G_{4–5}$ (по ISUP): Histological grade $G_{4–5}$ (ISUP):									
нет no	23	9	0,287	27	5	0,650	21	11	0,237
да yes	15	2		16	1		8	9	
Распространенность опухоли: Tumor advancement:									
T1–2N0M0	29		0,807	33	4	0,626	22	15	0,945
T3–4N0–1M0–1	9	3		10	2		7	5	
Доцетаксел до энзалутамида: Docetaxel prior to enzalutamide:									
применялся administered	10	6	0,141	13	3	0,377	10	6	0,742
не применялся not administered	28	5		30	3		19	14	
Мутация генов HRR: HRR mutation:									
нет absent	25	8	0,660	29	4	0,970	18	15	0,375
есть present	13	3		14	2		11	5	
Возраст, лет: Age, years:									
<58	25	8	0,947		5	0,649	22	11	0,215
≥58	13	3		15	1		7	9	

Таблица 5. *Многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки влияния клинико-морфологических параметров на выживаемость без прогрессирования на фоне терапии энзалутамидом*

Table 5. *Cox multivariate regression analysis for evaluation of the effect of clinical and morphological parameters on progression-free survival during enzalutamide therapy*

Показатель Characteristic	Результаты для времени до ПСА-прогрессирования Results for time to PSA-progression			Результаты для времени до рентгенологического прогрессирования Results for time to radiographic progression		
	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	*p*	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Мутация генов HRR HRR mutation	0,354	0,589	0,192–1,805	0,351	0,587	0,191–1,799
Возраст <58 лет Age <58 years	0,808	1,191	0,290–4,894	0,809	1,191	0,290–4,889
Первично-метастатический рак Primary metastatic cancer	0,866	0,914	0,321–2,602	0,864	0,913	0,321–2,596
Гистологическая градация $G_{4–5}$ (ISUP) Histological grade $G_{4–5}$ (ISUP)	0,856	1,105	0,377–3,240	0,846	1,113	0,378–3,278
Назначение доцетаксела до энзалутамида Prescription of docetaxel prior to enzalutamide	0,008	5,160	1,549–17,189	0,008	5,161	1,550–17,187
Снижение уровня ПСА, %: PSA level decrease, %:						
>30	0,005	0,150	0,040–0,570	0,006	0,151	0,040–0,575
>50	0,001	0,039	0,006–0,280	0,001	0,039	0,006–0,281
>90	0,000	0,116	0,036–0,375	0,000	0,118	0,037–0,377



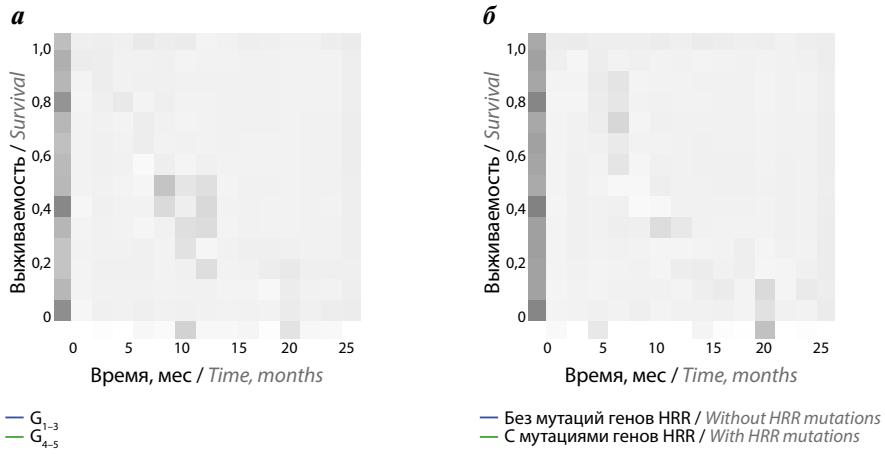
	Мутация генов HRR / *HRR mutation*	
	нет (*n* = 32) / absent (*n* = 32)	есть (*n* = 16) / present (*n* = 16)
Событие, *n* / *Event, n*	31	16
Медиана времени до кастрационной резистентности, мес / *Median time to castration resistance, months*	16	36

	Ранний и местно-распространенный рак / *Early and locally advanced cancer*	
	T1–2N0M0 (*n* = 10)	T3–4N0–1M0–1 (*n* = 38)
Событие, *n* / *Event, n*	10	37
Медиана времени до кастрационной резистентности, мес / *Median time to castration resistance, months*	16	60

	Метастатический рак (общая группа) / *Metastatic cancer (total group)*	
	нет (*n* = 25) / absent (*n* = 25)	есть (*n* = 29) / present (*n* = 29)
Событие, *n* / *Event, n*	24	25
Медиана времени до кастрационной резистентности, мес / *Median time to castration resistance, months*	7	10

Рис. 1. *Кривые Каплана–Майера времени до наступления кастрационной резистентности: а – в зависимости от статуса мутаций генов гомологичной рекомбинации (HRR); б – в зависимости от первичной распространенности заболевания; в – в зависимости от первично-метастатического заболевания*

Fig. 1. *Kaplan–Meier curves for time to castration resistance: a – depending on homologous recombination repair mutation status (HRR); б – depending on primary tumor advancement; в – depending on primary metastatic disease*



	Гистологическая градация по ISUP / *ISUP histological grade*	
	$G_{1–3}$	$G_{4–5}$
Событие, *n* / *Event, n*	31	17
Медиана до ПСА-прогрессирования, мес / *Median time to PSA-progression, months*	8	7

	Мутация генов HRR / *HRR mutation*	
	нет / *absent*	есть / present
Событие, *n* / *Event, n*	32	16
Медиана до ПСА-прогрессирования, мес / *Median time to PSA-progression, months*	8	7

Рис. 2. *Кривые Каплана–Майера времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) на фоне терапии энзалутамидом: а – в зависимости от степени дифференцировки по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP); б – в зависимости от статуса мутаций генов гомологичной рекомбинации (HRR)*

Fig. 2. *Kaplan–Meier curves for time to prostate-specific antigen (PSA) progression during enzalutamide therapy: a – depending on differentiation grade per the International Society of Urological Pathology (ISUP); б – depending on homologous recombination repair (HRR) mutation status*

	Доцетаксел до энзалутамида (общая группа) / *Docetaxel prior to enzalutamide (total group)*	
	не применялся (*n* = 21) / *not administered (n = 21)*	применялся (*n* = 33) / *administered (n = 33)*
Событие, *n* / *Event, n*	16	33
Медиана до ПСА-прогрессирования, мес / *Median time to PSA-progression, months*	8	7

	Доцетаксел до энзалутамида в отсутствие мутации генов HRR / *Docetaxel prior to enzalutamide without HRR mutation*	
	не применялся (*n* = 14) / *not administered (n = 14)*	применялся (*n* = 19) / *administered (n = 19)*
Событие, *n* / *Event, n*	14	19
Медиана до ПСА-прогрессирования, мес / *Median time to PSA-progression, months*	8	7

	Доцетаксел до энзалутамида при наличии мутации генов HRR / *Docetaxel prior to enzalutamide with HRR mutation*	
	не применялся (*n* = 2) / *not administered (n = 2)*	применялся (*n* = 14) / *administered (n = 14)*
Событие, *n* / *Event, n*	2	14
Медиана до ПСА-прогрессирования, мес / *Median time to PSA-progression, months*	8	7

Рис. 3. *Кривые Каплана–Майера времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) в зависимости от назначения доцетаксела до энзалутамида: а – в общей группе; б – у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы без мутации генов гомологичной рекомбинации (HRR); в – у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с мутацией генов HRR*

Fig. 3. *Kaplan–Meier curves for time to prostate specific antigen (PSA) progression depending on administration of docetaxel prior to enzalutamide: a – in the total group; б – in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer without homologous recombination repair (HRR) mutation; в – in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with HRR mutation*

Обсуждение

В литературе весьма ограниченны данные о влиянии статуса герминальных мутаций генов HRR и дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов на клиническое течение мКРРПЖ, вероятно ввиду редкого выявления герминальных мутаций и маркера микросателлитной нестабильности в первичной опухоли при отсутствии молекулярного анализа повторных биопсий опухоли или метастатического очага у большинства пациентов. В исследовании В.Б. Матвеева и соавт. проанализирована прогностическая значимость более узкого спектра герминальных мутаций HRR – *BRCA2* и *CHEK2*, которые выявлены у 19 (25 %) пациентов. Показано снижение медианы времени до развития КРРПЖ в группе носителей мутаций (7,93 мес; 95 % ДИ 2,62–13,25) по сравнению с группой пациентов без мутаций (48,66 мес; 95 % ДИ 31,05–68,26; p <0,001). Герминальные мутации в генах *BRCA2* и *CHEK2* служили независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных метастатическим РПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития кастрационной резистентности (ОР 3,04; 95 % ДИ 1,63–5,66; p <0,001), в том числе у больных с минимальной степенью распространенности метастатического поражения (ОР 4,59; 95 % ДИ 2,06–10,22; p <0,001) [64].

В другом исследовании В.Б. Матвеева и соавт. оценено прогностическое влияние патогенных герминальных мутаций *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, получивших радикальное лечение. Выявлены мутации в гене *CHEK2* в 16 (15,7 %) из 102 случаев. Показано, что герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* являются достоверным независимым маркером неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива (ОР 3,272; 95 % ДИ 1,688–6,341; p <0,001) и имеют тенденцию к значимости фактора неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости (ОР 2,186; 95 % ДИ 0,932–5,126; p = 0,072). Наличие патогенных герминальных мутаций в гене *CHEK2* прогностически неблагоприятно при локализованной стадии РПЖ (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; p = 0,045; безметастатическая выживаемость: ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; p = 0,025), местно-распространенных стадиях T3–T4N0M0 (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; p = 0,052) и $T_{любая}$N1M0 (безметастатическая выживаемость: ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; p = 0,102). Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* ассоциированы с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 мес (ОР 3,795; 95 % ДИ 2,06–6,98; p <0,001) и раннего метастатического прогрессирования в течение 24 мес (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; p = 0,004) после радикального лечения предстательной железы [65].

Представленное нами исследование было ориентировано на достаточно разнородную группу больных, которые удовлетворяли критериям наличия анализа на мутации генов HRR, иммуногистохимического анализа дефицита репарации некомплементарных пар нуклеотидов и получали антиандрогенную терапию энзалутамидом. При этом и выявленные мутации генов HRR весьма разнообразны: 7 мутаций в гене *BRCA2*, 4 – в *CHEK2*, 2 – в *BRCA1*, 2 – в *CDK12*, 1 – в *BRIP1* и 1 – в *ATM*. Однако все же отмечены некоторые особенности: степень дифференцировки по ISUP G_2 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)) была статистически значимо связана с отсутствием мутации генов HRR, при этом группа G_3 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)) ассоциирована с наличием мутаций генов HRR (p = 0,051). Наличие мутации, возраст <58 лет, первично-метастатическое заболевание и низкодифференцированная морфология не влияли на время без ПСА-прогрессирования (p >0,05). При оценке времени до наступления кастрационной резистентности методом построения кривых Каплана–Майера при подгрупповом анализе в когорте мКРРПЖ (n = 48) у пациентов без мутации и с предлеченностью доцетакселом выявлено увеличение времени до ПСА-прогрессирования по сравнению с больными с мутациями (*log-rank* p = 0,019). В общей группе главным фактором, повышающим риск ПСА-прогрессирования (ОР 5,160; 95 % ДИ 1,549–17,189; p = 0,008) и рентгенологического прогрессирования (ОР 5,161; 95 % ДИ 1,550–17,187; p = 0,008) на фоне антиандрогенной терапии энзалутамидом, явилось назначение доцетаксела, что было подтверждено при анализе кривых Каплана–Майера для пациентов с мКРРПЖ с мутациями генов HRR.

Заключение

В литературе широко обсуждается влияние АДТ, химиотерапии и антиандрогенной терапии на эволюцию опухолевого процесса, клональную селекцию опухолевых клеток и характеристики микроокружения опухоли. Вероятно, полученные данные о худших показателях эффективности энзалутамида после назначения доцетаксела у больных с мутациями генов репарации ДНК путем HRR можно отнести к биологическим особенностям влияния методов терапии на течение заболевания. В клинической практике целесообразно учитывать факт влияния предшествующего лечения на эффективность антиандрогенной терапии при выборе последовательности методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Sartor O., de Bono J.S. Metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(17):1653–4. DOI: 10.1056/NEJMra1803343
3. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
4. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
5. Conteduca V., Wetterskog D., Sharabiani M.T.A. et al. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. Ann Oncol 2017;28(7):1508–16. DOI: 10.1093/annonc/mdx155
6. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med 2014;371(11):1028–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815
7. Armstrong A.J., Halabi S., Luo J. et al. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the prophecy study. J Clin Oncol 2019;37(13):1120–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01731
8. Liu C., Lou W., Zhu Y. et al. Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer. Cancer Res 2015;75(7):1413–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3080
9. Crona D.J., Whang Y.E. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. Cancers 2017;9(6):67. DOI: 10.3390/cancers9060067
10. Guedes L.B., Morais C.L., Almutairi F. et al. Analytic validation of RNA *in situ* hybridization (RISH) for AR and AR-V7 expression in human prostate cancer. Clin Cancer Res 2016;22(18):4651–63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0205
11. Salma B.S., Varadha B.V., Hannelore V.H. et al. Novel insights in cell cycle dysregulation during prostate cancer progression. Endocr Relat Cancer 2021;28(6):R141–55. DOI: 10.1530/ERC-20-0517
12. Mcnair C., Urbanuccia A., Comstock C.E. et al. Cell cycle-coupled expansion of AR activity promotes cancer progression. Oncogene 2017;36(12):1655–68. DOI: 10.1038/onc.2016.334
13. Schiewer M.J., Augello M.A., Knudsen K.E. The AR dependent cell cycle: mechanisms and cancer relevance. Mol Cell Endocrinol 2012;352(1–2):34–45. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.033
14. Gordon V., Bhadel S., Wunderlich W. et al. CDK9 regulates AR promoter selectivity and cell growth through serine 81 phosphorylation. Mol Endocrinol 2010;24(12):2267–80. DOI: 10.1210/me.2010-0238
15. Chen S., Gulla S., Cai C., Balk S.P. Androgen receptor serine 81 phosphorylation mediates chromatin binding and transcriptional activation. J Biol Chem 2012;287(11):8571–83. DOI: 10.1074/jbc.m111.325290
16. Koryakina Y., Knudsen K.E., Gloeli D. Cell-cycle-dependent regulation of androgen receptor function. Endocr Relat Cancer 2015;22(2):249–64. DOI: 10.1530/ERC-14-0549
17. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate. Cancer Cell 2015;163(4):1011–25. DOI: 10.1158/1538-7445.am2016-133
18. Ren S., Wei G.H., Liu D. et al. Wholegenome and transcriptome sequencing of prostate cancer identify new genetic alterations driving disease progression. Eur Urol 2018;73(3):322–39. DOI: 10.21236/ada613308
19. Fraser M., Sabelnykova V.Y., Yamaguchi T.N. et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. Nature 2017;541(7637):359–64. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.039
20. Bangma C.H., Roobol M.J. Defining and predicting indolent and low risk prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83(2):235–41. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.10.003
21. Irshad S., Bansal M., Castillo-Martin M. et al. A molecular signature predictive of indolent prostate cancer. Sci Transl Med 2013;5(202):202ra122. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006408
22. Kamoun A., Cancel-Tassin G., Fromont G. et al. Comprehensive molecular classification of localized prostate adenocarcinoma reveals a tumour subtype predictive of non-aggressive disease. Ann Oncol 2018;29(8):1814–21. DOI: 10.1093/annonc/mdy224
23. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E. et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the Impact study. Eur Urol 2014;66(3):489–99. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006408
24. Zhang W., Van Gent D.C., Incrocci L. et al. Role of the DNA damage response in prostate cancer formation, progression and treatment. Prostate Cancer Prostatic Dis 2020;23(1):24–37. DOI: 10.1038/s41391-019-0153-2
25. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
26. Edwards J., Krishna N.S., Grigor K.M., Bartlett J.M.S. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. Br J Cancer 2003;89(3):552–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601127
27. Romanel A., Gasi Tandefelt D., Conteduca V. et al. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. Sci Transl Med 2015;7(312):re10. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9511
28. Tucci M., Zichi C., Buttigliero C. et al. Enzalutamide-resistant castration-resistant prostate cancer: challenges and solutions. Onco Targets Ther 2018;11:7353–68. DOI: 10.2147/OTT.S153764
29. Teply B.A., Wang H., Luber B. et al. Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study. Lancet Oncol 2018;19(1):76–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30906-3
30. Joseph J.D., Lu N., Qian J. et al. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. Cancer Discov 2013;3(9):1020–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0226
31. Balbas M.D., Evans M.J., Hosfield D.J. et al. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. Elife 2013;2:e00499. DOI: 10.7554/elife.00499
32. Lallous N., Volik S.V., Awrey S. et al. Functional analysis of androgen receptor mutations that confer anti-androgen resistance identified in circulating cell-free DNA from prostate cancer patients. Genome Biol 2016;17(1):10. DOI: 10.1186/s13059-015-0864-1
33. Hu R., Dunn T.A., Wei S. et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res 2009;69(1):16–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2764
34. Zhang X., Morrissey C., Sun S. et al. Androgen receptor variants occur frequently in castration resistant prostate cancer metastases. PLoS One 2011;6(11):e27970. DOI: 10.1371/journal.pone.0027970
35. Ware K.E., Garcia-Blanco M.A., Armstrong A.J., Dehm S.M. Biologic and clinical significance of androgen receptor variants in castration resistant prostate cancer. Endocr Relat Cancer 2014;21(4):T87–103. DOI: 10.1530/erc-13-0470
36. Hu R., Lu C., Mostaghel E.A. et al. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 2012;72(14):3457–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3892
37. Sq T., Kwan E., Fettke H. AR-V7 and AR-V9 expression is not predictive of response to AR-axis targeting agents

in metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 2018;78(13):2593. DOI: 10.1158/1538-7445.am2018-2593
38. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev 2011;32(1):81–151. DOI: 10.1210/er.2010-0013
39. Cai C., Balk S.P. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. Endocr Relat Cancer 2011;18(5):R175–82. DOI: 10.1530/ERC-10-0339
40. Galletti G., Leach B.I., Lam L., Tagawa S.T. Mechanisms of resistance to systemic therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev 2017;57:16–27. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.04.008
41. Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K. et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 2006;66(5):2815–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4000
42. Puhr M., Hoefer J., Eigentler A. et al. The glucocorticoid receptor is a key player for prostate cancer cell survival and a target for improved antiandrogen therapy. Clin Cancer Res 2018;24(4):927–38. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0989
43. Arora V.K., Schenkein E., Murali R. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. Cell 2013;155(6):1309–22. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.012
44. Venkitaraman R., Lorente D., Murthy V. et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone *versus* prednisolone in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2015;67(4):673–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.004
45. Akamatsu S., Inoue T., Ogawa O., Gleave M.E. Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrine prostate cancer. Int J Urol 2018;25(4):345–51. DOI: 10.1111/iju.13526
46. Fléchon A., Pouessel D., Ferlay C. et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. Ann Oncol 2011;22(11):2476–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr004
47. Culine S., El Demery M., Lamy P.J. et al. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. J Urol 2007;178(3 Pt 1): 844–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.044
48. McKay R.R., Kwak L., Crowdis J.P. Phase II multicenter study of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer to identify mechanisms driving resistance. Clin Cancer Res 2021;27(13):3610–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4616
49. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
50. Ceccaldi R., Rondinelli B., D'Andrea A.D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. Trends Cell Biol 2015;26(1):52–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
51. Bhattacharjee S., Nandi S. Choices have consequences: The nexus between DNA repair pathways and genomic instability in cancer. Clin Transl 2016;5(1):45. DOI: 10.1186/s40169-016-0128-z
52. Hustedt N., Durocher D. The control of DNA repair by the cell cycle. Nat Cell Biol 2016;19(1):1–9. DOI: 10.1038/ncb3452
53. Jeggo P.A., Pearl L.H., Carr A.M. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. Nat Rev Cancer 2016;16(1):35–42. DOI: 10.1038/nrc.2015.4
54. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. Nat Rev Cancer 2016;16(1):20–33. DOI: 10.1038/nrc.2015.2
55. Schiewer M.J., Knudsen K.E. DNA damage response in prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med 2019;9(1):a030486. DOI: 10.1101/cshperspect.a030486
56. 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
57. Annala M., Vandekerkhove G., Khalaf D. et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. Cancer Discov 2018;8(4):444–57. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0937
58. Thangavel C., Boopathi E., Liu Y. et al. RB loss promotes prostate cancer metastasis. Cancer Res 2017;77(4):982–95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1589
59. Ku S.Y., Rosario S., Wang Y. et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. Science 2017;355(6320):78–83. DOI: 10.1126/science.aah4199
60. McNair C., Xu K., Mandigo A.C. et al. Differential impact of RB status on E2F1 reprogramming in human cancer. J Clin Invest 2018;128(1):341–58. DOI: 10.1172/JCI93566
61. Abida W., Cyrta J., Heller G. et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116(23):11428–36. DOI: 10.1073/pnas.1906812116
62. Annala M., Struss W.J., Warner E.W. et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. Eur Urol 2017;72(1):34–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.023
63. Chakraborty G., Armenia J., Mazzu Y.Z. et al. Significance of BRCA2 and RB1 co-loss in aggressive prostate cancer progression. Clin Cancer Res 2020;26(8):2047–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1570.
64. 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. DOI: 10.18565/urology.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. Urologiia = Urology 2019;(5):79–85. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85
65. 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. Онкоурология 2018;14(4):53–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67
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

Вклад авторов
А.И. Стукань: написание текста статьи, статистический анализ данных, обзор литературы по теме статьи;
А.Ю. Горяинова: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;
М.М. Григорян, В.Ф. Кутян, В.С. Жданов: забор гистологического материала для генетического анализа, сбор данных первичной документации;
Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;
Е.Н. Имянитов: генетический анализ биологического материала, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи.
Authors' contributions
A.I. Stukan: article writing, statistical data analysis, reviewing of publications of the article's theme;
A.Yu. Goryainova: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
M.M. Grigoryan, V.F. Kutyan, V.S. Zhdanov: collection of histological material for genetic analysis, collection of primary documentation data;
T.Yu. Semiglazova: developing the research design, analysis of critical intellectual content, final approval of the article;
E.N. Imyanitov: genetic analysis of biological material, analysis of critical intellectual content, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.И. Стукань / A.I. Stukan: https://orcid.org/0000-0002-0698-7710
А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: https://orcid.org/0000-0001-7127-7945
В.Ф. Кутян / V.F. Kutyan: https://orcid.org/0009-0005-2183-7920
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: https://orcid.org/0000-0002-4305-6691
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-30015).
Funding. The study was performed with the support of Russian Science Foundation (grant No. 21-75-30015).

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. Протокол № 25 от 24.11.2022.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 25 dated 24.11.2022.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.12.2022. **Принята к публикации:** 10.02.2023.
Article submitted: 28.12.2022. **Accepted for publication:** 10.02.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114

Рак предстательной железы: современная ситуация в России и г. Санкт-Петербурге по данным медико-статистических показателей

С.В. Попов[1], Р.Г. Гусейнов[1, 2], В.В. Хижа[1, 3], А.В. Язенок[1, 3], И.Н. Орлов[1], К.В. Сивак[1], В.В. Перепелица[1], Н.С. Буненков[1, 4, 5], А.С. Улитина[1, 4]

[1]СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;
[3]СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Минздрава России; Россия, 198095 Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30;
[4]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов *rusfa@yandex.ru*

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди мужского населения во всем мире с высокими показателями заболеваемости и смертности.
Цель исследования – изучить основные медико-статистические показатели рака предстательной железы в г. Санкт-Петербурге и регионах России.
Материалы и методы. Проанализированы эпидемиологические показатели рака предстательной железы за 2012–2021 гг. в России, отдельных федеральных округах страны и г. Санкт-Петербурге.
Результаты. Распространенность злокачественных новообразований предстательной железы за последние годы увеличилась. В то же время увеличилось и число случаев диагностики заболевания на ранних стадиях, уменьшилась одногодичная летальность и возросла 5-летняя выживаемость пациентов, что свидетельствует о надлежащем уровне онкологической помощи населению. В ряде федеральных округов отмечается неустойчивая или отрицательная динамика некоторых показателей по сравнению со среднероссийскими данными, что требует дальнейшего анализа.
Заключение. Оценка основных медико-статистических показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований предстательной железы может использоваться в совершенствовании алгоритмов диагностики и лечебной тактики при данной патологии.

Ключевые слова: злокачественное новообразование предстательной железы, заболеваемость, летальность, диагностика, лечение, статистика здравоохранения

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижа В.В. и др. Рак предстательной железы: современная ситуация в России и г. Санкт-Петербурге по данным медико-статистических показателей. Онкоурология 2023;19(1):102–14. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114

Prostate cancer: current situation in Russia and Saint Petersburg according to medical statistical indicators

S.V. Popov[1], R.G. Guseynov[1, 2], V.V. Khizha[1, 3], A.V. Yazenok[1, 3], I.N. Orlov[1], K.V. Sivak[1], V.V. Perepelitsa[1], N.S. Bunenkov[1, 4, 5], A.S. Ulitina[1, 4]

[1]St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;
[2]Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;
[3]Medical Information-Analytical Center, Ministry of Health of Russia; 30 Shkapina St., Saint Petersburg 198095, Russia;
[4]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;
[5]V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Ruslan Guseynovich Guseynov *rusfa@yandex.ru*

Background. Prostate cancer is one of the most common malignant neoplasms in the male population worldwide with high morbidity and mortality rates.
Aim. To study the main medial statistical indicators of prostate cancer in Saint Petersburg and other regions of the Russian Federation.
Materials and methods. The epidemiological indicators of prostate cancer for 2012–2021 in the Russian Federation, individual federal districts and Saint Petersburg were analyzed.
Results. The prevalence of malignant neoplasms of the prostate has increased in recent years. At the same time, the number of cases of early-stage disease diagnosis has increased, one-year mortality has decreased, and 5-year survival has increased, which indicates proper quality of oncological care for the population. In some federal districts, unstable or negative dynamics of indicators compared to the average Russian data are observed, which requires further analysis.
Conclusion. Evaluation of statistical measures of morbidity and mortality from malignant neoplasms of the prostate gland can be used to improve diagnostic algorithms and therapeutic tactics for this pathology.

Keywords: malignant neoplasm of the prostate, morbidity, mortality, diagnosis, treatment, health statistics

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Khizha V.V. et al. Prostate cancer: current situation in Russia and Saint Petersburg according to medical statistical indicators. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):102–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире, поскольку сопровождается высокими показателями заболеваемости и смертности населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. зарегистрировано 1,3 млн новых случаев заболевания и 359 тыс. смертей, в связи с чем РПЖ был 2-м по распространенности злокачественным новообразованием (ЗНО) и 5-й по значимости причиной смерти от ЗНО у мужчин во всем мире [1].

Тем не менее смертность от РПЖ в ряде стран Северной Америки, Северной и Западной Европы, Океании и в развитых странах Азии снижается за счет раннего скрининга и эффективного лечения [2]. Благодаря открытию простатического специфического антигена в крови, впервые выделенного в 1970-х годах, появилась возможность выявления РПЖ на локализованной стадии, что способствовало широкому внедрению этого теста в реальную клиническую практику и в то же время обусловило всплеск заболеваемости РПЖ [3].

Следует отметить, что РПЖ относится к числу онкологических заболеваний, при которых диагноз более чем в 90 % случаев устанавливается морфологически. Так, в России в 2011 г. 92 % случаев РПЖ было верифицировано морфологически, в 2021 – 97,3 % [4].

Однако в некоторых странах Центральной и Южной Америки, Центральной и Восточной Европы, во многих странах Азии заболеваемость и смертность от РПЖ по-прежнему остаются на высоком уровне [2]. Возможная причина этому – высокая распространенность поведенческих канцерогенных факторов риска (ожирения, употребления алкоголя, табакокурения, диеты с избыточным потреблением животных жиров и др.) [5, 6].

Цель исследования – изучить основные статистические показатели РПЖ в г. Санкт-Петербурге и регионах России.

Материалы и методы

Изучены основные статистические показатели РПЖ за 2012–2021 гг. в Санкт-Петербурге, России и отдельных федеральных округах (ФО) [7–15]: «грубые» и стандартизированные показатели заболеваемости и смертности вследствие ЗНО предстательной железы (ПЖ), распространенность ЗНО ПЖ, возрастная структура пациентов, число случаев диагностики заболевания на различных стадиях, показатели 1-годичной летальности и 5-летней выживаемости, данные о законченных случаях лечения. Распространенность ЗНО ПЖ отражает количество заболеваний на 1 тыс. жителей и рассчитывалась как отношение числа первичных обращений к средней численности населения, умноженное на 1000.

За основу были взяты данные базы Медицинского информационно-аналитического центра (Санкт-Петербург), проанализированы формы ежегодной государственной отчетности № 35 «Сведения о больных злокачественным новообразованием» и № 7 «Сведения о случаях злокачественных заболеваний» за 2012–2020 гг. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «МедИнфо-4». Расчет медико-статистических показателей выполняли с учетом среднегодовой численности мужского населения по стандартной методике. Расчет отдельных статистических параметров (распределение случаев ЗНО по стадиям, показателей летальности в течение года, ранжирование по частоте и др.) проводили с помощью программного обеспечения «Популяционный раковый регистр» (ООО «Новел»), «МедИнфо-4» с использо-

ванием базы данных отдела медицинской статистики опухолевых заболеваний Медицинского информационно-аналитического центра с учетом пособий для врачей и методических рекомендаций МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии [16–18]. Ежегодно пополняемая база данных в совокупности аналитически аккумулирует сведения первичных медицинских документов (регистрационных карт больных со ЗНО – форма № 030-6ГРР; выписок из медицинских карт стационарного больного неоплазией – форма № 027-1/У; карт маршрутизации пациентов с опухолевым процессом и другими заболеваниями).

Результаты

За период 2012–2020 гг. отмечалось существенное увеличение «грубого» показателя заболеваемости ЗНО ПЖ – с 43,89 до 56,22 случая на 100 тыс. населения. Однако данный показатель в 2020 г. оказался ниже, чем в 2015–2019 гг. (табл. 1), что, вероятно, связано со сложной эпидемиологической обстановкой, обусловленной распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В Санкт-Петербурге за весь изученный период наблюдался устойчивый рост «грубого» показателя заболеваемости ЗНО ПЖ, причем за все годы, кроме 2014 г., показатели превышали среднероссийские данные.

Стандартизированный показатель заболеваемости населения ЗНО ПЖ в России в 2020 г. превышал таковой в 2012 и 2013 гг.: 35,45; 32,46 и 34,62 случая на 100 тыс. населения соответственно. Однако, как и «грубый» показатель, он оказался ниже, чем в 2014–2019 гг. (табл. 2).

Анализ стандартизированного показателя заболеваемости ЗНО ПЖ по ФО выявил, что в 2012–2016 гг. наиболее высокие его значения были в Уральском ФО (2012 г. – 38,22; 2013 г. – 40,12; 2014 г. – 46,91; 2015 г. – 47,51; 2016 г. – 47,96 случая на 100 тыс. населения), в 2017–2020 гг. лидирующие позиции занимал Сибирский ФО (2017 г. – 47,56; 2018 г. – 50,52; 2019 г. – 52,81; 2020 г. – 43,11 случая на 100 тыс. населения). Наиболее

Таблица 1. *«Грубые» показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями предстательной железы (на 100 тыс. населения) в 2012–2020 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 1. *"Rough" indicators of the incidence of prostate cancer (per 100,000 population) in Russia in 2012–2020, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	43,89	47,51	54,94	57,22	56,45	59,91	62,43	67,19	56,22
Москва Moscow	71,74	70,02	69,01	70,39	68,39	80,77	86,01	94,87	64,62
Санкт-Петербург Saint Petersburg	44,10	48,17	53,98	66,98	64,49	65,84	66,09	69,08	71,32
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	21,96	22,03	23,15	27,12	26,25	27,46	30,81	31,48	25,35
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	40,25	43,91	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	51,67	54,47	60,64	62,72	59,03	64,68	69,69	77,50	59,80
Южный федеральный округ Southern Federal District	44,78	50,67	52,53	53,69	58,83	62,75	64,89	69,46	59,11
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	43,64	50,70	62,80	63,70	61,13	63,78	61,72	62,22	56,10
Уральский федеральный округ Ural Federal District	45,65	48,64	58,00	59,69	61,26	60,95	63,69	70,72	60,13
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	39,16	42,21	49,85	56,59	54,25	57,71	59,57	67,41	59,99
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	29,06	29,95	38,05	42,11	46,10	47,44	49,83	51,02	44,13
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	46,41	48,32	58,49	59,74	59,61	63,80	70,92	75,69	63,31

Таблица 2. *Стандартизированные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями предстательной железы (на 100 тыс. населения) в 2012–2020 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 2. *Standardized incidence rates of prostate cancer (per 100,000 population) in 2012–2020, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	32,46	34,62	39,38	40,23	38,95	40,47	41,45	43,48	35,45
Москва Moscow	46,20	44,81	43,27	43,15	41,13	47,44	49,77	53,73	35,31
Санкт-Петербург Saint Petersburg	29,11	31,79	35,76	43,20	40,79	40,80	40,98	41,91	42,23
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	21,32	20,73	22,31	25,66	24,13	24,51	26,80	27,09	21,10
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	24,72	26,64	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	34,31	35,59	39,15	39,68	36,76	39,62	42,07	45,57	34,26
Южный федеральный округ Southern Federal District	29,85	33,07	34,03	34,26	36,66	38,61	39,63	41,57	34,76
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	31,62	36,40	44,29	44,14	41,74	42,35	40,25	39,38	34,56
Уральский федеральный округ Ural Federal District	38,22	40,12	46,91	47,51	47,96	46,04	46,78	50,75	41,98
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	28,66	30,65	35,82	39,55	36,86	38,32	39,20	43,04	37,52
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	27,01	26,03	32,53	35,23	37,09	37,54	39,58	39,64	33,15
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	37,77	39,08	46,39	46,44	45,37	47,56	50,52	52,81	43,11

низкий стандартизированный показатель заболеваемости ЗНО ПЖ за весь анализируемый период отмечен в Северо-Кавказском ФО (2012 г. – 21,32; 2013 г. – 20,73; 2014 г. – 22,31; 2015 г. – 25,66; 2016 г. – 24,13; 2017 г. – 24,51; 2018 г. – 26,80; 2019 г. – 27,09; 2020 г. – 21,10 случая на 100 тыс. населения). Обращает на себя внимание тенденция к увеличению стандартизированного показателя заболеваемости в 2013–2019 гг. на территории Северо-Кавказского ФО на фоне роста среднероссийских показателей. Однако в 2020 г. стандартизированный показатель заболеваемости в этом ФО оказался ниже, чем в других ФО России, что, вероятно, связано со сложной эпидемиологической обстановкой и распространением инфекции COVID-19.

В Санкт-Петербурге стандартизированный показатель заболеваемости ЗНО ПЖ в 2012–2014 гг. был ниже, чем в России, и составил в 2012 г. – 29,11; в 2013 г. – 31,79; в 2014 г. – 35,76 случая на 100 тыс. населения, в 2015–2017 гг. отмечался его рост (2015 г. – 43,20; 2016 г. – 40,79; 2017 г. – 40,80 случая на 100 тыс. населения), в 2018–2019 гг. наблюдалось его снижение (40,98 и 41,91 на 100 тыс. населения соответственно), в 2020 г. он стал существенно выше, чем в России (42,23 и 35,45 на 100 тыс. населения соответственно).

Обращает на себя внимание устойчивый рост показателей распространенности ЗНО ПЖ в России с 97,7 случая в 2012 г. до 187,3 случая на 100 тыс. населения в 2021 г. (табл. 3).

Таблица 3. *Распространенность злокачественных новообразований предстательной железы (на 100 тыс. населения) в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 3. *Prevalence of prostate cancer (per 100,000 population) in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	97,7	104,0	116,4	128,4	137,3	150,2	162,2	176,3	183,4	187,3
Москва Moscow	206,0	222,1	235,6	242,3	251,2	255,5	270,8	288,5	289,1	303,6
Санкт-Петербург Saint Petersburg	117,4	125,3	126,6	138,3	137,2	149,7	163,8	177,9	194,3	202,3
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	44,0	47,4	52,8	56,8	60,0	64,7	70,4	76,0	77,2	79,3
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	92,2	102,6	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	125,4	137,9	151,4	162,5	172,3	180,9	192,3	207,0	213,7	222,3
Южный федеральный округ Southern Federal District	107,8	117,3	128,6	140,4	149,4	161,1	174,6	191,6	202,5	190,2
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	85,6	97,0	113,2	127,9	140,3	152,3	161,4	174,3	177,7	180,6
Уральский федеральный округ Ural Federal District	75,8	86,4	101,4	117,3	127,7	153,7	168,6	182,1	199,0	208,9
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	91,6	102,7	109,9	120,6	125,0	137,4	148,2	160,3	170,7	176,1
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	53,6	59,0	68,7	78,9	90,5	102,1	113,2	126,0	133,7	138,4
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	83,3	92,1	106,2	118,8	128,2	140,8	165,4	181,7	185,9	192,0

Самая высокая распространенность ЗНО ПЖ за все годы наблюдения зафиксирована в Центральном, самая низкая – в Северо-Кавказском ФО. В Санкт-Петербурге распространенность ЗНО ПЖ в 2012–2015 гг. была выше средних показателей по России (2012 г. – 117,4; 2013 г. – 125,3; 2014 г. – 126,6; 2015 г. – 138,3 случая на 100 тыс. населения), в 2016–2017 гг. приблизились к среднероссийским за счет роста распространенности заболевания в целом по стране (2016 г. – 137,2; 2017 г. – 149,7 случая на 100 тыс. населения), однако в 2018–2021 гг. вновь превысила среднероссийские данные и достигла в 2021 г. уровня 202,3 случая против 187,3 случая на 100 тыс. населения в России.

Показатель распространенности в Москве выше, чем в Санкт-Петербурге, в 1,5 раза (303,6 на 100 тыс. населения).

За период 2012–2021 гг. в Санкт-Петербурге абсолютное большинство больных со ЗНО ПЖ составили пациенты старше 60 лет, а случаи выявления заболевания в возрасте до 39 лет были единичны (табл. 4).

В России наиболее часто ЗНО ПЖ диагностируются на II стадии заболевания: 2012 г. – 39,3 %; 2016 г. – 43,8 %; 2017 г. – 44,1 %; 2018 г. – 45,1 %; 2019 г. – 45,7 %; 2020 г. – 45,8 %; 2021 г. – 45,1 % (табл. 5).

Следует подчеркнуть, что в период с 2012 по 2021 г. в России увеличилась частота выявления ЗНО ПЖ

Таблица 4. *Число случаев верификации злокачественных новообразований предстательной железы в Санкт-Петербурге в 2012–2021 гг. с учетом возраста пациентов, n (%)*

Table 4. *Number of cases of verification of prostate cancer in Saint Petersburg in 2012–2021, taking into account the age of patients, n (%)*

Год наблюдения Year of observation	0–39 лет 0–39 years	40–59 лет 40–59 years	>60 лет >60 years	Всего Total
2012	0	102 (10,3)	889 (89,7)	991 (100)
2013	1 (0,09)	127 (11,4)	980 (88,5)	1108 (100)
2014	0	119 (9,4)	1145 (90,6)	1264 (100)
2015	1 (0,06)	188 (11,9)	1391 (88,0)	1580 (100)
2016	2 (0,1)	167 (10,9)	1362 (89,0)	1531 (100)
2017	2 (0,1)	162 (10,2)	1419 (89,7)	1583 (100)
2018	3 (0,2)	172 (10,7)	1431 (89,1)	1606 (100)
2019	4 (0,2)	193 (11,4)	1489 (88,4)	1686 (100)
2020	0	202 (11,6)	1538 (88,4)	1740 (100)
2021	2 (0,1)	160 (9,5)	1519 (90,4)	1681 (100)

Таблица 5. *Число случаев злокачественных новообразований предстательной железы в России и Санкт-Петербурге в 2012, 2016–2021 гг. с учетом стадий онкологического процесса, %*

Table 5. *Number of cases of prostate cancer in Russia and Saint Petersburg in 2012, 2016–2021, taking into account the stages of the oncological process, %*

Год наблюдения Year of observation	I стадия I stage		II стадия II stage		III стадия III stage		IV стадия IV stage		Без учета стадии No stage	
	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg
2012	9,0	6,9	39,3	51,1	31,8	31,0	17,8	7,8	2,1	3,2
2016	12,2	10,5	43,8	48,6	25,1	23,7	17,4	12,2	1,4	5,1
2017	12,9	13,6	44,1	49,6	23,9	23,2	18,1	12,4	1,0	1,2
2018	13,5	15,9	45,1	45,7	21,5	21,3	18,9	16,5	1,0	0,7
2019	14,0	18,4	45,7	44,2	20,7	21,2	18,7	14,7	0,9	1,5
2020	14,9	18,0	45,8	44,9	18,0	19,2	20,6	16,0	0,7	1,9
2021	15,7	21,5	45,1	41,6	16,4	17,8	22,2	17,4	0,7	1,5

на ранних стадиях заболевания. В 2012 г. на I стадии новообразования этой локализации диагностированы в 9,0 % случаев, в 2021 г. – в 15,7 %; на II стадии – в 39,3 и 45,1 % случаев соответственно. Частота выявления ЗНО ПЖ на III стадии снизилась с 31,8 % в 2012 г. до 16,4 % в 2021 г., а показатель выявления заболевания на IV стадии патологического процесса за аналогичный период времени увеличился и в 2012 г. составил 17,8 %, в 2021 г. – 22,2 %. Частота выявления заболевания с неустановленной стадией снизилась с 2,1 % в 2012 г. до 0,7 % в 2021 г. Данное обстоятельство свидетельствует об улучшении качества морфологической диагностики патологии.

Анализ данных по ФО страны установил, что наибольшая частота выявления ЗНО ПЖ на I стадии в 2012 г. отмечалась в Центральном (10,7 %), в 2016 г. – в Приволжском (14,4 %), в 2017 г. – снова в Центральном (15,3 %), в 2018 г. – в Дальневосточном (18,9 %), в 2019–2020 гг. – в Уральском (17,8 и 20,2 % соответственно), в 2021 г. – в Северо-Западном ФО (22,2 %). Заболевание на I стадии реже всего диагностировали в 2012 г. в Сибирском (5,3 %), в 2016 г. – в Дальневос-

точном (9,4 %), в 2017 г. – в Южном (8,2 %), в 2018 г. – в Сибирском (7,4 %), в 2019 г. – в Приволжском (9,5 %), в 2020–2021 гг. – в Южном (8,8 и 9,7 % соответственно) ФО.

В то же время частота встречаемости заболевания на IV стадии достаточно высока и в некоторых ФО составляет до трети всех случаев. Так, частота выявления IV стадии ЗНО ПЖ в 2012 г. в Дальневосточном ФО была существенно выше, чем на других территориях России, – 27,7 %. Однако в 2016 г. этот показатель оказался наиболее высоким в Северо-Кавказском ФО – 24,6 % (среднероссийский показатель – 17,4 %), в последующие годы подобная тенденция на данной территории сохранялась (2017 г. – 27,4 %; 2018 г. – 25,9 %; 2019 г. – 27,5 %; 2020 г. – 29,8 %; 2021 г. – 32,8 %).

В Санкт-Петербурге значительная доля случаев ЗНО ПЖ верифицируется на II стадии и существенно превышает среднероссийский показатель: в 2012 г. – 51,1 и 39,3 %, в 2016 г. – 48,6 и 43,8 %, в 2017 г. – 49,6 и 44,1 % соответственно. В 2018 г. в Санкт-Петербурге показатель на этой стадии неоплазии составил 45,7 %. Значительно увеличилась доля случаев диагностики патологического процесса на I стадии от 6,9 % в 2012 г. до 21,5 % в 2021 г. (в России – 15,7 %). Частота выявления заболевания на III стадии в Санкт-Петербурге сопоставима со среднероссийскими данными, в то время как диагностика ЗНО ПЖ на IV стадии оказалась существенно ниже, чем в целом по России.

За период 2012–2020 гг. стандартизированный показатель смертности от ЗНО ПЖ в России увеличился с 11,71 до 12,08 случая на 100 тыс. населения, за последние 3 года он не изменился и оставался стабильным (2018 г. – 12,11; 2019 г. – 12,09; 2020 г. – 12,08 на 100 тыс. населения) (табл. 6).

За все годы наблюдения, кроме 2013 г., самый высокий стандартизированный показатель смертности от ЗНО ПЖ зафиксирован в Сибирском ФО: 2012 г. – 13,39; 2014 г. – 13,51; 2015 г. – 14,41; 2016 г. – 14,74; 2017 г. – 14,16; 2018 г. – 15,58; 2019 г. – 14,60; 2020 г. –

Таблица 6. *Стандартизированные показатели смертности от злокачественных новообразований предстательной железы (на 100 тыс. населения) в 2012–2020 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 6. *Standardized mortality rates from prostate cancer (per 100,000 population) in 2012–2020, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	11,71	11,78	11,86	12,07	12,23	11,98	12,11	12,09	12,08
Москва Moscow	11,88	10,77	10,89	10,90	12,15	10,36	10,22	10,16	9,99
Санкт-Петербург Saint Petersburg	12,59	13,09	11,84	13,23	13,14	13,38	14,60	14,04	13,09
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	9,36	9,22	8,42	8,70	8,96	9,20	8,37	8,12	7,92
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	–	10,69	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	11,87	11,68	11,81	11,74	12,14	11,43	11,10	11,49	11,28
Южный федеральный округ Southern Federal District	10,62	10,59	10,66	10,63	11,04	10,82	10,59	10,59	11,27
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	11,04	11,53	11,81	12,35	11,85	11,80	12,31	12,05	12,60
Уральский федеральный округ Ural Federal District	13,25	13,68	12,77	12,80	13,82	14,38	14,35	14,58	12,85
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	12,02	12,44	12,60	12,91	12,63	13,00	13,73	13,67	12,91
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	11,41	12,58	11,82	11,91	12,11	11,30	12,20	12,65	13,21
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	13,39	12,81	13,51	14,41	14,74	14,16	15,58	14,60	15,06

15,06 случая на 100 тыс. населения. В 2013 г. этот показатель наиболее высоким был в Уральском ФО – 13,68 случая на 100 тыс. населения. Самый низкий показатель смертности от ЗНО ПЖ отмечен в Северо-Кавказском ФО: 2012 г. – 9,36; 2013 г. – 9,22; 2014 г. – 8,42; 2015 г. – 8,70; 2016 г. – 8,96; 2017 г. – 9,20; 2018 г. – 8,37; 2019 г. – 8,12; 2020 г. – 7,92 случая на 100 тыс. населения. В Санкт-Петербурге стандартизированный показатель смертности в 2012–2013 гг. превышал, в 2014 г. стал сопоставим со среднероссийским, в 2015–2020 гг. снова превысил данный параметр по стране, достигнув своего максимума в 2018 г. – 14,60 случая на 100 тыс. населения.

На фоне незначительного увеличения в России стандартизированного показателя смертности от ЗНО ПЖ отмечается значимое снижение показателя 1-годичной летальности с 10,3 % в 2012 г. до 6,5 % в 2020 г. (табл. 7).

В течение 1-го года после установления диагноза ЗНО ПЖ наименьшее число случаев смерти пациентов в 2012–2015 гг. отмечено в Центральном ФО (2012 г. – 8,1 %; 2013 г. – 7,9 %; 2014 г. – 7,4 %; 2015 г. – 6,9 %), в 2016 г. – в Центральном и Уральском ФО (по 6,8 %), в 2017 г. – в Сибирском ФО (7,5 %), в 2018–2021 гг. – в Центральном ФО (2018 г. – 7,0 %; 2019 г. – 6,3 %; 2020 г. – 5,95; 2021 г. – 5,4 %). В Санкт-Петербурге в 2012–2015 и 2017–2020 гг. показатель 1-годичной летальности от ЗНО ПЖ превышал среднероссийские данные, в 2016 г. он был сопоставим, а в 2021 г. оказался ниже, чем по стране, – 6,1 % против 6,5 %.

Таблица 7. *Показатели 1-годичной летальности больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России, %*

Table 7. *Distribution of indicators of one-year mortality in patients with prostate cancer in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia, %*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	10,3	10,3	9,7	8,0	7,9	8,1	7,8	7,3	6,8	6,5
Москва Moscow	3,8	4,6	3,3	3,8	3,9	4,9	4,5	4,7	4,2	3,3
Санкт-Петербург Saint Petersburg	10,4	13,5	11,3	9,9	7,8	9,6	8,4	8,5	9,4	6,1
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	14,6	15,8	13,7	11,0	11,1	10,7	9,6	9,2	7,7	8,4
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	16,0	12,6	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	8,1	7,9	7,4	6,9,	6,8	7,8	7,0	6,3	5,9	5,4
Южный федеральный округ Southern Federal District	10,5	10,1	10,1	7,4	7,2	8,2	7,4	7,1	6,7	6,5
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	11,6	11,7	10,5	8,3	8,1	8,2	7,6	7,8	7,0	7,0
Уральский федеральный округ Ural Federal District	10,4	10,5	9,5	7,4	6,8	7,6	7,5	7,3	6,6	6,2
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	10,6	12,4	11,4	9,3	7,9	8,7	8,6	7,8	7,9	6,7
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	12,0	15,0	13,4	11,6	12,1	9,8	10,1	7,6	8,0	8,1
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	12,1	10,3	10,6	8,3	9,1	7,5	8,6	8,0	7,3	7,3

В России доля пациентов со ЗНО ПЖ, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более в 2012–2021 гг., увеличилась в динамике и составила в 2021 г. 47,6 % (в 2012 г. – 32,2 %) (табл. 8).

Одни из самых высоких показателей доли больных со ЗНО ПЖ, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более в России, в 2012, 2014–2016 гг. были в Южном (38,2; 42,5; 44,5 и 42,8 % соответственно), в 2013 г. – в Уральском (40,6 %), в 2017 г. – в Центральном (43,5 %), в 2018 г. – в Южном (46,1 %), в 2019 г. – в Южном (46,1 %) и Центральном (46,0 %), в 2020 г. – в Южном (48,0 %) и Центральном (48,8 %), в 2021 г. – в Южном (53,0 %) ФО. Минимальные показатели зафиксированы в 2012 г. в Дальневосточном (29,0 %), в 2013–2014 гг. – в Приволжском (30,2 и 30,1 % соответственно) ФО, схожие показатели в 2014 г. отмечены в Сибирском ФО (30,9 %). Самая низкая доля больных со ЗНО ПЖ, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более, в 2015–2017 гг. зафиксирована в Сибирском ФО (30,0; 32,8; 35,1 % соответственно), в 2017 г. аналогичные показатели отмечены в Приволжском ФО (35,7 %). В 2018–2019 гг. самая низкая доля была в Уральском (35,3 и 36,3 % соответственно), в 2020–2021 гг. – в Дальневосточном (41,4 и 44,1 % соответственно) ФО. В Санкт-Петербурге за период 2012–2021 гг. доля больных со ЗНО ПЖ, состоящих на учете с момента установления диагноза ЗНО ПЖ 5 лет и более, превышала среднероссийские показатели, а в 2021 г. составила 50,0 %, что на 2,4 % больше, чем в среднем по России (47,6 %).

Удельный вес завершенных случаев радикального лечения ЗНО ПЖ увеличился за период с 2012 по 2020 г. с 32,1 до 36,3 %. Однако в 2021 г. отмечено снижение данного показателя до 33,7 % (табл. 9), что, вероятно,

Таблица 8. *Доля больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более в 2012–2021 гг., с учетом данных по территориям России, %*

Table 8. *Percentage of patients with prostate cancer who have been followed up for 5 or more years since diagnosis in 2012–2021, taking into account data for the territories of Russia, %*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	32,2	34,5	35,4	37,3	38,2	39,6	41,3	43,0	46,0	47,6
Москва Moscow	31,6	35,6	39,5	42,8	45,9	48,6	49,3	49,6	52,0	51,5
Санкт-Петербург Saint Petersburg	42,1	41,4	42,0	46,8	43,9	45,9	46,2	49,1	49,3	50,0
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	30,3	32,6	34,1	34,9	38,4	38,3	38,0	38,7	47,8	46,3
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	38,4	41,7	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	32,2	34,7	37,2	41,1	41,8	43,5	44,4	46,0	48,8	48,9
Южный федеральный округ Southern Federal District	38,2	39,7	42,5	44,5	42,8	42,9	46,1	46,1	48,0	53,0
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	29,7	30,2	30,1	31,5	33,1	35,7	39,0	41,1	44,3	45,8
Уральский федеральный округ Ural Federal District	31,7	40,6	34,6	33,8	36,0	36,2	35,3	36,3	43,2	45,5
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	35,9	37,3	38,2	40,7	40,3	40,6	41,6	44,5	45,6	45,6
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	29,0	32,7	36,2	36,8	38,0	38,2	37,6	39,7	41,4	44,1
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	29,6	31,0	30,9	30,0	32,8	35,1	38,2	40,7	42,3	45,9

Таблица 9. *Число случаев злокачественных новообразований предстательной железы в России и Санкт-Петербурге, радикальное лечение которых завершено в 2012–2021 гг., %*

Table 9. *Number of cases of prostate cancer in Russia and Saint Petersburg with completed treatment in 2012–2021, %*

Год наблюдения Year of observation	Всего Total		С использованием технологий Using technologies					
			только хирургических only surgical		комбинированных или комплексных (кроме химиолучевых) combined or integrated (except chemoradiation)		химиолучевых chemoradiation	
	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg
2012	32,1	28,1	41,6	74,2	42,0	25,8	5,2	0,0
2016	38,6	40,8	47,8	70,5	35,9	19,9	3,5	2,1
2017	37,7	46,8	49,7	61,3	34,2	19,8	2,5	1,4
2018	38,8	44,6	50,3	62,2	33,9	23,7	2,6	0,1
2019	39,1	44,7	50,7	68,4	32,3	18,2	3,9	1,0
2020	36,3	46,8	52,1	66,4	30,8	21,0	3,6	0,4
2021	33,7	47,9	49,5	68,3	33,9	12,4	4,1	1,2

связано с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в стране – распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. В 2013 г. максимальный показатель 5-летней выживаемости отмечался в Уральском, в 2017 г. – в Центральном ФО.

В 2012 г. в России среди методов радикального лечения ЗНО ПЖ хирургические и комбинированные или комплексные (кроме химиолучевых) имели практически одинаковый удельный вес, однако в последующие годы увеличился удельный вес хирургических методов лечения. Частота завершенных случаев лечения ЗНО ПЖ различается на отдельных территориях России. Так, в 2012 г. наиболее высокий удельный вес завершенных случаев радикального лечения отмечен в Южном (41,0 %), в 2016 г. – в Дальневосточном (45,8 %), в 2017 г. – в Сибирском (44,0 %) ФО. В 2018 г. сразу в трех ФО зафиксированы аналогичные показатели – в Дальневосточном (41,4 %), Северо-Кавказском (41,2 %) и Центральном (41,1 %). В 2019 г. 1-е место по завершенности случаев радикального лечения занимал Северо-Кавказский (48,4 %), в 2020–2021 гг. – Дальневосточный (49,9 и 48,1 % соответственно) ФО. Самый низкий удельный вес случаев завершения радикального лечения РПЖ в 2012 г. оказался в Дальневосточном (26,3 %), в 2016, 2018–2019 и 2021 гг. – в Уральском (28,1; 27,1; 30,3 и 24,5 % соответственно), в 2017 г. – в Северо-Кавказском (22,5 %), в 2020 г. – в Сибирском (31,7 %) ФО.

В Санкт-Петербурге начиная с 2016 г. удельный вес завершенных случаев радикального лечения РПЖ превышает среднероссийские показатели, удельный вес хирургических методов лечения выше, чем в среднем по России. Комбинированные или комплексные, а также химиолучевые методы лечения в городе используются реже.

Обсуждение

Во всех ФО России в 2020 г. на фоне COVID-19 снизились как «грубый», так и стандартизированный показатели заболеваемости ЗНО ПЖ. В то же время данные параметры в Санкт-Петербурге, в отличие от других ФО в 2020 г., незначительно увеличились и превысили аналогичные показатели 2019 г., что свидетельствует об интенсивной работе первичного звена онкологической службы города в сложной эпидемиологической обстановке. В Санкт-Петербурге «грубый» показатель заболеваемости ЗНО ПЖ почти за весь период наблюдения, кроме 2014 г., превышал среднероссийские данные, а стандартизированный показатель в городе в 2015–2017 и 2020 гг. был выше, чем в России.

Повышение качества диагностики, в том числе за счет скрининга, позволило увеличить в Санкт-

Петербурге долю случаев выявления РПЖ на ранних стадиях.

Обращают на себя внимание рост числа случаев выявления РПЖ на I–II стадиях и их уменьшение на III стадии онкологического процесса. Однако достаточно высокой остается частота выявления заболевания на IV стадии – значительно выше, чем на III стадии. Увеличение продолжительности жизни населения является одной из причин увеличения доли случаев РПЖ на поздних стадиях онкологического процесса. Кроме этого, в некоторых случаях заболевание протекает бессимптомно, в результате чего РПЖ выявляют уже на IV стадии.

До появления скрининга с использованием простатического специфического антигена РПЖ за счет метастазирования в спинной мозг наиболее часто проявлял себя паралич нижних конечностей [1]. На ранних стадиях РПЖ 5-летняя выживаемость составляет почти 100 %, тогда как при наличии метастазов – всего 28 % [19]. Следует отметить, что в России частота активно выявляемых случаев РПЖ остается невысокой (2011 г. – 20,7 %, 2021 г. – 29,7 %) [4]. Все это свидетельствуют о необходимости совершенствования скрининговых методов диагностики РПЖ.

Несмотря на незначительное увеличение стандартизированного показателя смертности в 2011–2020 гг., смертность после установления диагноза ЗНО ПЖ в динамике снизилась как в Санкт-Петербурге, так и в России. Повышение выживаемости, как и снижение 1-годичной летальности, свидетельствует об эффективности и доступности проводимых органами управления здравоохранения и онкоурологами лечебных мероприятий [20, 21]. Основными видами лечения РПЖ являются хирургический и комбинированный/комплексный (кроме химиолучевого) [22]. Радикальная простатэктомия – единственный метод, который может обеспечить полное излечение и увеличение продолжительности жизни пациента с РПЖ [23]. Следует отметить, что в Санкт-Петербурге по сравнению со среднероссийскими данными удельный вес хирургического лечения РПЖ за счет высокотехнологичных видов оказания медицинской помощи существенно выше, что свидетельствует о тесном взаимодействии амбулаторного и стационарного звеньев онкоурологической службы города, результат которого – выявление значительного числа больных РПЖ на ранних стадиях. Безусловно, успехи в лечении пациентов с РПЖ не могли бы быть столь очевидны без постоянно и кропотливо проводимых органами управления здравоохранения в городе мероприятий.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что в Санкт-Петербурге за период 2012–2021 гг. основные статистические параметры, касающиеся РПЖ, в основном соответствуют среднероссийским данным, а некоторые их превышают. Таким образом, можно констатировать, что медицинская помощь больным РПЖ в Санкт-Петербурге оказывается на надлежащем уровне. Приводимые данные могут быть полезны для принятия организационных решений и служить допустимым ориентиром при формировании территориальных программ медицинской помощи пациентам с диагнозом РПЖ, основные задачи которых – увеличение числа случаев выявления заболевания на ранней стадии онкологического процесса, повышение выживаемости и улучшение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carlsson S.V., Vickers A.J. Screening for prostate cancer. Med Clin North Am 2020;104(6):1051–62. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.007
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. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
5. Wasim S., Lee S.Y., Kim J. Complexities of prostate cancer. Int J Mol Sci 2022;23(22):14257. DOI: 10.3390/ijms232214257
6. Сиразиев А.М., Хасанова Г.Р., Ульянин М.Ю. Факторы риска рака предстательной железы. Медицинский альманах 2019; 3–4(60):110–4. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114
Siraziev A.M., Khasanova G.R., Ulyanin M.Yu. Risk factors for prostate cancer. Meditsinskiy al’manakh = Medical Almanac 2019;3–4(60): 110–4. (In Russ.). DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2013. 232 с.
State of oncological care in Russia in 2012. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2013. 232 p. (In Russ.).
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. 235 с.
State of oncological care in Russia in 2013. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2014. 235 p. (In Russ.).
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.

М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2014. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2015. 236 p. (In Russ.).

10. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.).
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.).
12. Злокачественные новообразования в России в 2017 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, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (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, 2018. 250 p. (In Russ.).
13. 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.).
14. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
15. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
16. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. 40 с.
Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Characteristics and methods of calculation of medical statistical indicators applied in oncology. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2014. 40 p. (In Russ.).
17. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. Пособие для врачей. Под ред. В.М. Мерабишвили, В.В. Старинского. СПб., 2005. 61 с.
Quality control of oncological care using modern information systems. Textbook for doctors. Eds.: V.M. Merabishvili, V.V. Starinskiy. Saint Petersburg, 2005. 61 p. (In Russ.).
18. Основные медико-статистические показатели онкологической помощи жителям Санкт-Петербурга в 2009–2013 годах. СПб.: МИАЦ, 2014. 108 с.
Main medical statistical indicators of oncological care in Saint Petersburg in 2009–2013. Saint Petersburg: MIATS, 2014. 108 p. (In Russ.).
19. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
20. Луценко В.А., Вялова К.В., Бульбенко П.В., Железнякова И.А. Повышение доступности радионуклидной терапии рака предстательной железы в рамках системы обязательного медицинского страхования на региональном уровне: опыт Кемеровской области. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2019;4(38):27–34. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.027-034
Lutsenko V.A., Vyalova K.V., Bulbenko P.V., Zheleznyakova I.A. Increasing the availability of radionuclide therapy for prostate cancer within the framework of the compulsory medical insurance system at the regional level: the experience of the Kemerovo region. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Evaluation and Choice 2019;4(38):27–34. (In Russ.). DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.027-034
21. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Целенаправленный выбор среди вариантов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2020;20(3):59–81.
Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Targeted choice among treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia 2020;20(3):59–81. (In Russ.).
22. Протощак В.В., Попов С.В., Сиваков А.А. и др. Исторические аспекты хирургического лечения рака предстательной железы. Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 2020;(1):63–72.
Protoshchak V.V., Popov S.V., Sivakov A.A. et al. Historical aspects of the surgical treatment of prostate cancer. Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko = Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko 2020;1:63–72. (In Russ.).
23. Nyirády P. A prosztatarák sebészi kezelése [Surgical treatment of prostate cancer (in Hungarian)]. Magy Onkol 2019;63(1):26–31.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность комитету здравоохранения г. Санкт-Петербурга за поддержку и организацию эффективной и слаженной работы.
Acknowledgment. Authors express special thanks to Saint Petersburg Healthcare Committee for support and organization of effective and concerted teamwork.

Вклад авторов
С.В. Попов: научное руководство, разработка концепции исследования, развитие методологии, участие в разработке научных программ и их реализации, написание текста статьи, формулировка выводов;
Р.Г. Гусейнов: научное руководство, разработка концепции исследования, развитие методологии, написание текста статьи, редактирование рукописи;
В.В. Хижа, А.В. Язенок, И.Н. Орлов: анализ данных, написание текста статьи, редактирование рукописи;
К.В. Сивак, В.В. Перепелица, Н.С. Буненков, А.С. Улитина: поиск информации, сбор данных, написание текста статьи, редактирование рукописи.
Authors' contributions
S.V. Popov: scientific supervision, developing the research design, methodology development, participation in scientific program development and implementation, article writing, formulation of conclusions;
R.G. Guseynov: scientific supervision, developing the research design, methodology development, article writing, article editing;
V.V. Khizha, A.V. Yazenok, I.N. Orlov: data analysis, article writing, article editing;
K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, N.S. Bunenkov, A.S. Ulitina: search for information, article writing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.В. Попов / S.V. Popov: https://orcid.org/0000-0003-2767-7153
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: https://orcid.org/0000-0001-9935-0243
В.В. Хижа / V.V. Khizha: https://orcid.org/0000-0002-4218-0228
А.В. Язенок / A.V. Yazenok: https://orcid.org/0000-0002-1334-8191
К.В. Сивак / K.V. Sivak: https://orcid.org/0000-0003-4064-5033
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: https://orcid.org/0000-0002-7656-4473
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: https://orcid.org/0000-0003-4331-028X
А.С. Улитина / A.S. Ulitina: https://orcid.org/0000-0003-3011-1812

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

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

Статья поступила: 10.03.2023. **Принята к публикации:** 07.04.2023.
Article submitted: 10.03.2023. **Accepted for publication:** 07.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-115-128

Сохранение фертильности пациентов с герминогенными опухолями яичка: онкологические, юридические и религиозные аспекты

Э.М. Мамижев[1], Т.Х. Кемрюгов[2], Б.И. Асланов[3], Д.В. Некрасов[1], О.В. Лавринович[1], Д.И. Румянцева[1], А.К. Носов[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47;
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет»; Россия, 196601 Санкт-Петербург, Пушкин, Петербургское шоссе, 2

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев *mamijev@mail.ru*

Показатели выживаемости онкологических пациентов продолжают неуклонно расти благодаря повышению эффективности проводимых методов лечения. Однако, несмотря на достижение значительных онкологических результатов, не стоит забывать и о качестве жизни данной когорты пациентов, в частности тех, кто подвергается гонадотоксической терапии рака с развитием преждевременной недостаточности яичников у женщин и азооспермии у мужчин. Сохранение фертильности как у женщин, так и у мужчин онкологического профиля в настоящее время возможно и должно быть интегрировано на всех уровнях оказания медицинской помощи. Цель данного обзора – отражение темы фертильности лиц мужского пола, подвергшихся лечению по поводу онкологического заболевания, во всех аспектах жизни.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, фертильность, криоконсервация

Для цитирования: Мамижев Э.М., Кемрюгов Т.Х., Асланов Б.И. и др. Сохранение фертильности пациентов с герминогенными опухолями яичка: онкологические, юридические и религиозные аспекты. Онкоурология 2023;19(1):115–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-115-128

Preservation of fertility in patients with testicular germ cell tumors: oncological, legal, and religious aspects

E.M. Mamizhev[1], T.Kh. Kemryugov[2], B.I. Aslanov[3], D.V. Nekrasov[1], O.V. Lavrinovich[1], D.I. Rumyantseva[1], A.K. Nosov[1]

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;
[2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;
[3]Saint Petersburg State Agrarian University; 2 Peterburgskoe Shosse, Pushkin, Saint Petersburg 196601, Russia

Contacts: Eldar Muhamedovich Mamizhev *mamijev@mail.ru*

Survival rates for cancer patients continue to steadily increase due to improvement of effectiveness of current treatments. However, despite significant oncological results, one should not forget about the quality of life of this cohort of patients, in particular those who undergo gonadotoxic cancer therapy with development of premature ovarian failure in women and azoospermia in men. Preservation of fertility in both women and men with cancer is currently possible and should be integrated at all levels of cancer care. In this regard, the main purpose of this review is to consider the topic of fertility in men treated for cancer in the context of various aspects of human life.

Keywords: germ cell tumor, fertility, cryopreservation

For citation: Mamizhev E.M., Kemryugov T.Kh., Aslanov B.I. et al. Preservation of fertility in patients with testicular germ cell tumors: oncological, legal, and religious aspects. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):115–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-115-128

Введение

Показатели выживаемости онкологических пациентов продолжают неуклонно расти благодаря повышению эффективности проводимых методов лечения. Однако, несмотря на достижение значительных онкологических результатов, не стоит забывать и о качестве жизни данной когорты пациентов, в частности тех, кто подвергается гонадотоксической терапии рака с развитием преждевременной недостаточности яичников у женщин и азооспермии у мужчин. Сохранение фертильности как у женщин, так и у мужчин онкологического профиля в настоящее время возможно и должно быть интегрировано на всех уровнях оказания медицинской помощи.

В связи с этим основной целью данного обзора являлось отражение темы фертильности лиц мужского пола, подвергшихся лечению по поводу онкологического заболевания.

Любое современное общество признает здоровье человека главной ценностью как для государства, так и для личности. Следует отметить, что субъективно правосознание граждан эпохи Советского Союза было намного выше, чем сегодня. Статья 3 Основ законодательства СССР гласила, что граждане имеют право на охрану здоровья. Это право обеспечивается бесплатной квалифицированной медицинской помощью, оказываемой государственными учреждениями здравоохранения; расширением сети учреждений для лечения и укрепления здоровья граждан; развитием и совершенствованием техники безопасности и производственной санитарии; проведением широких профилактических мероприятий; мерами по оздоровлению окружающей среды; особой заботой о здоровье подрастающего поколения, включая запрещение детского труда, не связанного с обучением и трудовым воспитанием; развертыванием научных исследований, направленных на предупреждение и снижение заболеваемости, на обеспечение долголетней активной жизни граждан [1].

Забота о здоровье – социальная установка вести себя определенным образом по отношению к собственному здоровью, ориентируясь на контекст. Такую установку еще называют аттитюдом. Аттитюд предполагает 3 компонента: осознанное мнение, эмоциональное отношение и поведение. Например, человек имеет позитивный аттитюд по отношению к вакцинации. Это значит, что у него есть накопленные знания о ценности вакцин, и он, скорее всего, испытает радость, узнав об изобретении важной вакцины, и при благоприятном стечении обстоятельств постарается провести вакцинацию в положенное время. Забота о здоровье предполагает внимание к здоровью (человек должен быть озабочен собственным здоровьем, обращать внимание на свое психическое, социальное и физическое состояние, формировать мнение по поводу него), понимание здоровья как ценности (человек должен испытывать положительные эмоции, повышая качество своего здоровья и расширяя свои возможности, а не просто избавляясь от конкретных заболеваний), формирование правильного образа жизни (человек должен придерживаться практик, распределенных во времени, направленных на укрепление здоровья). Здоровье – это точка приложения усилий, оно не может сформироваться сию секунду, это ресурс, который стоит накапливать.

Сегодня данные нормы пережили колоссальную трансформацию и нашли свое отражение в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 27 этого закона, в свою очередь, гласит:

1. Граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья (забота о здоровье становится обязанностью гражданина и требует определенных действий от личности).
2. Граждане в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации, обязаны проходить медицинские осмотры, а граждане, страдающие заболеваниями, представляющими опасность для окружающих, в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации, обязаны проходить медицинское обследование и лечение, а также заниматься профилактикой этих заболеваний.
3. Граждане, находящиеся на лечении, обязаны соблюдать режим лечения, в том числе определенный на период их временной нетрудоспособности, и правила поведения пациента в медицинских организациях.

Именно непонимание и несоблюдение этих норм делает медицинский персонал особо уязвимым. Низкий уровень правосознания и пренебрежительное отношение к здоровью трансформируются в перекладывание ответственности с себя на работников практического звена здравоохранения, что подтверждается сегодня огромным количеством административных и уголовных дел по отношению к медицинскому персоналу в России. При описании заботы о здоровье стоит упомянуть концепт «локус контроля». Забота о здоровье ориентируется на внутренний локус контроля, когда человек понимает,

что сам отвечает за свое тело и здоровье в соответствии с контекстом и различными ситуациями. Зачастую врачи проделывают огромную работу по сбору информации, изучению болезней и синтезу методик по профилактике и лечению различных заболеваний, но все это может обернуться провалом, если пациент пренебрежительно относится к своему здоровью.

Одним из таких аспектов является проблема сохранения фертильности у пациентов с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ), бóльшая часть которых достаточно молоды и не реализованы репродуктивно.

По оценкам специалистов, около 15–20 % пар во всем мире не могут зачать ребенка после 12 мес регулярных половых актов [2, 3]. Одной из причин этого является мужское бесплодие. Опубликованные обзоры литературы имеют ограниченные сведения о распространенности мужского бесплодия в мире, поскольку в ряде стран установленные этнические и культурные традиции могут препятствовать сбору и получению точных статистических данных. Кроме этого, в настоящее время полигамия зачастую считается не только формой брачного союза между мужчиной и женщиной, но и в ряде некоторых стран нередко расценивается как возможность преодоления бесплодия путем увеличения вероятности рождения ребенка. Также множество исследований, посвященных изучению мужской инфертильности, представлены только мужчинами, обратившимися за медицинской помощью по лечению бесплодия, данные когорты пациентов не являются репрезентативными для большей части бесплодных мужчин. Это приводит к занижению данных о распространенности мужского бесплодия и сохранению маскулинной идентичности мужчины в глазах общества [4].

Поэтому мужское бесплодие следует отнести к глобальной и злободневной проблеме, требующей незамедлительных действий не только со стороны медицинских работников, но и общества в целом.

С 1 января 2021 г. действует обновленный Приказ Минздрава Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», согласно которому в целях сохранения фертильности пациентам онкологического профиля перед химио- и лучевой терапией показана криоконсервация биоматериалов [5]. Консультирование пациента врачом-онкологом включает обследование, гистологическую верификацию диагноза, интерпретацию визуальных методов исследования, что позволяет установить степень распространения опухолевого процесса, составить мнение о прогнозе заболевания, поставить клинический диагноз, а также провести оценку гонадотоксичности планируемой специализированной терапии, степени заинтересованности в реализации репродуктивной функции и определить необходимость направления к репродуктологу. Консультирование пациента репродуктологом включает оценку репродуктивного потенциала, предоставление информации о возможных вариантах сохранения фертильности, составление и реализацию индивидуальной программы сохранения фертильности без отрицательного влияния на злокачественный процесс и с учетом безопасной отсрочки старта специализированной терапии. Значимым фактом является не только сохранение биологического материала в целях реализации репродуктивной функции после лечения, но и обеспечение быстрого начала онкологической терапии, коррекция побочных эффектов, в том числе половой дисфункции, своевременное назначение контрацепции. В этом аспекте консультирование репродуктологом приобретает более широкое значение и должно также проводиться параллельно динамическому наблюдению после окончания онкологической терапии, если пациент в данный момент не желает заводить детей. Предоставление информации онкологическим пациентам репродуктивного возраста о возможности реализации своих прав по сохранению фертильности должно стать обязательным, подразумевая высокую приверженность к радикальному лечению и возможность иметь семью в будущем, нивелируя потенциально большое количество побочных эффектов от проводимой терапии [6].

Оценка мужского здоровья состоит в определении потенциально обратимых эффектов гонадотоксичной терапии, поддающихся коррекции вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), необратимых эффектов (возможна донорская инсеминация спермы для зачатия), опасных для жизни или здоровья состояний, которые могут лежать в основе бесплодия и требуют медицинской помощи, и наличия генетических аномалий, способных повлиять на здоровье ребенка, если будут использоваться ВРТ. Своевременное прогнозирование, выявление, профилактика и лечение обратимых состояний помогут повысить мужскую фертильность, а обнаружение неизлечимых последствий избавит пары от мучений, связанных с потенциально безуспешными методами лечения. Кроме того, выявление генетических причин мужского бесплодия позволит парам быть информированными о возможности передачи генетических аномалий их детям. Также необходимо помнить, что мужское бесплодие может быть проявлением потенциально опасного для жизни заболевания, такого как ГОЯ, несвоевременная диагностика которой может иметь серьезные последствия, вплоть до летального исхода [7].

Связь риска бесплодия с герминогенной опухолью яичка

Варикоцеле встречается примерно у 15 % всего мужского населения и в анамнезе у 40 % бесплодных мужчин. В 85 % случаев варикоцеле бывает левосторонним, в 15 % – двусторонним либо правосторонним

[8, 9]. Однако в ретроспективном исследовании с участием более 4000 мужчин с варикоцеле (в 8 % случаев правосторонним) продемонстрировано отсутствие различий в диагностике ГОЯ на основе латеральности варикоцеле (p = 0,313). При этом рак был диагностирован у 2,67 % пациентов с правосторонним варикоцеле, у 1,63 % – с левосторонним и у 2,15 % – с двусторонним [10]. В крупнейшем из последних метаанализов J. Wang и соавт. продемонстрировали более высокие показатели беременности у женщин, чьи мужчины получили своевременное лечение варикоцеле, по сравнению с теми, у кого отсутствовало лечение. Частота беременности у женщин, чьи мужчины не получали лечения, составила 17 %, а в паре, в которой мужчина перенес субингвинальную микрохирургическую варикоцелэктомию, – 42 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 26–61 %), паховую варикоцелэктомию – 37 % (95 % ДИ 22–58 %), паховую микрохирургическую варикоцелэктомию – 35 % (95 % ДИ 21–54 %). Однако подобные данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку метаанализ включал исследования с нерандомизированным дизайном и выборочной отчетностью о результатах [11].

Аномалии яичек, такие как крипторхизм, повышают риск развития бесплодия. Около 10 % мужчин с признаками инфертильности имеют в анамнезе неопущение яичка и орхидопексию, 20–27 % – азооспермию и 3–8 % – олиготератоастеноспермию; в данной когорте относительный риск развития злокачественных новообразований яичка в 4–9 раз больше, чем в популяции здоровых мужчин [12]. У новорожденных частота развития крипторхизма составляет 2,4–5 %, причем чаще наблюдается у недоношенных детей [13, 14].

В некоторых исследованиях продемонстрирована прямая корреляционная связь длительности крипторхизма с риском развития тестикулярного рака. Шведская группа исследователей под руководством A. Pettersson провела когортное исследование с участием 16 983 мужчин, которые были подвергнуты хирургическому лечению крипторхизма. Выявлено 56 случаев рака яичка за период наблюдения. Относительный риск рака яичка у тех, кто перенес орхиопексию до достижения 13-летнего возраста, составил 2,23 (95 % ДИ 1,58–3,06), у тех, кто лечился в возрасте 13 лет и старше, – 5,40 (95 % ДИ 3,20–8,53). Однако в ряде некоторых работ не удалось найти корреляции времени операции с риском развития ГОЯ [15, 16].

Несмотря на улучшение показателей фертильности у взрослых мужчин, перенесших хирургическую коррекцию крипторхизма в младенчестве, бесплодие остается нерешенной проблемой. После операции 80 % мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе и 30 % мужчин с односторонним крипторхизмом имеют аномальное количество сперматозоидов [17]. При этом количество исследований, посвященных изучению механизмов развития ГОЯ у пациентов с крипторхизмом, ограниченно. Представлены теории о нарушении процессов дифференцировки сперматогониев, выключении сигнальных путей, накоплении дополнительных мутаций, что приводит к смещению от сперматогенеза к преднеопластическим состояниям [18].

Стоит отметить, что по мере увеличения количества исследований, посвященных изучению бесплодия, стало появляться больше работ, в которых подтверждается развитие бесплодия как раннего предиктора злокачественности. Взаимосвязь между мужским бесплодием и ГОЯ является многофакторной и представлена сочетанием гормональных нарушений в процессе эмбриогенеза, сбоем модуляции первичных зародышевых клеток, дифференцировкой мезенхимальных клеток и клеток Сертоли, что приводит к нарушению стероидогенеза и сперматогенеза, создавая в совокупности предрасположенность к бесплодию и тестикулярному раку [19].

J.D. Raman и соавт. провели ретроспективное исследование с участием 3800 мужчин, получивших лечение по поводу бесплодия. У 10 пациентов в спермограмме была выявлена олигоспермия или азооспермия тяжелой степени с сопутствующими дефектами подвижности или морфологии сперматозоидов и диагностирована ГОЯ по данным контрольных обследований. Анализ баз данных показал, что заболеваемость ГОЯ у пациентов всех возрастов и рас составляет 5,1 на 100 тыс. мужского населения. В исследуемой группе частота рака яичка составила 10,6 на 100 тыс. мужского населения [20].

В крупном датском когортном исследовании, включившем 32 442 мужчины, сдавших спермограмму в период с 1963 по 1995 г., продемонстрировано, что среди мужчин, имевших аномалии спермы, был увеличен риск развития ГОЯ по сравнению с населением Дании в целом (стандартизованное отношение заболеваемости (standardized incidence ratio (SIR)) 1,6; 95 % ДИ 1,3–1,9) [21].

В когортном ретроспективном исследовании, проведенном T.J. Walsh и соавт., у 22 562 пар, у которых был подтвержден мужской фактор бесплодия, риск развития рака яичка у мужчин сравнивали с таковым у мужчин в общей популяции без данного фактора. Многопараметрический анализ заболеваемости раком яичка показал более высокий риск развития рака яичка у мужчин с бесплодием (SIR 2,8; 95 % ДИ 1,5–4,8) [22].

В ретроспективном когортном исследовании штата Юта с участием 20 433 мужчин получен повышенный риск развития рака яичка у лиц с олигозооспермией по данным спермограммы (относительный риск 11,9). Также было обнаружено, что мужчины с самым низким квартилем по уровню подвижности, жизнеспособности, морфологии или общего количества подвижных форм сперматозоидов имеют более высокий риск развития рака яичка [23].

Связь мужского бесплодия с ГОЯ подчеркивается и в других исследованиях, показавших, что братья мужчин

с диагнозом рака яичка также могут иметь сниженную фертильность и повышенный риск развития ГОЯ [24].

Статистически подтвержденная ассоциация мужской инфертильности с раком яичка неудивительна, поскольку сперматогенез и опухолевый процесс являются одними из самых высокопроизводительных в организме человека. Несмотря на то что частота встречаемости ГОЯ составляет всего 1 %, это наиболее распространенный вид рака, диагностируемый у лиц мужского пола в возрасте 15–35 лет [25].

В России за последние 10 лет не отмечено существенного роста частоты выявления ГОЯ. В 2019 г. было диагностировано 1540 новых случаев ГОЯ [26]. Несмотря на агрессивное течение заболевания, при своевременной комбинированной терапии 5-летняя выживаемость без прогрессирования и 5-летняя общая выживаемость пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза приближаются к 90 %, а группы неблагоприятного прогноза – к 70 % [27, 28]. Таким образом, возраст манифестации заболевания совпадает с пиком репродуктивного возраста мужчин, желающих реализовать репродуктивную функцию. Длительные выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость обусловливают необходимость своевременного использования репродуктивных технологий, что позволит приблизить качество жизни таких пациентов после проведенного лечения к уровню до развития заболевания.

Значимость использования репродуктивных технологий подчеркивает тот факт, что особое беспокойство у молодых мужчин оказывает сохранение возможности репродуктивной способности после проведенного лечения [29]. С учетом улучшения онкологических показателей за последние десятилетия основным вектором исследований становится рассмотрение физических и психологических особенностей пациентов [30]. Потеря фертильности является разрушительным эмоциональным воздействием для молодых лиц, борющихся с онкологическим заболеванием [31–33]. Цитостатические противоопухолевые препараты кроме ингибирования роста опухолевых клеток приводят к нарушению дифференцировки и пролиферации всех быстроделящихся клеток организма, в том числе участвующих в сперматогенезе [34]. Несмотря на то что риск развития бесплодия, связанного с проводимым онкологическим лечением, зависит от множества факторов, таких как режим химиотерапии, возраст пациента, сопутствующие заболевания, наибольший гонадотоксичный эффект оказывают химио- и лучевая терапия.

Онколог, назначающий цитостатические препараты, несет ответственность за информирование о риске бесплодия до начала лечения, направление к репродуктологу для решения вопроса о сохранении фертильности и должен обсуждать альтернативные стратегии лечения, если таковые применимы. Тем не менее в ряде исследований показано, что предоставление информации о возможных проблемах фертильности воспринимается пациентами неверно и врачи-онкологи не обладают достаточными знаниями о рисках нарушения фертильности и вариантах ее сохранения [35]. В результате информация предоставляется несвоевременно или не предоставляется вообще [36–38]. Во время постановки онкологического диагноза зачастую вопросы фертильности опускаются из обсуждения, перевешиваются вниманием к излечению и выживанию. Тем не менее в нескольких исследованиях продемонстрирован повышенный психологический стресс, обусловленный утраченной фертильностью, у пациентов, находящихся под динамическим наблюдением после комбинированного лечения по поводу ГОЯ. Это объясняет, что консультация репродуктолога по сохранению фертильности до начала лечения по сравнению с консультацией только врача-онколога связана с лучшим психологическим здоровьем пациентов [39]. В Нидерландах среди медицинского общества онкологов был проведен опрос об информированности сохранения фертильности у онкологических пациентов репродуктивного возраста. Из 392 участников анкету заполнили 120 (30,6 %). Большинство (93,2 %) онкологов были убеждены, что обсуждение влияния лечения рака на фертильность является их обязанностью, но 68,3 % врачей обсуждали эту тему лишь частично. При этом врачи-онкологи, работающие в больницах общего профиля, реже обсуждали вопросы сохранения фертильности ($p = 0{,}033$). В целом результаты демонстрируют ответственность врачей-онкологов в вопросах сохранения фертильности онкологических больных, однако самооценка знаний сильно различается и большинство респондентов выразили желание получить дополнительное образование по данным вопросам [40]. Таким образом, недостаточная осведомленность врачей-онкологов в вопросах консультирования мужчин по сохранению фертильности до начала специализированного лечения является частой причиной потери репродуктивного здоровья.

С учетом того что пациенты с ГОЯ в абсолютном большинстве находятся в репродуктивном возрасте, своевременная прогностическая оценка и сохранение их фертильности могут стать единственным шансом деторождения после успешного завершения комбинированного лечения. Необходимо помнить, что ГОЯ являются наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди мужчин репродуктивного возраста, но с хорошими показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, поэтому у данных пациентов необходимо оценить фертильность до начала специализированной терапии в целях возможности выполнить репродуктивную функцию. Текущие клинические руководства рекомендуют направлять пациентов с впервые выявленной опухолью яичка, включая тех, у кого уже есть дети, на консультацию

к репродуктологу для обсуждения фертильности в рамках комплексной онкологической помощи [41–44].

Хирургическое лечение

«Золотым стандартом» первого этапа лечения пациентов с ГОЯ является орхфуникулэктомия, позволяющая получить гистологическую верификацию заболевания и удалить первичную опухоль. При наличии диссеминированного метастатического процесса и угрожающих жизни метастазов лечение следует начинать с химиотерапии, отложив проведение орхфуникулэктомии до стабилизации состояния пациента [45].

В последнее время появляется все больше публикаций, посвященных вопросам проведения органосохраняющих операций у пациентов с ГОЯ в целях сохранения эндо- и экзокринной функции яичка и тем самым возможности реализовать репродуктивную функцию. Этому способствовали исследования, проведенные в 1986 г., когда впервые была описана высокая частота выявления доброкачественных образований яичка – 31 % из 233 пациентов с подозрением на ГОЯ, 70 % из которых подверглись орхфуникулэктомии [46]. Также доступность и совершенствование методов визуализации увеличили верификацию небольших гистологически доброкачественных и медленно растущих образований яичка [47]. Частота данных непальпируемых (размером 10–15 мм) образований достигает 7,4 % [48]. Тем не менее исследования с высоким уровнем доказательности, посвященные сравнению онкологических результатов органосохраняющих операций и радикальной орхфуникулэктомии, отсутствуют. Необходимы дальнейшие проспективные исследования в целях определения показаний для отбора пациентов для органосохраняющего лечения злокачественных новообразований яичек.

Клинический случай 1

Пациент К., *30 лет, в марте 2014 г. самостоятельно обратился к онкологу в клинико-диагностическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Из анамнеза известно, что при профилактическом обследовании пациенту была проведена ультрасонография мошонки, при которой выявлено гипоэхогенное образование правого яичка размером 10 × 12 мм, неоднородной структуры, с четким ровным контуром (рис. 1).*

При дополнительном обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (компьютерной томографии (КТ) органов грудной, брюшной полости и малого таза) патологии не выявлено. Результат магнитно-резонансной томографии мошонки: яички обычно расположены, симметричны, структура яичек и их придатков гомогенная; размер правого яичка 37 × 32 × 22 мм (объем 13,5 см^3), левого – 27 × 24 × 33 мм (объем 11,1 см^3); белочная оболочка визуализируется отчетливо, не утолщена; накопление контрастного препарата однородное; отмечается умеренное расширение вен лозовидного сплетения слева; данных о наличии опухоли не получено.

Оценен фертильный статус пациента: анализы крови на лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон, онкомаркеры (α-фетопротеин, лактатдегидрогеназу, β-хорионический гонадотропин человека) в пределах нормы. В спермограмме – нормоспермия.

С учетом непальпируемого асимптомного образования правого яичка пациенту предложена резекция яичка под ультразвуковой навигацией и с использованием операционного микроскопа (×1,6). При срочном гистологическом исследовании выявлены клетки, подозрительные на семиному. В связи с этим принято решение о выполнении радикальной орхфуникулэктомии. Гистологическое заключение операционного материала: фокус семиномы, 4 мм в наибольшем измерении, на фоне семиномы in situ. Пациенту установлен диагноз: герминогенная семиномная опухоль правого яичка pT1N0M0, S0, стадия Ia, группа благоприятного прогноза по классификации Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Consensus Classification Group, IGCCCG).

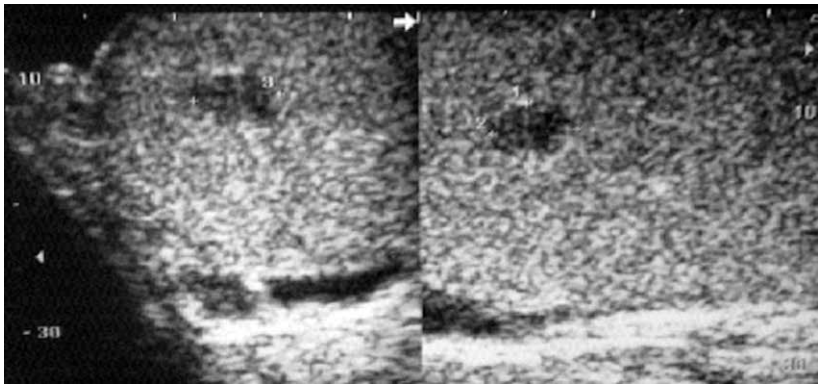


Рис. 1. *Ультразвуковое исследование мошонки: образование правого яичка размером 10 × 12 мм*
Fig. 1. *Ultrasound exam of the scrotum: lesion in the right testicle, size 10 × 12 mm*

Проведен 1 курс адъювантной химиотерапии карбоплатином AUC7. В настоящее время (при контрольном обследовании в марте 2022 г.) клинико-инструментальных данных о наличии рецидива опухоли не выявлено. При оценке фертильного статуса анализы крови на ЛГ, ФСГ, тестостерон, показатели спермограммы в пределах нормы.

У супруги пациента наступила беременность через 8 мес после проведенного лечения. В настоящее время родились 3 детей после лечения.

Важное значение имеют соблюдение онкологических принципов лечения, динамического наблюдения и соответствующий отбор пациентов. Таким образом, у тщательно отобранных пациентов и в опытных руках резекция яичка – перспективный метод сохранения функциональной ткани яичек и потенциальной фертильности.

Клинический случай 2

Пациент С., *30 лет, в июле 2018 г. обратился к урологу-андрологу по поводу бесплодия. При ультразвуковом исследовании мошонки выявлено гипоэхогенное неоднородное образование яичка размером 26 × 16 мм, с четким ровным контуром. Пациент направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.*

При КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза патологии не выявлено. Результат магнитно-резонансной томографии мошонки: правое яичко размером 45 × 33 × 35 мм (объем 27 см^3), неоднородной структуры за счет наличия в средней трети образования общим размером 25 × 30 мм, с четким неровным контуром, характеризующегося гипоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на Т2-взвешенном изображении (с гиперинтенсивными включениями в центральных отделах), изоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на Т1-взвешенном изображении, активным неоднородным накоплением контрастного препарата на постконтрастных изображениях.

Пациенту были рекомендованы оперативное лечение в объеме орхфуникулэктомии, а также консультация репродуктолога, от которых пациент отказался без объяснения причин.

В июне 2021 г. пациент повторно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с жалобами на увеличение яичка до 35 × 30 × 28 см (масса 9856 г) (рис. 2, а). При КТ отдаленных метастазов не выявлено. Уровень онкомаркеров в пределах референсных значений. Анализы на ЛГ, ФСГ, тестостерон в пределах нормы. В спермограмме – астенотератозооспермия.

Пациенту была выполнена орхфуникулэктомия (рис. 2, б). От дальнейшего лечения и наблюдения пациент отказался. По телефону сообщил об отсутствии беременности у супруги.

Химиотерапия

В литературе достаточно хорошо освещены вопросы о режимах химиотерапии и их воздействии на мужскую фертильность. M. Ghezzi и соавт. оценили влияние химиотерапии на репродуктивную функцию после орхфуникулэктомии, сравнили лечение карбоплатином в монорежиме с терапией по схеме BEP (блеомицин, этопозид, цисплатин). В группу сравнения вошли пациенты без химиотерапии, которым после хирургического лечения выполнялось динамическое наблюдение. Оценивались общие параметры сперматогенеза, анеуплоидия сперматозоидов и фрагментация ДНК. В исследовании 212 пациентов наблюдали в 12- и 24-месячный

Рис. 2. *Герминогенная опухоль правого яичка до (а) и после (б) хирургического лечения у пациента 30 лет*
Fig. 2. *Germ cell tumor of the right testicle before (a) and after (б) surgical treatment in a 30-year-old patient*

интервальный период. Через 24 мес после окончания химиотерапии по схеме BEP были отмечены увеличение частоты анеуплоидии сперматозоидов, сохранение фрагментации ДНК. При этом 1 цикл карбоплатином в монорежиме не влиял на показатели анеуплоидии и фрагментации ДНК сперматозоидов [49].

Отрицательное воздействие химиопрепаратов для лечения рака яичка на ДНК и хроматин сперматозоидов является важным фактором, поскольку повреждение отцовского генома, безусловно, может отразиться на будущем ребенке. Однако до настоящего времени вопрос об изменениях структуры ДНК сперматозоидов вследствие химиотерапевтического воздействия остается спорным. В одном исследовании выявлено увеличение повреждения ДНК, которое сохранялось через 6–24 мес после окончания комбинированного лечения [50], в другом исследовании, наоборот, не обнаружено увеличения повреждения ДНК [51].

Лучевая терапия

Отрицательное воздействие на сперматогенез происходит при очаговой дозе 0,1–1,2 Гр, необратимое повреждение гонад – при дозе 4 Гр [52]. Доза облучения <0,8 Гр может привести к олигоспермии, доза >0,8 Гр – к азооспермии. Тем не менее совершенствование технического оснащения, прицельное планирование и защита половых желез позволяют в некоторых случаях восстановить сперматогенез через 9–18 мес после лучевой терапии в очаговой дозе 1 Гр, через 30 мес при очаговой дозе до 2–3 Гр и через 5 лет при очаговой дозе до 4 Гр [53].

Стратегия сохранения фертильности мужчин с онкологическим диагнозом

Несмотря на высокие риски потери фертильности вследствие проводимого лечения, в ряде исследований число пациентов, выполнивших криоконсервацию спермы, было существенно ниже, чем можно было ожидать. Так, в исследовании L.R. Schover и соавт. 91 % респондентов согласились с необходимостью предлагать криоконсервацию спермы всем пациентам, подверженным риску бесплодия в результате лечения рака. Однако 48 % из них либо никогда не информировали об этом пациента, либо упоминали об этом лишь в 1/4 всех случаев. Ни более глубокие знания о криоконсервации спермы, ни ежегодное наблюдение за большим числом пациентов с высоким риском потери фертильности не повысили вероятность обсуждения этого вопроса. Основными препятствиями для обсуждения данного вопроса являлись нехватка времени, кажущаяся высокая стоимость и отсутствие необходимых условий [54]. Так, в исследовании с участием более 800 пациентов в возрасте 14–30 лет с впервые выявленными ГОЯ только 18 % мужчин выполнили криоконсервацию спермы [55]. В исследовании D.W. Sonnenburg и соавт. было проведено анкетирование 200 пациентов с ГОЯ, 139 (70 %) из них отказались от криоконсервации спермы: 18 % – вследствие желания безотлагательно начать системную терапию, 9 % – из-за стоимости, 51 % пациентов не интересовались данным вопросом, 24 (17 %) пациента указали на отсутствие информированности по этому вопросу со стороны лечащего врача [56]. Эти данные подчеркивают несоответствие между рекомендациями и числом пациентов, которые воспользовались услугами криоконсервации спермы.

Метаанализ B. Gerstl и соавт. показал, что уровень зачатия у пар после лечения ГОЯ составил 22 %, при этом более половины (52,29 %) всех пар были заинтересованы в деторождении. Воспользовались услугами ВРТ для зачатия (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI) – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или внутриматочная инсеминация) 31,8 % пар. Большинство пар имели менее 25 (19–23) % шансов зачать ребенка с партнером после лечения ГОЯ в объеме орхфуникулэктомии с химиотерапией, лучевой терапией, забрюшинной лимфаденэктомией или без них. Среди пар, которым удалось зачать ребенка, менее чем у половины (37 %) родились живые дети [57].

Однако, по данным литературы, бесплодие возникает только у 25 % пациентов после комбинированного лечения рака яичка в течение первых 2–5 лет [58]. В исследовании A. Syse и соавт. мужчины после терапии по поводу рака яичка имели на 24 % меньший шанс завести первого ребенка по сравнению с мужским населением в целом при сопоставлении по возрасту и образованию [59]. Аналогичные результаты были получены D.M. Green и соавт., в исследовании которых мужчины после терапии рака яичка имели на 44 % меньший шанс на зачатие по сравнению с кровными братьями, не получавшими лечение от злокачественного заболевания [31].

С учетом низких показателей рождаемости у пациентов после комбинированного лечения рака яичка по сравнению с мужским населением общей популяции необходимо придерживаться международных принципов и направлять пациентов к репродуктологам для обсуждения связанных с лечением рисков нарушений фертильной функции до начала специализированной терапии. Следует отметить, что у онкологических пациентов развитие бесплодия может быть связано не только со злокачественным процессом, но и с сопутствующей патологией (импотенцией, сахарным диабетом, низкой выработкой спермы, повреждением семявыводящих протоков, причинами, препятствующими доставке спермы). Данная категория пациентов подвержена наибольшему риску развития бесплодия.

Достоверным и надежным вариантом сохранения фертильности лиц мужского пола, которые способны

на донацию образца спермы, является сбор и криоконсервация спермы. Оценку полового созревания следует проводить специалисту, имеющему опыт такой оценки, но ни один клинический параметр не может точно предсказать наличие и качественный состав спермы.

Криоконсервация спермы – легкодоступный вариант сохранения мужской фертильности более чем у 95 % пациентов. Существует 2 возможных варианта криоконсервации спермы:

- криоконсервация в виалах объемом до 1–2 мл, если у пациента высокая концентрация сперматозоидов;
- криоконсервация единичных сперматозоидов на индивидуальных носителях при наличии криптозооспермии.

Для пациентов онкологического профиля важно, чтобы криоконсервированный биологический материал был разделен на несколько порций в целях удобного использования при расконсервации и обеспечения нескольких попыток ЭКО. В случае азооспермии, выявленной в день сдачи, должна существовать возможность экстренной консультации андролога с проведением TESA/TESE (testicular sperm aspiration/extraction) – процесса экстракции сперматозоидов непосредственно из ткани семенников путем чрескожной биопсии яичка. После получения биоптата возможна его криоконсервация [60].

Криоконсервация ткани яичка. Представлены работы по криоконсервации тестикулярной ткани, однако эффективность данного метода еще не изучена достаточным образом. В настоящее время данная процедура проводилась на экспериментальных моделях животных и требует дальнейших исследований [61]. Для пациентов, находящихся в предпубертатном возрасте, и в случаях, когда получение образца спермы невозможно, сохранение фертильности должно быть осуществлено с помощью забора биоптата яичка. Для пациентов пубертатного возраста, неспособных получить удовлетворительный образец спермы, должна быть рекомендована биопсия яичек с интраоперационным анализом для получения тканей, содержащих сперматозоиды. Данная манипуляция должна проводиться хирургом, эмбриологом или андрологом с использованием микроскопа и наличием опыта анализа тестикулярной ткани. В случае отсутствия сперматозоидов в образцах или получения сомнительных результатов ткань следует криоконсервировать по протоколу, используемому для пациентов препубертатного возраста.

Культивирование сперматогониальных стволовых клеток (SSC) *in vitro*. Методы культивирования *in vitro* для увеличения и очистки SSC гонад направлены на улучшение их дифференцировки в жизнеспособные сперматиды, а затем – на достижение оплодотворения с помощью ICSI. Однако остаются нерешенными вопросы наиболее оптимального метода криоконсервации тестикулярной ткани для сохранения максимальной жизнеспособности клеток и разработки эффективных методов дифференцировки человеческих SSC в сперматиды *in vitro* с последующим созреванием до зрелой стадии сперматозоида. На сегодняшний день данные методы являются экспериментальными и не получили широкого распространения [62].

Лиофилизация спермы позволяет хранить материал без использования жидкого азота в течение длительного времени. Метод основан на высушивании сперматозоидов под давлением. Основными проблемами являются сохранность ДНК сперматозоидов и отсутствие подвижности после лиофилизации, что создает сложности отбора таких сперматозоидов при ICSI. Кроме того, исследования возможностей лиофилизации спермы человека еще проводятся [63, 64].

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI) представляет собой отбор наилучшего по морфологии сперматозоида с последующей его механической инъекцией в ооцит. Данный метод применяется при тяжелой патоспермии, нарушениях подвижности и сниженной морфологии сперматозоидов.

Intracytoplasmic Morphologically-selected Sperm Injection (IMSI) – метод отбора сперматозоида, у которого отсутствует вакуоль в области ядра головки. Эффективность метода по увеличению процента беременности не доказана.

Physiological IntraCytoplasmic Sperm Injection (PICSI) – метод, основанный на том, что сперматозоиды со зрелой ДНК связываются с гиалуроновой кислотой, которая участвует в связывании сперматозоидов с клетками кумулуса. Гиалуроновая кислота наносится на дно чашки, где сперматозоиды со зрелой ДНК связываются в области нанесения, а сперматозоиды с незрелой ДНК двигаются беспорядочно и связывания не происходит. Далее эмбриолог осуществляет отбор сперматозоидов, связавшихся с подложкой, и проводит ICSI.

На сегодняшний день количество данных о результатах применения ВРТ у пациентов онкологического профиля ограниченно для достоверных выводов. Однако существующие технологии и возможный потенциал требуют проведения дальнейших исследований в этой области, а также их полноценного внедрения для сохранения мужской фертильности.

Методы сохранения фертильности с точки зрения религии

Религиозные взгляды и исходящие из них нравственно-этические нормы являются цивилизационной детерминантой не только для христианского мира, но также и для народов, исповедующих ислам, буддизм, иудаизм или иные, имеющие локальное распространение

религиозные направления. Следует отметить, что именно нравственно-этические нормы, закрепленные в религиозном мировоззрении, испытывают наибольшее давление со стороны постоянно нарастающего потока изменений во всех сферах жизни, обусловленного научно-техническим прогрессом, в том числе ВРТ.

В Русской Православной Церкви (РПЦ) разделяют понятия «искусственное оплодотворение» и «экстракорпоральное оплодотворение». Первое из них подразумевает искусственное введение в матку женщины половых клеток мужа, что не нарушает целостности брачного союза, второе – внетелесное оплодотворение, заготовление, консервацию и намеренное разрушение «избыточных» эмбрионов, что в целом недопустимо. Однако, по мнению священника А. Кнутова и протоиерея И. Аксенова, при данной трактовке отсутствует достаточная степень ясности и четкости, которая требуется для раскрытия вопросов в отношении человеческой жизни. Существует серьезная терминологическая ошибка: искусственное оплодотворение – это наименование явления, отличного от естественного зачатия, а ЭКО – конкретный метод искусственного оплодотворения. РПЦ соотносит искусственное оплодотворение и ЭКО как общее и частное, что создает значительные трудности при пастырском наставлении [65]. С точки зрения С.Л. Болховитиной, искусственное оплодотворение не должно являться противопоказанием и трудностью морального порядка для супружеской пары, поскольку речь идет об оказании врачебной вспомогательной помощи в акте деторождения [66]. Кроме этого, РПЦ не дает четкого ответа на вопрос, является ли нравственно допустимым формирование *in vitro* ограниченного числа эмбрионов с последующей пересадкой всех в полость матки, принимая во внимание, что многоплодная беременность нежелательна, расценивается как осложнение и сопряжена с повышенными перинатальными рисками для матери и ребенка. В ряде работ предполагается, что человек несет нравственную ответственность не только за «избыточные» эмбрионы, но и за пересаженные в матку эмбрионы, если беременность не возникнет и они погибнут. Пересадка эмбрионов в матку представляет собой эксперимент, ценой которого является человеческая жизнь [67]. Однако такая точка зрения не учитывает, что не менее 70 % эмбрионов в условиях естественного зачатия не могут имплантироваться и погибают или происходит нарушение процессов эмбрионального развития. Кроме того, использование донорского материала нарушает целостность личности и исключительность брачных отношений, допуская наличие в них третьей стороны. На основании всего перечисленного использование ЭКО с христианской точки зрения является грехом [68].

Вторая по распространенности религия – ислам. Очевидно, что от отношения ислама к достижениям биомедицинских технологий, в частности к ВРТ, будет зависеть степень их внедрения в медицинскую практику и распространенности по всему миру. Наиболее полный и развернутый ответ исламского вероисповедания на вопросы, связанные с ВРТ, представлен в фикхе по вопросам биоэтики. Также существуют фетва об искусственном оплодотворении шейха Мухаммада Салих-аль-Мунаджида и целый ряд статей мусульманских авторов по вопросам биоэтики. Особенности исламского взгляда на ВРТ определяются прежде всего присущей ему точкой зрения об одушевлении плода в организме матери на 40-й день. В случаях, когда по причине того или иного заболевания естественное оплодотворение невозможно и было предпринято лечение, которое не помогло, ислам не препятствует проведению оплодотворения вне организма женщины. Однако к ЭКО не прибегают до тех пор, пока не был испробован и не удался естественный путь. При этом, согласно вердикту исламских богословов-законоведов, чтобы проведение такой процедуры было разрешено, «оплодотворение в пробирке» должно происходить сперматозоидом мужа яйцеклетки жены, а оплодотворенная яйцеклетка затем должна быть помещена в матку жены. Запрещается подсаживать яйцеклетку в матку другой женщины, т. е. суррогатной матери. Также запрещается проводить оплодотворение сперматозоидом мужа яйцеклетки другой женщины, не жены, даже если после этого яйцеклетка будет помещена в матку жены. Запрещается также оплодотворять яйцеклетку жены сперматозоидом другого мужчины, не мужа, даже если затем яйцеклетка будет помещена в матку жены. Три перечисленные формы оплодотворения запрещены по закону шариата, так как они ведут к смешению и потере родства, это запрещено в исламе [69].

Искусственное оплодотворение не противоречит буддийскому учению. Буддисты считают, что сознание не производится мозгом, оно существует всегда и само по себе. Когда яйцеклетка оплодотворяется сперматозоидом, в этот момент сознание соединяется, связывается с будущим телом, и уже тогда появляется живое человеческое существо. Поэтому нельзя бездумно относиться к гибели оплодотворенных эмбрионов, нужно всеми средствами стремиться, чтобы все они выживали. Учение о карме мотивирует буддистов действовать так, чтобы приносить счастье, радость, свободу и защиту существам, любить и сочувствовать им и не совершать действий, приносящих страдание. Рождение и воспитание ребенка считаются одними из буддийских добродетелей. Если по состоянию здоровья нет возможности иметь детей естественным путем, можно усыновить ребенка, от которого отказались родители, и вернуть ему счастье в семье. Кроме этого, человек может воспользоваться всеми достижениями современной медицины для зачатия и вынашивания плода.

Все пути возможны, и буддизм положительно относится к научным и технологическим открытиям, если они уменьшают физические и психические страдания существ и увеличивают количество их счастья. Социальные стереотипы не так важны, как индивидуальное счастье человека. Буддизм не налагает никаких жестких условий, ограничений и правил для проведения ЭКО [65].

Когда появились первые возможности искусственного оплодотворения, возник вопрос, разрешает ли это иудаизм. С точки зрения религиозных авторитетов в иудаизме, если супруги по объективным причинам медицинского или физиологического характера не могут зачать и родить детей обычным путем, они вправе прибегнуть к искусственному оплодотворению, в том числе с помощью ЭКО. Вопрос об использовании методов ЭКО для зачатия ребенка супружеской парой правоверных иудеев в каждом случае решается индивидуально, однако обычно религиозные авторитеты одобрительно относятся к такому решению, поскольку иудаизм разрешает использовать все существующие способы, чтобы продолжить свой род, нет ограничения ни на донорство спермы, ни на суррогатное материнство. Помимо этого, абсолютными доводами в пользу проведения программы ЭКО в иудаизме считаются необходимость помощи в выполнении заповеди «плодитесь и размножайтесь», обязанность совершать добрые поступки, облегчать страдания бесплодных пар, спасать целостность семьи [21]. Тем не менее в данной области существует ряд проблем: сомнения в установлении отцовства ребенка, родившегося в результате процедур ВРТ; сомнения в материнстве в случае программ ЭКО с донорскими яйцеклетками; сомнения в ответственности медицинского персонала, который может подменить или перепутать семя; оплодотворение донорской спермой может оказаться эквивалентным измене, если будущая мать замужем; если женщина не состоит в браке, такие процедуры приводят к проблеме разрушения понятия традиционной религиозной семьи. Проведение программ ЭКО с использованием биологического материала супружеской пары разрешается практически всеми религиозными авторитетами в иудаизме [70]. При этом часть вопросов между ВРТ и религией остаются дискутабельными.

Практикующим врачам необходимо знать о религиозных страхах и сомнениях пациентов, исповедующих и практикующих ту или иную религию, в отношении методов ВРТ. Также пациентам, которые нуждаются в сохранении фертильности, при наличии беспокойства целесообразно обратиться к религиозному консультированию перед лечением.

При анализе этих норм становится очевидным, что их реализация способствует сохранению и укреплению как духовного, так и физического благосостояния человека, что является одной из высших ценностей в Конституции Российской Федерации, статья 28 которой гласит: «Каждому гарантируется свобода совести, свобода вероисповедания, включая право исповедовать индивидуально или совместно с другими любую религию или не исповедовать никакой, свободно выбирать, иметь и распространять религиозные и иные убеждения и действовать в соответствии с ними». Эта норма позволяет исповедовать религию с соблюдением всех канонов (не противоречащих законам Российской Федерации).

С 12.04.2020 вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 12.04.2020), где в пункте 1 статьи 27 говорится, что граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья [18]. «Здоровье человека является высшим неотчуждаемым благом, без которого утрачивают свое значение многие другие блага и ценности, а следовательно, его сохранение и укрепление играют основополагающую роль как в жизни каждого человека, так и в жизни общества и государства...» [24]. При этом возможность репродуктивной реализации зачастую лежит в основе духовного, социального и психологического комфорта.

Заключение

Мужское бесплодие – сложный и гетерогенный процесс, точная этиология которого в половине случаев не поддается объяснению. Тем не менее существуют прямые корреляционные связи бесплодия с повышенным риском развития злокачественных новообразований у мужчин. Однако многие современные эпидемиологические исследования мужского бесплодия и его потенциальные риски осложнены низким уровнем отчетности проведенных исследований. Мужской фактор бесплодия должен стать важным показателем качества здоровья, выходящего за рамки способности зачать ребенка. При этом понимание правовых и религиозных аспектов поможет создать благоприятные юридические, социально-биологические и общечеловеческие принципы для реализации репродуктивной функции при всем многообразии возможностей. Поэтому, несмотря на дальнейшее развитие новых методов сохранения фертильности в будущем, в настоящее время необходимо добиться максимальной интеграции репродуктивных технологий в рутинную практику онкологов в целях повышения качества жизни онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Закон СССР от 19.12.1969 № 4589-7 «Об утверждении основ законодательства Союза ССР и союзных республик о здравоохранении» (Ведомости Верховного Совета СССР, 1969, № 52, ст. 466).
USSR Law from 19.12.1969 No. 4589-7 "On establishment of the healthcare legal basis in the Union of SSR and union republics" (Gazette of the Supreme Union of the USSR, 1969, No. 52, p. 466) (In Russ.).
2. Winters B.R., Walsh T.J. The epidemiology of male infertility. Urol Clin North Am 2014;41(1):195–204. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.08.006
3. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T. et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med 2012;9(12):e1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
4. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 31.07.2020 No. 803n "On the use of assisted reproductive technologies, contraindications for their use". (In Russ.).
6. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med 2016;14:1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
7. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline Part I. J Urol 2021;205(1):36–43. DOI: 10.1097/JU.0000000000001521
8. Biyani C.S., Cartledge J., Janetschek G. Varicocele. BMJ Clin Evid 2009;2009:1806.
9. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G., Zini A. Epidemiology of varicocele. Asian J Androl 2016;18(2):179–81. DOI: 10.4103/1008-682X.172640
10. Elmer DeWitt M., Greene D.J., Gill B. et al. Isolated right varicocele and incidence of associated cancer. Urology 2018;117:82–5. DOI: 10.1016/j.urology.2018.03.047
11. Wang J., Xia S.J., Liu Z.H. et al. Inguinal and subinguinal microvaricocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. Asian J Androl 2015;17(1):74–80. DOI: 10.4103/1008-682X.136443
12. Venn A., Healy D., McLachlan R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(2):343–67. DOI: 10.1016/s1521-6934(02)00128-1
13. Serrano T., Chevrier C., Multigner L. et al. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. Hum Reprod 2013;28(7):1974–86. DOI: 10.1093/humrep/det111
14. Lee P.A., Coughlin M.T. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. Horm Res 2001;55(1):28–32. DOI: 10.1159/000049960
15. Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjold A. et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356(18):1835–41. DOI: 10.1056/NEJMoa067588
16. Hack W.W., Sijstermans K., van der Voort-Doedens L.M. Correction of cryptorchidism and testicular cancer. N Engl J Med 2007;357(8):825–7.
17. Cortes D., Thorup J., Lindenberg S., Visfeldt J. Infertility despite surgery for cryptorchidism in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating hormone and identified at orchidopexy. BJU Int 2003;91(7):670–4. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04177.x
18. Ferguson L., Agoulnik A.I. Testicular cancer and cryptorchidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2013;4:32. DOI: 10.3389/fendo.2013.00032
19. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. Physiol Rev 2016;96(1):55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015
20. Raman J.D., Nobert C.F., Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J Urol 2005;174(5):1819–22; discussion 1822. DOI: 10.1097/01.ju.0000177491.98461.aa
21. Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G. et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ 2000;321(7264):789–92. DOI: 10.1136/bmj.321.7264.789
22. Walsh T.J., Croughan M.S., Schembri M. et al. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. Arch Intern Med 2009;169(4):351–6. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.562
23. Hanson H.A., Anderson R.E., Aston K.I. et al. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. Fertil Steril 2016;105(2):322–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.027
24. Richiardi L., Akre O., Montgomery S.M. et al. Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96(2):145–7. DOI: 10.1093/jnci/djh012
25. Shanmugalingam T., Soultati A., Chowdhury S. et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol 2013;5:417–27. DOI: 10.2147/CLEP.S34430
26. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
27. Gillessen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting outcomes in men with metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. J Clin Oncol 2021;39(14):1563–74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
28. Beyer J., Collette L., Sauvé N. et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-update consortium. J Clin Oncol 2021;39(14):1553–62. DOI: 10.1200/JCO.20.03292
29. Vassilakopoulou M., Boostandoost E., Papaxoinis G. et al. Anticancer treatment and fertility: effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. Crit Rev Oncol Hematol 2016;97:328–34. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.002
30. Demark-Wahnefried W., Aziz N.M., Rowland J.H., Pinto B.M. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. J Clin Oncol 2005;23(24):5814–30. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.230
31. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2010;28(2):332–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9037
32. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update 2001;7(6):535–43. DOI: 10.1093/humupd/7.6.535
33. Reinmuth S., Hohmann C., Rendtorff R. et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2013;139(12):2071–8. DOI: 10.1007/s00432-013-1527-9

34. Dohle G.R. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. Int J Urol 2010;17(4):327–31. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02484.x
35. Buske D., Sender A., Richter D. et al. Patient-physician communication and knowledge regarding fertility issues from German oncologists' perspective – a quantitative survey. J Cancer Educ 2016;31(1):115–22. DOI: 10.1007/s13187-015-0841-0
36. Armuand G.M., Rodriguez-Wallberg K.A., Wettergren L. et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. J Clin Oncol 2012;30(17):2147–53. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.6470
37. Balthazar U., Deal A.M., Fritz M.A. et al. The current fertility preservation consultation model: are we adequately informing cancer patients of their options? Hum Reprod 2012;27(8):2413–9. DOI: 10.1093/humrep/des188
38. Logan S., Perz J., Ussher J. et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: a systematic review. Psychooncology 2018;27(3):748–56. DOI: 10.1002/pon.4518
39. Logan S., Perz J., Ussher J.M. et al. Systematic review of fertility–related psychological distress in cancer patients: informing on an improved model of care. Psychooncology 2019;28(1):22–30. DOI: 10.1002/pon.4927
40. Krouwel E.M., Birkhoff E.M.L., Nicolai M.P.J. et al. An educational need regarding treatment-related infertility and fertility preservation: a national survey among members of the Dutch society for medical oncologists. J Canc Educ 2021;38(1):106–14. DOI: 10.1007/s13187-021-02084-1
41. Krouwel E.M., Albers L.F., Nicolai M.P.J. et al. Discussing sexual health in the medical oncologist's practice: exploring current practice and challenges. J Cancer Educ 2020;35(6):1072–88. DOI: 10.1007/s13187-019-01559-6
42. Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker, version 1.0. National guideline IKNL. NVOG, 2016.
43. Peccatori F.A., Azim H.A.Jr, Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi160–70. DOI: 10.1093/annonc/mdt199
44. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(19):2500–10. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678
45. Gilligan T., Lin D.W., Aggarwal R. et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(12):1529–54. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0058
46. Haas G.P., Shumaker B.P., Cerny J.C. The high incidence of benign testicular tumors. J Urol 1986;136(6):1219–20. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)45288-8
47. Bieniek J.M., Juvet T., Margolis M. et al. Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. J Urol 2018;199(2):481–6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.004
48. Rocher L., Ramchandani P., Belfield J. et al. Incidentally detected non-palpable testicular tumours in adults at scrotal ultrasound: impact of radiological findings on management Radiologic review and recommendations of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol 2016;26(7):2268–78. DOI: 10.1007/s00330-015-4059-7
49. Ghezzi M., Berretta M., Bottacin A. et al. Impact of BEP or carboplatin chemotherapy on testicular function and sperm nucleus of subjects with testicular germ cell tumor. Front Pharmacol 2016;7:122. DOI: 10.3389/fphar.2016.00122
50. O'Flaherty C., Hales B.F., Chan P., Robaire B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. Fertil Steril 2010;94(4):1374–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.068
51. Smit M., van Casteren N.J., Wildhagen M.F. et al. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. Hum Reprod 2010;25(8):1877–83. DOI: 10.1093/humrep/deq104
52. Stahl O., Eberhard J., Jepson K. et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. Hum Reprod 2006;21(12):3199–205. DOI: 10.1093/humrep/del292
53. Okada K., Fujisawa M. Recovery of spermatogenesis following cancer treatment with cytotoxic chemotherapy and radiotherapy. World J Mens Health 2019;37(2):166–74. DOI: 10.5534/wjmh.180043
54. Schover L.R., Brey K., Lichtin A. et al. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. J Clin Oncol 2002;20(7):1890–7. DOI: 10.1200/JCO.2002.07.174
55. Neal M.S., Nagel K., Duckworth J. et al. Effectiveness of sperm banking in adolescents and young adults with cancer: a regional experience. Cancer 2007;110(5):1125–9. DOI: 10.1002/cncr.22889
56. Sonnenburg D.W., Brames M.J., Case-Eads S., Einhorn L.H. Utilization of sperm banking and barriers to its use in testicular cancer patients. Support Care Cancer 2015;23(9):2763–8. DOI: 10.1007/s00520-015-2641-9
57. Gerstl B., Bertoldo M.J., Sullivan E. et al. Fatherhood following treatment for testicular cancer: a systematic review and meta-analyses. J Adolesc Young Adult Oncol 2020;9(3):341–53. DOI: 10.1089/jayao.2019.0164
58. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monogr 2005;(34):12–7. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi003
59. Syse A., Kravdal O., Tretli S. Parenthood after cancer – a population-based study. Psychooncology 2007;16(10):920–7. DOI: 10.1002/pon.1154
60. Bernie A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2015;104(5):1099–103.e1–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136
61. Hermann B.P., Sukhwani M., Lin C.C. et al. Characterization, cryopreservation, and ablation of spermatogonial stem cells in adult rhesus macaques. Stem Cells 2007;25(9):2330–8. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0143
62. Kawamura N., Sahara K. *In vitro* cultivation of spermatocysts to matured sperm in the silkworm Bombyx mori. Dev Growth Differ 2002;44(4):273–80. DOI: 10.1046/j.1440-169x.2002.00641.x
63. Keskintepe L., Eroglu A. Freeze-drying of mammalian sperm. Methods Mol Biol 2015;1257 489–97. DOI: 10.1007/978-1-4939-2193-5_25
64. Olaciregui M., Gil L. Freeze-dried spermatozoa: a future tool? Reprod Domest Anim 2017;52(Suppl 2):248–54. DOI: 10.1111/rda.12838
65. Аксенов Игорь, протоиерей. Прогресс и современное человеческое достоинство. Этические вопросы современных вспомогательных репродуктивных технологий. Православие и проблемы биоэтики. Сборник работ. М., 2017.
Aksenov Igor, protoiereus. Progress and modern human dignity. Ethical problems of modern assisted reproductive technologies. Orthodoxy and bioethical problems. Collection. Moscow, 2017. (In Russ.).
66. Болховитинова С.Л. Этические проблемы новых репродуктивных технологий. Биоэтика сегодня 2004;(1).
Bolkhovitinova S.L. Ethical problems of new reproductive technologies. Bioetika segodnya = Bioethics Today 2004;(1). (In Russ.).
67. Мамедов В., Мамедов Р., Мустафаева А. Религиозные учения и морально-правовые критерии биоэтики. НИИ по правам человека Национальной Академии наук Азербайджана, 2011.
Mamedov V., Mamedov R., Mustafaeva A. Religious teachings and moral and legal bioethical criteria. Research Institute for Human rights of the Azerbaijan National Academy of Sciences, 2011. (In Russ.).
68. Киященко Л.П., Бронфман С.А., Майленова Ф.Г. Status Praesens: проблема духовного, религиозного и этического в биомедицинских технологиях помощи пациентам с бесплодием. Вестник Русской христианской гуманитарной академии 2018;19(4):145–57. DOI: 10.25991/VRHGA.2018.19.3.027

Kiyashchenko L.P., Bronfman S.A., Mailenova F.G. Status Praesens: the spiritual, religious and ethical aspects of biomedical technologies in support of patients with infertility. Vestnik Russkoy khristianskoy gumanitarnoy akademii = Bulletin of the Russian Christian Academy for the Humanities 2018;19(4):145–57. (In Russ.). DOI: 10.25991/VRHGA.2018.19.3.027

69. Шейх Абд аль-Маджид аз-Зиндани, Шейх Мустафа Ахмад, Кейт Мур. Стадии развития человеческого эмбриона (по Корану и Сунне).
Sheikh Abdul al-Majeed Zindani, Sheikh Mustafa Ahmed, Keith Moore. Stages of human embryo development (per Quran and Sunnah). (In Russ.).

70. Зорина И.М. Биоэтические и юридические проблемы вспомогательных репродуктивных технологий. Национальное здоровье 2017;(1–2):74–86.
Zorina I.M., Bioethical and legal problems of assisted reproductive technologies. Natsionalnoe zdorovie = National Health 2017;(1–2): 74–86. (In Russ.).

Вклад авторов
Э.М. Мамижев: патентный поиск литературы, разработка концепции исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Т.Х. Кемрюгов, Б.И. Асланов, Д.В. Некрасов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
О.В. Лавринович: анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
Д.И. Румянцева: патентный поиск литературы;
А.К. Носов: разработка концепции и дизайна исследования.
Authors' contributions
E.M. Mamizhev: patent literature search, developing the research concept, analysis of the obtained data, article writing;
T.Kh. Kemryugov, B.I. Aslanov, D.V. Nekrasov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
O.V. Lavrinovich: analysis and interpretation of research results for literature review;
D.I. Rumyantseva: patent literature search;
A.K. Nosov: developing the research concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors
Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: https://orcid.org/0000-0001-6883-777X
Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: https://orcid.org/0000-0002-8067-9150
А.К. Носов / A.K. Nosov: https://orcid.org/0000-0003-3850-7109

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. 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: 27.03.2022. **Принята к публикации:** 23.02.2023.
Article submitted: 27.03.2022. **Accepted for publication:** 23.02.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-129-132

Гигантская опухоль яичка в Юго-Восточной Азии: клинический случай

I. Aizat Sabri[1], M.R. Yusof[1], F.Y. Lee[1], O. Fahmy[1], C.K.S. Lee[1], M.G. Khairul Asri[1], N. Muhammad Nasrulazam[2], V.K. Vikinesan[2], Y. Liyana Zayani[2], M. Yusuf[2], Y. Rashide[2], A. Othman[3]

[1]Department of Urology, Hospital Pengajar Universiti Pengajar, Universiti Putra Malaysia, Malaysia;
[2]General Surgery Dept, Hospital Sultan Abdul Halim, Sungai Petani, Kedah, Malaysia;
[3]Pathology Department, Hospital Sultan Abdul Halim, Sungai Petani, Kedah, Malaysia

Контакты: Aizat Sabri Ilias *draizatsabri@gmail.com*

В статье представлен клинический случай гигантской опухоли яичка, впервые описанный в Малайзии и, по нашему мнению, во всем регионе Юго-Восточной Азии. Мужчина 21 года обратился с жалобами на безболезненное увеличение мошонки. После первичного осмотра и диагностических исследований, по данным компьютерной томографии было выявлено наличие забрюшиннной лимфаденопатии (множественных лимфатических узлов в парааортальной области), пациенту в срочном порядке была проведена операция правосторонней радикальной орхифуникулэктомии с высоким лигированием через паховый доступ. Пациент поздно обратился за медицинской помощью в связи с этическими проблемами и страхом перед лечением.

Ключевые слова: гигантская опухоль яичка, орхифуникулэктомия, смешанные герминогенные опухоли

Для цитирования: Aizat Sabri I., Yusof M.R., Lee F.Y. и др. Гигантская опухоль яичка в Юго-Восточной Азии: клинический случай. Онкоурология 2023;19(1):129–32. (На англ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-129-132

Largest testicular tumour in South-East Asia: a case report

I. Aizat Sabri[1], M.R. Yusof[1], F.Y. Lee[1], O. Fahmy[1], C.K.S. Lee[1], M.G. Khairul Asri[1], N. Muhammad Nasrulazam[2], V.K. Vikinesan[2], Y. Liyana Zayani[2], M. Yusuf[2], Y. Rashide[2], A. Othman[3]

[1]Department of Urology, Hospital Pengajar Universiti Pengajar, Universiti Putra Malaysia, Malaysia;
[2]General Surgery Dept, Hospital Sultan Abdul Halim, Sungai Petani, Kedah, Malaysia;
[3]Pathology Department, Hospital Sultan Abdul Halim, Sungai Petani, Kedah, Malaysia

Contacts: Aizat Sabri Ilias *draizatsabri@gmail.com*

We present the largest testicular tumour that first ever reported in Malaysia and we believed first reported in Southeast Asia. A 21 years old Malay gentleman presented to us with painless large scrotal swelling. After the initial workup and investigations were done and followed by a CT scan which yield a multiple para-aortic lymph nodes, the patient was scheduled listed in the earliest list for high ligation right orchidectomy with an inguinal approach. The patient seeks treatment at that point because he can't bear the embarrassment and fear of the treatment.

Keywords: largest, testicular tumour, orchidectomy, mixed germ cell

For citation: Aizat Sabri I., Yusof M.R., Lee. F.Y. et al. Largest testicular tumour in South-East Asia: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):129–32. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-129-132

Case report

A 21-year-old Malay gentleman with a chronic history of painless scrotal swelling for the past 1 year, claimed the tumor progressively increased in size, and recently presented with 2 weeks history of scrotal pain. The pain was described as dragging in nature. He never sought any medical attention before this presentation. There was no preceding history of trauma, constitutional symptoms, and any other past medical history. He was able to disguise the size of tumor by wearing loose pants eventually.

Upon initial clinical assessment, there was right testicular swelling measuring 20 × 10 cm. The upper pole was noted to be hard in consistency whereas the lower pole is cystic and firm. The left testis was about 1.5 cm. It was nontender bilaterally and had no discoloration. The scrotal skin was intact and not involved.

Baseline blood investigations were sent along with Beta HCG, LDH, and AFP. The patient's Alpha Feto-Protein was 969 IU/mL, a high Beta HCG of 21.4 mIU/mL,

Fig. 1. *Huge right testicular tumour has been removed completely*

Fig. 2. *The tumour weighted for 2140 gram*

and LDH of 1176 U/L. Other blood parameters are normal. Further assessment was done using ultrasonography of the scrotum which revealed a large mixed echogenicity mass occupying the scrotum measuring 9.7 × 8.9 × 11.4 cm (AP × W × CC). There was also regional adenopathy as evidenced by the presence of multiple enlarged lymph nodes over the para-aortic region, the largest measuring 3.0 × 2.4 cm (AP × W).

We proceeded with radical right orchidectomy via the inguinal-scrotal approach. Spermatic cord was identified and high ligation was performed. The skin was incised down to the base of the scrotum where the dissection was performed. No skin has been removed intraoperatively they were intact. Post dissection, we found a huge right testicular tumor measuring 30 × 15 cm weighed 2.14 kg (Fig. 1, 2). The tumor adhered to the surrounding area, not breeching to the skin, and was able to release.

The tumour histological evaluation showed a mixed germ cell tumour comprising embryonal carcinoma (60 %) and yolk sac tumour (40 %). The tumour extends into the epididymis and spermatic cord. The margin is negative. Lymphatic invasion is evident. Pathological staging grading revealed pT3 pN0 pM0 S1 (Fig. 3–5).

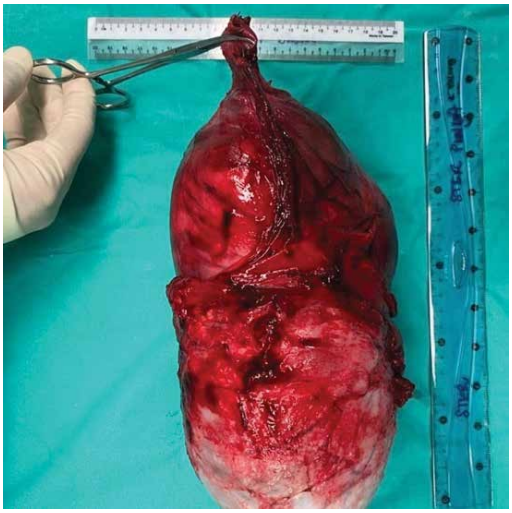


Fig. 3. *Cord structure with tumour*

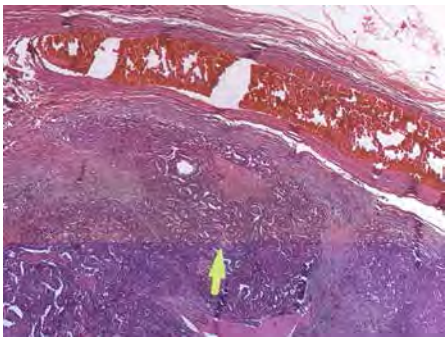


Fig. 4. *At 40× magnification, showing the yolk sac component of the mixed germ cell tumor. The tumor abuts the tunica vaginalis above it*

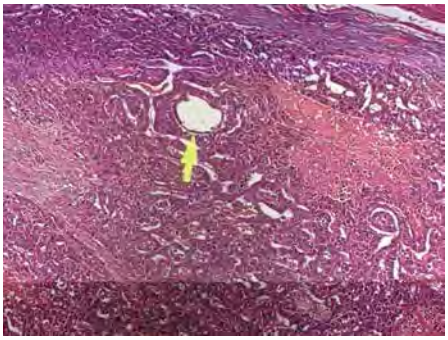


Fig. 5. *At 100× magnification, an embryonal carcinoma component of the tumor is represented by gland formation, as highlighted by green arrow*

Discussion

Testicular cancer is one of the commonest cancers in men ranging from 15–35 years of age [1]. However, a giant testicular tumour is a rare presentation of testicular cancer. In Malaysia only a handful of cases giant testicular tumour were reported in the literature, with our case was the largest reported nationally [1]. The mixed GCT is the second most common testicular tumour after seminoma and accounts for 30–40 % of all testicular tumours [2]. To our knowledge, we believe that this case is probably the largest testicular tumours reported in South East Asia and one of the largest mixed GCT globally with its size appears third only to tumours reported by S.R. Jackson et al. in 2020 and T. Kin et al. in 1999 based from HPE report [2–4]. In our case, the late presentation can be attributed to a lack of healthcare awareness, social stigma, and the patient's inactive sexual lifestyle.

In this case, the LDH value is 1176 U/L reflecting a high tumour burden due to its large size. Serum AFP level is 969 ng/mL which was raised likely due to yolk – sac tumour component which comprises of 40 % of the tumour. The remaining 60 % of the embryonal carcinoma component contributing the bulk of the tumour indicates a guarded prognosis for this case. A study done by N. Atsü et al. in 2003 concluded that the presence of embryonal carcinoma component is the only significant risk factor of disease relapse [5]. Meanwhile, Dunphy et al. in 1988 reported those with a predominant embryonal carcinoma component have higher risk of developing metastasis following orchidectomy. Hence, it is imperative for close surveillance of this patient during post – operative period to detect early recurrence or metastasis.

CT TAP done during pre-operative shows both mediastinal, aortocaval and para-aortic lymph node metastasis infiltrating inferior vena cava resulting thrombosis up to bilateral common iliac vein. Thus, he was started on anticoagulant and warranted early chemotherapy to reduce the risk of worsening thrombosis and nodal metastasis. This patient also may benefit from IVC filter insertion later to avoid pulmonary embolism.

Radical inguinal orchidectomy via the inguinal approach is the treatment of choice for this case to avoid scrotal skin breach. M. Al-Assiri et al. [6] and E.J. Jihad et al. [7] already described this method of approach. An inguinal incision is made and extended medially to 2 cm above the pubic symphysis to locate the spermatic cord structure and for better accessibility during tumour release and removal. Lymphatic and pedicle were controlled at first before manipulation is done to dissect the tumour away from the overlying fascia. High ligation and removal of the right spermatic cord structure were done and cautious tumour release was done to avoid the base of penis involvement due to the huge size of the tumour during the operation. Noted the tumour has huge mixed cystic and solid component hence needed cautious release of the capsule to avoid rupture leading to the seedling of tumour cells onto the scrotal skin. A portion of the inferior scrotal skin is adhered to the tumour however still able to be released without scrotal skin involvement. 12 mm size drain was inserted intra-operatively after tumour removal to aid post-operative drainage of reactive fluid to avoid massive collection which may lead to infection and persistent post-operative pain later.

However, retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) was not done in the same setting. The role of RPLND is controversial in this patient due to the nature of nodal metastasis involving part of IVC hence resulting higher risk of aforementioned vessel injury during operation.

Both cases of giant testicular tumour reported by S.R. Jackson et al. and A. Reekhaye et al. opted for inguino-scrotal approach whereby in both cases, the tumour is excised en-bloc with the densely adhered scrotal skin [2, 4]. There are few reviews of literature regarding giant testicular tumour whereby in most of the cases reported patient underwent a few cycles of chemotherapy for tumour debulking before proceeding with surgical removal [8]. Nevertheless, upfront surgery should always be considered as the primary mode of management unless the clinical condition warranted immediate chemotherapy first [6, 7]. To the best of our knowledge, we believe that this is the only reported case of upfront surgery of a giant testicular tumour successfully resected with a clean margin via an inguinoscrotal approach without scrotal skin involvement, especially in a district setting.

Conclusion

Currently, there is an increase in public awareness of these quite uncommon conditions particularly in the younger generation aged ranging from 20–35 years. The earlier detection could make the prognosis better and improve the patient's oncological outcome.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chew T.C., Tan H.L., Othman R.S.R. et al. Case report: challenges, treatment, prognosis and outcome of a patient with partially treated seminomatous testicular carcinoma. Ann Med Surg 2021;72:103112. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103112
2. Jackson S.R., Koestenbauer J., Samra S., Indrajit B. Giant testicular tumour with major choriocarcinoma component. Urol Case Rep 2020;32:101234. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101234
3. Kin T., Kitsukawa S., Shishido T. Two cases of giant testicular tumor with widespread extension to the spermatic cord: usefulness of upfront chemotherapy. Hinyokika Kiyo 1999;45(3):191–4.
4. Reekhaye A., Harris A., Nagarajan S., Chadwick D. A giant testicular mixed germ cell tumour. Ann R Coll Surg Engl 2016;98(8):e171–2. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0219
5. Atsü N., Eskicorapci S., Üner A.Y.Ş.E.G.Ü.L. et al. A novel surveillance protocol for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumours. BJU Int 2003;92(1):32–5. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04270.x
6. Al-Assiri M., Kevin Z., Binsaleh S., Chan P.T.K. Surgical approach of giant testicular cancer. Case report and literature review. Can J Urol 2005;12(1):2557–9.
7. Jihad E.J., Mounir L., Mouad S. et al. Primary debulking surgery for a huge abdominal mass revealing a seminoma on a cryptorchid testicle. WebmedCentral UROL 2014:WMC004661.
8. Hara C., Murakami Y., Tanoue K. et al. Giant testicular tumor-the usefulness of upfront chemotherapy: a case report. Nishinihon J Urol 2017;79(11):516–21.

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 26.01.2023. **Принята к публикации:** 14.04.2023.
Article submitted: 26.01.2023. **Accepted for publication:** 14.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-133-140

Возможность модификации функциональной активности нейтрофилов периферической крови в процессе химиолучевого лечения у больных аноректальным раком

Е.В. Слепов[1], Р.А. Зуков[1, 2], М.С. Сербаева[1, 2], А.М. Карапетян[1], О.В. Кашаева[3], А.Ю. Павленко[4], Ю.В. Козина[1]

[1]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;
[2]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
[4]Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз» в г. Москве; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2

Контакты: Руслан Александрович Зуков *zukov_rus@mail.ru*

Введение. Ионизирующее излучение – эффективный метод противоопухолевого лечения, однако оно оказывает серьезное отрицательное влияние на систему иммунитета, требующее применения методов предупреждения и купирования лучевых реакций. Чувствительным этапом иммунной системы как взаимодействия с опухолевой тканью, так и ответа на радиационное поражение являются нейтрофилы.

Цель исследования – изучение функциональной активности нейтрофилов периферической крови методами хемилюминесцентного анализа у больных аноректальным раком, получавших радиотерапевтическое лечение.

Материалы и методы. В исследование включены 80 больных аноректальным раком, которые получали химиолучевое лечение методом трехмерной конформной лучевой терапии и лучевой терапии под визуальным контролем с последующим применением радиопротектора и без него. Активность нейтрофилов определяли с помощью хемилюминесцентного анализа.

Результаты. У больных аноректальным раком обнаружено ускорение выхода на максимум как спонтанной, так и индуцированной зимозаном хемилюминесценции. Индекс активации хемилюминесценции с люминолом ниже в группе пациентов с аноректальным раком, а с люцигенином – не продемонстрировал различий с группой контроля. Низкий максимальный уровень интенсивности хемилюминесценции с люминолом, как и снижение синтеза вторичных активных форм кислорода в ферментативных системах, является, вероятно, следствием регуляторных внутриклеточных ограничений. После проведенного лечения у пациентов, получающих радиопротектор, наблюдалось снижение количества показателей, имеющих статистически значимые различия с группой контроля. Нежелательных явлений, ассоциированных с терапией дезоксирибонуклеатом натрия, у больных аноректальным раком в процессе лучевого лечения и последующем периоде наблюдения не зафиксировано.

Заключение. Выявленные в процессе лечения различия показателей хемилюминесценции позволяют предположить влияние на них ионизирующего излучения у пациентов с аноректальным раком, получающих стандартную химиолучевую терапию. В процессе использования химиолучевой терапии с радиопротектором эффект препарата проявляется в опосредованном восстановлении функциональной активности клеток. Это подтверждается ускорением выхода люминолзависимой хемилюминесценции на максимальные показатели и снижением количества статистически значимых различий с группой контроля после начала применения препарата.

Ключевые слова: аноректальный рак, дезоксирибонуклеат натрия, радиотерапия, нейтрофилы, хемилюминесценция

Для цитирования: Слепов Е.В., Зуков Р.А., Сербаева М.С. и др. Возможность модификации функциональной активности нейтрофилов периферической крови в процессе химиолучевого лечения у больных аноректальным раком. Онкоурология 2023;19(1):133–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-133-140

Possibility of modification of peripheral blood neutrophils functional activity during chemoradiotherapy in patients with anorectal cancer

E.V. Slepov[1], R.A. Zukov[1, 2], M.S. Serbaeva[1, 2], A.M. Karapetyan[1], O.V. Kashaeva[3], A.Yu. Pavlenko[4], Yu.V. Kozina[1]

[1]A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;
[2]V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;
[3]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;
[4]Moscow University of Medicine Reaviz; Build. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia

Contacts: Ruslan Aleksandrovich Zukov *zukov_rus@mail.ru*

Background. Ionizing radiation is an effective antitumor therapy, but it has a serious negative effect on the immune system requiring the use of radiation reaction prevention and reduction methods. Neutrophils are a sensitive element of the immune system both in interaction with tumor tissue and in response to radiation injury.
Aim. To evaluate functional activity of peripheral blood neutrophils by chemiluminescent analysis in patients with anorectal cancer after radiotherapy.
Materials and methods. The study included 80 patients with anorectal cancer. Patients received chemo- and radiotherapy with 3D conformal radiotherapy and radiation therapy under visual control, followed by the use of radioprotector and without it. Neutrophil activity determined by chemiluminescent analysis.
Results. In patients with anorectal cancer found maximum spontaneous and induced chemiluminescence acceleration. The chemiluminescence activation index with luminol is lower in patients with anorectal cancer, and with lucigenin shows no differences with the control group. The low luminol chemiluminescence maximum intensity, as well as the decrease in the synthesis of reactive secondary oxygen species in enzymatic systems, is likely regulatory intracellular limitations consequence. After treatment, patients with radioprotector showed a decrease in the number of parameters with statistically significant differences with the control group. Undesirable phenomena associated with sodium deoxyribonucleate therapy not detected in anorectal cancer patients during radiotherapy and subsequent observation period.
Conclusion. During treatment, differences in chemiluminescence parameters suggest that ionizing radiation affects them in patients with anorectal cancer receiving standard chemoradiotherapy. Use of chemoradiotherapy with a radioprotector leads to indirect restoration of cellular functional activity. This is confirmed by luminol-dependent chemiluminescence faster reaching its maximum and a decrease in the number of significant differences from the control group after the start of the drug treatment.

Keywords: anorectal cancer, sodium deoxyribonucleate, radiotherapy, neutrophils, chemiluminescence

For citation: Slepov E.V., Zukov R.A., Serbaeva M.S. et al. Possibility of modification of peripheral blood neutrophils functional activity during chemoradiotherapy in patients with anorectal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):133–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-133-140

Введение

С момента открытия нейтрофилов Жан-Батистом Сенаком в 1749 г. эти клетки подвергались всестороннему изучению. Благодаря их исследованию был открыт фагоцитоз и антибактериальный иммунитет, кроме того за работы, описывающие физиологию нейтрофильных гранулоцитов, И.И. Мечников и П. Эрлих разделили в 1908 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Несмотря на богатую историю исследований этих клеток, до сих пор работа с ними предоставляет ученым большой материал для понимания функционирования иммунной системы [1–3].

Отмечается роль нейтрофилов и в процессах канцерогенеза. Так, инфильтрующие опухоль нейтрофилы имеют повышенную, по сравнению с нейтрофилами в обычных тканях, продолжительность жизни. Они могут выполнять проопухолевые функции – стимулировать пролиферацию опухолевых клеток или процессы ангиогенеза в опухоли, способствовать метастазированию и подавлять иммунный ответ на перерожденные клетки [4, 5]. С другой стороны, нейтрофилы обладают и противоопухолевой активностью [6, 7]. Исследование функциональной активности этих клеток может способствовать построению более полной картины взаимодействия опухоли и организма и детализировать наше представление о системном противоопухолевом иммунном ответе организма.

Одним из эффективных методов противоопухолевого лечения при различных локализациях опухолевого процесса является применение ионизирующего излучения. Помимо терапевтического эффекта такой вид лечения оказывает серьезное системное влияние

на весь организм пациента, в частности на систему иммунитета. В современной медицине большое внимание уделяется методам предупреждения и купирования лучевых реакций у пациентов при проведении радиотерапевтического лечения [8–10].

Цель исследования – изучение функциональной активности нейтрофилов периферической крови больных аноректальным раком (АРР), получавших радиотерапевтическое лечение.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 больных АРР в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст 60,3 ± 4,9 года), которые методом случайной выборки разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли больные раком прямой кишки (n = 31), получающие предоперационный курс химиолучевой терапии (ХЛТ) в конформном режиме. На I этапе методами трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) и лучевой терапии под визуальным контролем (IGRT) проводили облучение прямой кишки, параректальной клетчатки и внутритазовых лимфатических узлов до суммарной дозы 46 Гр. На II этапе проводили облучение патологического очага с отступом на клинический объем мишени (clinical target volume, CTV) 2 см до суммарной дозы 50–54 Гр. На фоне лучевой терапии назначали ежедневный прием капецитабина в дозе 825 мг/м^2 2 раза в сутки в дни выполнения лучевой терапии.

В 1-й группе пациентам с плоскоклеточным раком анального канала и нижнеампулярного отдела прямой кишки (n = 9) при выполнении радикального курса ХЛТ на I этапе методами 3D-CRT и IGRT проводили облучение патологического очага, лимфатических узлов малого таза и паховых лимфатических узлов с обеих сторон до суммарной дозы 46 Гр. На II этапе проводили локальное облучение опухоли с отступом на CTV до суммарной дозы 58–60 Гр. На фоне лучевой терапии назначали химиотерапию по схеме: митомицин 10 мг/м^2 в 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 ежедневно с 1-го по 4-й дни лучевой терапии.

Все пациенты 1-й группы получали радиопротектор дезоксирибонуклеат натрия по 5 мг внутримышечно через день, 15–20 введений. Была использована следующая схема лечения: препарат дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®, раствор 15 мг/мл, 5,0 мл) начиная с 1-го дня лучевой терапии вводили внутримышечно перед 1-м сеансом. Курсовое введение препарата продолжалось каждые 48 ч (через сутки), курс состоял из 10 инъекций (1-й курс). После первого курса терапии выполняли перерыв 72 ч. Повторные курсы проводили по аналогичной схеме: 10 внутримышечных инъекций дезоксирибонуклеата натрия в разовой дозе 5,0 мл раствора 15 мг/мл каждые 48 ч (через сутки) с интервалами между курсами 3 сут (72 ч) вплоть до окончания курсов лучевой терапии. Последний курс введения препарата мог быть неполным, в зависимости от сроков окончания лучевой терапии.

Больные АРР (n = 40, в том числе с плоскоклеточным раком 8 пациентов), пролеченные по аналогичной схеме ХЛТ без использования дезоксирибонуклеата натрия, составили 2-ю группу.

Группы были сопоставимы по демографическим и основным клинико-морфологическим характеристикам (табл. 1).

Критериями оценки лучевых реакций у больных АРР на момент окончания лечения служили жалобы пациентов, показатели уровня лейкоцитов и эритроцитов периферической крови, характеристика клеточного осадка мочи.

Спонтанную и индуцированную люминол- и люцигенинзависимую хемилюминесценцию нейтрофилов периферической крови оценивали методом P. De Sole [11]. Определяли следующие параметры: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение (I_{max}), площадь под хемилюминесцентной кривой (S). В качестве индуктора дыхательного взрыва использовали опсонизированный зимозан в концентрации 2 мг/мл (Sigma, США). Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, относительно спонтанной хемилюминесценции, оценивали соотношением $S_{инд}/S_{спон}$ и определяли как индекс активации.

Таблица 1. *Сравнительная характеристика больных аноректальным раком, включенных в исследование*

Table 1. *Comparative characteristics of patients with anorectal cancer included in the study*

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 40) 1st group (n = 40)	2-я группа (n = 40) 2nd group (n = 40)
Средний возраст (M ± m), лет Mean age (M ± m), years	60,5 ± 5,4	60,7 ± 6,1
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
T2N0M0	12 (30,0)	14 (35,0)
T3N0M0	14 (35,0)	14 (35,0)
T4N0M0	14 (35,0)	12 (30,0)

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения устанавливали с применением критерия Шапиро–Уилка, который показал, что часть рассматриваемых параметров не подчиняется нормальному распределению, в то же время часть параметров имеет гауссово распределение. Поэтому для проверки значимых различий между группами применяли как t-критерий Стьюдента, так и U-тест Манна–Уитни. В связи с этим результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (M ± m), а также медианы (Me) и интерквартильного разброса. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали p <0,05.

Результаты

У больных АРР определяются значимые различия в показателях хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови относительно группы контроля (табл. 2, 3). Так, обнаружено ускорение выхода на максимум как спонтанной, так и индуцированной зимозаном хемилюминесценции. Причины этого, по всей видимости, различаются для каждого изучаемого люминофора. Для люминола это происходит вследствие снижения максимальных уровней спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. В этом случае достижение определенных показателей происходит сопоставимо в обеих сравниваемых группах. Однако в группе пациентов с АРР при достижении определенного уровня интенсивности хемилюминесценции рост прекращается, тогда как в группе контроля продолжается и достигает кратных показателей (в 3,6 и 1,8 раза для спонтанной и индуцированной хемилюминесценции соответственно). Наблюдаемые ограничения могут отражать общее истощение метаболических внутриклеточных ресурсов, являющееся следствием хронического заболевания.

Для люцигенина статистически значимые различия в максимально достижимых уровнях как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции отсутствуют. Ускорение выхода хемилюминесценции на максимум в данных случаях связано, вероятно, с физиологическими внутриклеточными изменениями и обусловливает усиление митохондриального метаболизма. Активация кислородзависимых процессов может отражать интенсивные катаболические процессы, ассоциированные как с внутриклеточным метаболизмом (повышение интенсивности внутриклеточного транспорта, синтеза белковых факторов и др.), так и с проявлением функциональной активности клеток (передвижение, фагоцитоз).

Индекс активации для хемилюминесценции с люминолом в 1,77 раза ниже в группе пациентов с АРР, тогда как индекс активации хемилюминесценции с люцигенином не демонстрирует различий с группой контроля (см. табл. 2). Это также подтверждает заявленную гипотезу: кислородный митохондриальный метаболизм фагоцитов не претерпевает изменений, тогда как потенциал синтеза вторичных активных форм кислорода под воздействием первичных активных форм кислорода регулируется цитоплазматическими белковыми системами, где они синтезируются. Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что низкий максимальный уровень интенсивности хемилюминесценции с люминолом, как и снижение синтеза вторичных активных форм кислорода в ферментативных системах, является, по всей вероятности, следствием регуляторных внутриклеточных ограничений.

Таблица 2. *Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в группе контроля и у больных аноректальным раком до начала лечения, Me (C25 ; C75)*

Table 2. *Chemiluminescence activity of neutrophil granulocytes in peripheral blood of control subjects and patients with anorectal cancer prior to treatment, Me (C_{25}; C_{75})*

Показатель Characteristic	Группа контроля (1) Control group (1)	1-я группа (2) 1st group (2)	2-я группа (3) 2nd group (3)	p
Максимум спонтанной ХЛ с люминолом, о.е. Maximum of spontaneous CL with luminol, r.u.	$1,7 \times 10^5$ ($0,4 \times 10^5$; $2,8 \times 10^5$)	$4,76 \times 10^4$ ($3,25 \times 10^4$; $7,39 \times 10^4$)	$4,47 \times 10^4$ ($4,01 \times 10^4$; $6,57 \times 10^4$)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,05
Время выхода на максимум спонтанной ХЛ с люминолом, с Time to maximum of spontaneous CL with luminol, s	$1,46 \times 10^3$ ($1,33 \times 10^3$; $1,73 \times 10^3$)	$0,92 \times 10^3$ ($0,79 \times 10^3$; $1,13 \times 10^3$)	$0,98 \times 10^3$ ($0,93 \times 10^3$; $1,41 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
Площадь под кривой спонтанной ХЛ с люминолом, о.е. Area under curve of spontaneous CL with luminol, r.u.	$5,12 \times 10^8$ ($1,21 \times 10^8$; $8,76 \times 10^8$)	$1,06 \times 10^8$ ($0,73 \times 10^8$; $1,58 \times 10^8$)	$1,14 \times 10^8$ ($1,04 \times 10^8$; $1,44 \times 10^8$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,01

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Characteristic	**Группа контроля (1)** Control group (1)	**1-я группа (2)** 1st group (2)	**2-я группа (3)** 2nd group (3)	***p***
Максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люминолом, о.е. Maximum of zymosan-induced CL with luminol, r.u.	$2,86 \times 10^5$ ($1,96 \times 10^5$; $3,9 \times 10^5$)	$1,58 \times 10^5$ ($0,92 \times 10^5$; $1,89 \times 10^5$)	$1,52 \times 10^5$ ($0,98 \times 10^5$; $2,13 \times 10^5$)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,05
Время выхода на максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люминолом, с Time to maximum of zymosan-induced CL with luminol, s	$1,21 \times 10^3$ ($1,13 \times 10^3$; $1,4 \times 10^3$)	$0,89 \times 10^3$ ($0,72 \times 10^3$; $0,97 \times 10^3$)	$0,89 \times 10^3$ ($0,86 \times 10^3$; $0,98 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,05
Площадь под кривой индуцированной зимозаном ХЛ с люминолом, о.е. Area under curve of zymosan-induced CL with luminol, r.u.	$8,76 \times 10^8$ ($4,15 \times 10^8$; $9,93 \times 10^8$)	$2,99 \times 10^8$ ($2,03 \times 10^8$; $3,53 \times 10^8$)	$3,43 \times 10^8$ ($2,19 \times 10^8$; $3,83 \times 10^8$)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,01
Индекс активации ХЛ с люминолом Activation index for CL with luminol	0,69 (0,58; 0,91)	0,40 (0,31; 0,49)	0,38 (0,30; 0,47)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,05
Максимум спонтанной ХЛ с люцигенином, о.е. Maximum of spontaneous CL with lucigenin, r.u.	$3,53 \times 10^4$ ($1,33 \times 10^4$; $5,19 \times 10^4$)	$1,75 \times 10^4$ ($1,03 \times 10^4$; $4,0 \times 10^4$)	$3,79 \times 10^4$ ($1,17 \times 10^4$; $5,29 \times 10^4$)	
Время выхода на максимум спонтанной ХЛ с люцигенином, с Time to maximum of spontaneous CL with lucigenin, s	$1,97 \times 10^3$ ($1,82 \times 10^3$; $2,26 \times 10^3$)	$1,34 \times 10^3$ ($1,08 \times 10^3$; $1,78 \times 10^3$)	$1,45 \times 10^3$ ($1,31 \times 10^3$; $2,07 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,05
Площадь под кривой спонтанной ХЛ с люцигенином, о.е. Area under curve of spontaneous CL with lucigenin, r.u.	$1,31 \times 10^8$ ($0,53 \times 10^8$; $1,75 \times 10^8$)	$0,58 \times 10^8$ ($0,32 \times 10^8$; $1,16 \times 10^8$)	$1,25 \times 10^8$ ($0,40 \times 10^8$; $1,80 \times 10^8$)	p_{1-2} <0,05
Максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люцигенином, о.е. Maximum of zymosan-induced CL with lucigenin, r.u.	$0,57 \times 10^5$ ($0,44 \times 10^5$; $0,66 \times 10^5$)	$0,3 \times 10^5$ ($0,18 \times 10^5$; $0,59 \times 10^5$)	$0,43 \times 10^5$ ($0,35 \times 10^5$; $0,65 \times 10^5$)	
Время выхода на максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люцигенином, с Time to maximum of zymosan-induced CL with lucigenin, s	$1,74 \times 10^3$ ($1,53 \times 10^3$; $1,86 \times 10^3$)	$1,33 \times 10^3$ ($1,08 \times 10^3$; $1,55 \times 10^3$)	$1,31 \times 10^3$ ($1,13 \times 10^3$; $1,6 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,05
Площадь под кривой индуцированной зимозаном ХЛ с люцигенином, о.е. Area under curve of zymosan-induced CL with lucigenin, r.u.	$1,94 \times 10^8$ ($1,6 \times 10^8$; $2,31 \times 10^8$)	$0,8 \times 10^8$ ($0,57 \times 10^8$; $1,71 \times 10^8$)	$1,19 \times 10^8$ ($0,96 \times 10^8$; $2,09 \times 10^8$)	p_{1-2} <0,05
Индекс активации ХЛ с люцигенином Activation index for CL with lucigenin	0,77 (0,33; 0,89)	0,63 (0,46; 0,93)	0,68 (0,33; 1,34)	

Примечание. *Здесь и в табл. 3: ХЛ – хемилюминесценция; о.е. – относительные единицы.*
Note. *Here and in table 3: CL – chemiluminescence; r.u. – relative units.*

Таблица 3. *Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в группе контроля и у больных аноректальным раком после химиолучевого лечения (Me (C_{25}; C_{75}))*

Table 3. *Chemiluminescence activity of neutrophil granulocytes in peripheral blood of control subjects and patients with anorectal cancer after chemoradiotherapy (Me (C_{25}; C_{75}))*

Показатель Characteristic	Группа контроля (1) Control group (1)	1-я группа (2) 1st group (2)	2-я группа (3) 2nd group (3)	*p*
Максимум спонтанной ХЛ с люминолом, о.е. Maximum of spontaneous CL with luminol, r.u.	$1,7 \times 10^5$ ($0,4 \times 10^5$; $2,8 \times 10^5$)	$6,88 \times 10^4$ ($5,04 \times 10^4$; $9,69 \times 10^4$)	$6,52 \times 10^4$ ($3,83 \times 10^4$; $8,04 \times 10^4$)	p_{1-2} <0,05
Время выхода на максимум спонтанной ХЛ с люминолом, с Time to maximum of spontaneous CL with luminol, s	$1,46 \times 10^3$ ($1,33 \times 10^3$; $1,73 \times 10^3$)	$0,95 \times 10^3$ ($0,75 \times 10^3$; $1,1 \times 10^3$)	$0,81 \times 10^3$ ($0,75 \times 10^3$; $0,91 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,01
Площадь под кривой спонтанной ХЛ с люминолом, о.е. Area under curve of spontaneous CL with luminol, r.u.	$5,12 \times 10^8$ ($1,21 \times 10^8$; $8,76 \times 10^8$)	$1,4 \times 10^8$ ($1,01 \times 10^8$; $1,89 \times 10^8$)	$1,33 \times 10^8$ ($0,93 \times 10^8$; $1,42 \times 10^8$)	p_{1-2} <0,01
Максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люминолом, о.е. Maximum of zymosan-induced CL with luminol, r.u.	$2,86 \times 10^5$ ($1,96 \times 10^5$; $3,9 \times 10^5$)	$1,66 \times 10^5$ ($1,19 \times 10^5$; $2,29 \times 10^5$)	$1,60 \times 10^5$ ($0,71 \times 10^5$; $2,01 \times 10^5$)	p_{1-2} <0,05
Время выхода на максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люминолом, с Time to maximum of zymosan-induced CL with luminol, s	$1,21 \times 10^3$ ($1,13 \times 10^3$; $1,4 \times 10^3$)	$0,82 \times 10^3$ ($0,74 \times 10^3$; $0,89 \times 10^3$)	$0,91 \times 10^3$ ($0,74 \times 10^3$; $0,94 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,01
Площадь под кривой индуцированной зимозаном ХЛ с люминолом, о.е. Area under curve of zymosan-induced CL with luminol, r.u.	$8,76 \times 10^8$ ($4,15 \times 10^8$; $9,93 \times 10^8$)	$3,18 \times 10^8$ ($2,01 \times 10^8$; $4,06 \times 10^8$)	$2,88 \times 10^8$ ($1,74 \times 10^8$; $3,30 \times 10^8$)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,05
Индекс активации ХЛ с люминолом Activation index for CL with luminol	0,69 (0,58; 0,91)	0,46 (0,37; 0,60)	0,47 (0,40; 0,54)	p_{1-2} <0,01 p_{1-3} <0,05
Максимум спонтанной ХЛ с люцигенином, о.е. Maximum of spontaneous CL with lucigenin, r.u.	$3,53 \times 10^4$ ($1,33 \times 10^4$; $5,19 \times 10^4$)	$3,15 \times 10^4$ ($1,45 \times 10^4$; $5,68 \times 10^4$)	$2,81 \times 10^4$ ($1,92 \times 10^4$; $4,13 \times 10^4$)	
Время выхода на максимум спонтанной ХЛ с люцигенином, с Time to maximum of spontaneous CL with lucigenin, s	$1,97 \times 10^3$ ($1,82 \times 10^3$; $2,26 \times 10^3$)	$1,4 \times 10^3$ ($1,03 \times 10^3$; $1,71 \times 10^3$)	$1,11 \times 10^3$ ($1,05 \times 10^3$; $1,32 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,05
Площадь под кривой спонтанной ХЛ с люцигенином, о.е. Area under curve of spontaneous CL with lucigenin, r.u.	$1,31 \times 10^8$ ($0,53 \times 10^8$; $1,75 \times 10^8$)	$0,92 \times 10^8$ ($0,42 \times 10^8$; $1,52 \times 10^8$)	$0,82 \times 10^8$ ($0,61 \times 10^8$; $1,37 \times 10^8$)	
Максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люцигенином, о.е. Maximum of zymosan-induced CL with lucigenin, r.u.	$0,57 \times 10^5$ ($0,44 \times 10^5$; $0,66 \times 10^5$)	$0,40 \times 10^5$ ($0,20 \times 10^5$; $0,65 \times 10^5$)	$0,52 \times 10^5$ ($0,35 \times 10^5$; $0,67 \times 10^5$)	
Время выхода на максимум индуцированной зимозаном ХЛ с люцигенином, с Time to maximum of zymosan-induced CL with lucigenin, s	$1,74 \times 10^3$ ($1,53 \times 10^3$; $1,86 \times 10^3$)	$1,32 \times 10^3$ ($1,13 \times 10^3$; $1,57 \times 10^3$)	$1,15 \times 10^3$ ($0,99 \times 10^3$; $2,02 \times 10^3$)	p_{1-2} <0,01

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Characteristic	**Группа контроля (1)** Control group (1)	**1-я группа (2)** 1st group (2)	**2-я группа (3)** 2nd group (3)	***p***
Площадь под кривой индуцированной зимозаном ХЛ с люцигенином, о.е. Area under curve of zymosan-induced CL with lucigenin, r.u.	$1{,}94 \times 10^8$ ($1{,}6 \times 10^8$; $2{,}31 \times 10^8$)	$1{,}02 \times 10^8$ ($0{,}60 \times 10^8$; $1{,}77 \times 10^8$)	$1{,}74 \times 10^8$ ($0{,}86 \times 10^8$; $2{,}18 \times 10^8$)	$p_{1-2} < 0{,}05$
Индекс активации ХЛ с люцигенином Activation index for CL with lucigenin	0,77 (0,33; 0,89)	0,82 (0,58; 1,09)	0,52 (0,41; 0,93)	

Биологическая роль подобного метаболического блока может заключаться в снижении внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала при перенаправлении потока субстратов на анаболический путь.

Данные измерений активности хемилюминесценции у пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки до начала лечения демонстрируют аналогичные изменения относительно группы контроля как в группе пациентов, которым проводилась стандартная терапия, так и в группе пациентов, которым выполнялась поддерживающая терапия дезоксирибонуклеатом натрия (см. табл. 2). Это подтверждает сопоставимость данных в сравниваемых группах исследования.

После проведенного лечения у пациентов 1-й группы наблюдалось снижение количества показателей, имеющих статистически значимые различия с группой контроля (см. табл. 3). Кроме этого, различия по максимальному выходу спонтанной и индуцированной хемилюминесценции с люминолом и люцигенином, площадь под кривой спонтанной хемилюминесценции с люминолом и индуцированной хемилюминесценции с люцигенином, фиксируемые во 2-й группе, исчезали у пациентов 1-й группы. Это позволяет подтвердить гипотезу о восстанавливающем действии поддерживающей терапии дезоксирибонуклеатом натрия на фагоцитарное звено иммунитета. Нежелательных явлений, ассоциированных с терапией дезоксирибонуклеатом натрия, у больных АРР в процессе лучевого лечения и последующем периоде наблюдения не зарегистрировано.

Заключение

При анализе данных пациентов с АРР, получающих стандартную ХЛТ, значимых различий до и после лечения относительно группы контроля не выявлено. В то же время обнаруженные статистически значимые различия между временны́ми точками (максимум, площадь под кривой спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции, индекс активации хемилюминесценции с люминолом и люцигенином) позволяют предположить влияние на эти показатели воздействия ионизирующего излучения.

Картина, наблюдаемая у пациентов в процессе использования ХЛТ с радиопротектором (дезоксирибонуклеат натрия), кардинально отличается от описанной выше. Несмотря на то что дезоксирибонуклеат натрия не оказывает непосредственного существенного влияния на фагоциты, протекторный эффект препарата проявляется в опосредованном восстановлении функциональной активности клеток. Это подтверждается как ускорением выхода люминолзависимой хемилюминесценции на максимальные показатели, так и снижением количества статистически значимых различий с группой контроля после начала применения препарата.

Различия, выявленные в группе пациентов с проводимой терапией дезоксирибонуклеатом натрия, позволяют рекомендовать его к применению в качестве поддерживающего лечения у пациентов с АРР при проведении им ХЛТ. Однако для понимания длительности, эффективности протекторного эффекта препарата, а также оценки связанных с терапией побочных реакций необходимы дальнейшие дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kay A.B. Paul Ehrlich and the early history of granulocytes. Microbiol Spectr 2016;4(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016
2. Ambrose C.T. The Osler slide, a demonstration of phagocytosis from 1876 Reports of phagocytosis before Metchnikoff's 1880 paper. Cell Immunol 2006;240(1):1–4. DOI: 10.1016/j.cellimm.2006.05.008
3. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/summary/.
4. Mackey J.B.G., Coffelt S.B., Carlin L.M. Neutrophil maturity in cancer. Front Immunol 2019;10:1912. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01912
5. Giese M.A., Hind L.E., Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. Blood 2019;133(20):2159–67. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844548
6. Lecot P., Sarabi M., Pereira Abrantes M. et al. Neutrophil heterogeneity in cancer: from biology to therapies. Front Immunol 2019;10:2155. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02155
7. Coffelt S.B., Wellenstein M.D., de Visser K.E. Neutrophils in cancer: neutral no more. Nat Rev Cancer 2016;16(7):431–46. DOI: 10.1038/nrc.2016.52
8. Балдуева И.А., Зозуля А.Ю., Новиков С.Н. Стереотаксическая лучевая терапия в фокусе системных иммунологических эффектов. Злокачественные опухоли 2019;9(3s1):23–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-23-25
Baldueva I.A., Zozulya A.Yu., Novikov S.N. Stereotaxic radiotherapy in the light of systemic immunological effects. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors 2019;9(3s1):23–5. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-23-25
9. Schaue D., McBride W.H. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(9):527–40. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.120
10. Sermeus A., Leonard W., Engels B., De Ridder M. Advances in radiotherapy and targeted therapies for rectal cancer. World J Gastroenterol 2014;20(1):1–5. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.1
11. De Sole P. Polymorphonuclear chemiluminescence: some clinical applications. J Biolumin Chemilumin 1989;4(1):251–62. DOI: 10.1002/bio.1170040136

Вклад авторов
Е.В. Слепов: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
М.С. Сербаева, А.М. Карапетян, Ю.В. Козина: проведение химиотерапевтического лечения;
О.В. Кашаева, А.Ю. Павленко: организация проведения исследования.
Authors' contributions
E.V. Slepov: analysis of the obtained data, article writing;
R.A. Zukov: developing the research design, article writing;
M.S. Serbaeva, A.M. Karapetyan, Yu.V. Kozina: performing radiotherapy treatment;
O.V. Kashaeva, A.Yu. Pavlenko: organization of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.В. Слепов / E.V. Slepov: https://orcid.org/0000-0002-3787-3126
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: https://orcid.org/0000-0002-7210-3020
О.В. Кашаева / O.V. Kashaeva: https://orcid.org/0000-0001-9601-7373
Ю.В. Козина / Yu.V. Kozina: https://orcid.org/0000-0001-8155-7668

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Протокол № 12 от 14.03.2018.
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 A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary. Protocol No. 12 dated 14.03.2018.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.12.2022. **Принята к публикации:** 30.01.2023.
Article submitted: 28.12.2022. **Accepted for publication:** 30.01.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-141-150

Рецидив рака почки: предикторы и результаты повторной парциальной нефрэктомии (обзор литературы)

Б.Г. Гулиев

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев *gulievbg@mail.ru*

За последнее десятилетие количество органосохраняющих операций при раке почки значительно увеличилось. По данным литературы, после парциальной нефрэктомии частота рецидивов колеблется от 2,9 до 11 %, в основном они локализуются в оперированной или контралатеральной почке. Предикторами их развития могут быть положительный хирургический край, высокая стадия и гистологический подтип опухоли, а также наследственные заболевания. При рецидивах рака почки возможны такие варианты лечения, как радикальная нефрэктомия, абляционная терапия и повторная резекция опухоли. Удаление почки, как и при первичных ренальных опухолях, ведет к развитию хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений. Различные методы абляции, несмотря на их малоинвазивность, не всегда технически выполнимы. Поэтому у пациентов с рецидивом рака почки и неотягощенным соматическим статусом методом выбора может быть повторная парциальная нефрэктомия. В литературе описаны результаты открытой повторной резекции почки с высокой частотой общих и серьезных осложнений. Количество этих осложнений значительно уменьшилось при использовании роботического доступа для удаления рецидивных ренальных опухолей. Функциональные показатели после повторных резекций почки ухудшаются незначительно, особенно при робот-ассистированной парциальной нефрэктомии. Онкологические результаты данных операций являются еще промежуточными, для их подтверждения необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: рак почки, рецидив, предиктор рецидива, парциальная нефрэктомия, повторная резекция почки

Для цитирования: Гулиев Б.Г. Рецидив рака почки: предикторы и результаты повторной парциальной нефрэктомии (обзор литературы). Онкоурология 2023;19(1):141–50. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-141-150

Kidney cancer recurrence: predictors and outcomes of repeat partial nephrectomy (literature review)

B.G. Guliev

Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;
Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteynyy Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Bakhman Gidayatovich Guliev *gulievbg@mail.ru*

In the last ten years, the number of organ preservation surgeries for kidney cancer significantly increased. Per literature data, the incidence of recurrences after partial nephrectomy is between 2.9 and 11 %, mostly they are located in the operated or contralateral kidney. Positive surgical margin, high stage and histological subtype of the tumor, as well as hereditary diseases, can serve as predictors for recurrences. In renal cancer recurrences, radical nephrectomy, ablation therapy and repeat tumor resection are possible treatment methods. Kidney resection, same as in primary renal tumors, leads to chronic kidney disease and cardiovascular complications. Different ablation methods, despite their low invasiveness, are not always technically possible. Therefore, in patients with kidney cancer recurrence and satisfactory functional status, repeat partial nephrectomy can be a method of choice. The literature describes the outcomes

of open repeat kidney resection with high incidence of general and severe complications. The number of these complications significantly decreased due to the use of robot-assisted access for resection of recurrent renal tumors. Functional characteristics of repeat kidney resections do not significantly decrease, especially in robot-assisted partial nephrectomy. Oncological outcomes of these surgeries remain intermediate, further prospective multi-center trials are needed for their confirmation.

Keywords: kidney cancer, recurrence, recurrence predictor, partial nephrectomy, repeat kidney resection

For citation: Guliev B.G. Kidney cancer recurrence: predictors and outcomes of repeat partial nephrectomy (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-141-150

Введение

В последние десятилетия органосохраняющие операции активно применяются у больных почечноклеточным раком (ПКР). По данным M.J. Maurice и соавт., изучавших результаты оперативного лечения 183 886 пациентов с ПКР за 2003–2011 гг., парциальная нефрэктомия (ПН) выполнялась в 27,4 % случаев [1]. За этот период количество нефронсберегающих вмешательств увеличилось с 17,0 до 39,7 %, а у больных с более чем одним неблагоприятным онкологическим фактором – с 8,5 до 24,2 %. При ПН необходимо достичь 3 целей, так называемых трифектов. A.J. Hung и соавт. впервые описали концепцию трифекта при ПН, состоящую из следующих факторов: отрицательный хирургический край, минимальное снижение функции почек и отсутствие урологических осложнений [2]. Ввиду важности достижения хороших онкологических результатов у больных ПКР наличие отрицательного хирургического края при ПН имеет первостепенное значение. Кроме этого, для минимизации снижения функции оперированной почки после ПН решающим фактором успеха операции, наряду с тепловой ишемией, также является объем резецированной здоровой паренхимы. Поэтому ширина хирургического края может быть конфликтующим фактором между успешной борьбой с опухолью почки и сохранением ее функции.

Вначале ПН выполнялась в основном при небольших ренальных опухолях (T1a). С накоплением опыта данную операцию стали использовать при крупных (T1b–T2) и сложных опухолях с высокими нефрометрическими баллами [3–7]. Однако подобные образования почки ассоциируются с большей степенью злокачественности, неблагоприятными гистологическими подтипами. Органосохраняющие операции при этих опухолях могут быть технически сложными и связанными с большим риском развития различных осложнений и положительным хирургическим краем (ПХК). С увеличением использования ПН при сложных ренальных образованиях возросло количество операций, при которых обнаруживаются неблагоприятные патологические признаки, а именно поздняя стадия опухоли (pT3) и высокая степень злокачественности (III–IV степени по Фурману) [1, 8, 9]. В зависимости от инициального метода лечения и факторов риска, связанных с опухолью, рецидивы ПКР чаще встречаются после термоаблации, чем после резекции почки (2–10 % против 1–2 %) [10–12]. После этих двух методов лечения рецидивы развиваются в ранее оперированной почке, а внеренальные локальные поражения встречаются редко [13]. После ПН и термоаблации иногда сложно определить, связаны ли рецидивы с неполноценностью первичного хирургического лечения или с мультифокальной этиологией некоторых форм ПКР. Факторы риска включают солитарную почку, двустороннее заболевание, ПХК и наследственные заболевания, такие как синдром фон Гиппеля–Линдау [14–18].

В литературе встречаются различные показатели рецидива ПКР после органосохраняющих операций. В исследовании P.H. Shah и соавт. обнаружили, что у 5,6 % пациентов, перенесших ПН по поводу клинически локализованного ПКР, развивается рецидив заболевания [8]. Определенные сложности возникают у пациентов с генетической предрасположенностью к двусторонним опухолям, у которых ПН может отсрочить заместительную почечную терапию с сохранением онкологической эффективности операций. Однако у пациентов с такими генетическими формами ПКР, как болезнь фон Гиппеля–Линдау или Берта–Хогг–Дюбе, наследственная папиллярная карцинома, существует высокий риск образования новых ренальных опухолей, требующих проведения хирургических вмешательств [14, 15, 17]. Повторная ПН у них может поддерживать баланс между контролем над опухолью почки и сохранением ее функции, однако целесообразность повторной ПН, а также ее функциональные и онкологические результаты до конца не установлены.

Существует лимитированное количество публикаций о результатах подобных вмешательств, нередко они представлены только из одной клиники.

Цель работы – анализ данных литературы о предикторах рецидива опухоли почки после ПН и результатах повторной резекции почки.

Риск рецидива рака почки после парциальной нефрэктомии

Различные предикторы позволяют прогнозировать возможность рецидива опухолей почек, а их наличие

указывает на необходимость более тщательного и длительного наблюдения за ними. Возможно, недостаточное наблюдение за пациентами может быть причиной гиподиагностики рецидива ПКР. M.J. Maurice и соавт. изучали результаты лечения ПКР у 830 больных, у 47 (5,7 %) из которых выявлен рецидив в течение 34 мес наблюдения. Местный рецидив был диагностирован у 17 (36,2 %) и метастазы – у 30 (63,8 %) пациентов. У 5 (10,6 %) больных развился рецидив в ложе резецированной ранее опухоли, у 12 (25,5 %) – в зоне удаленной почки, у 4 (8,5 %) – в забрюшинных лимфатических узлах, у 2 (4,3 %) – в брюшине, у 2 (4,3 %) – в сальнике, у 2 (4,3) – в надпочечниках. Выраженная степень злокачественности (p <0,01), наличие светлоклеточного типа опухоли (p <0,01) и ПХК (p = 0,02) были достоверно связаны с короткой безрецидивной выживаемостью. При многофакторной регрессии стадия ПКР, степень злокачественности опухоли и ее сложность по нефрометрической шкале R.E.N.A.L. были независимыми предикторами рецидива заболевания (все p <0,01). Размер опухоли не использовался в этой модели из-за его корреляции с R.E.N.A.L. и отсутствия предоставления дополнительной полезной информации. При этом стадия ПКР (p <0,01) и степень злокачественности опухоли (p <0,01) были предикторами метастазирования, в то время как баллы по шкале R.E.N.A.L. (p = 0,03) оказались единственным прогностическим фактором местного рецидива, на развитие которого ПХК не влиял [1].

M.W. Salkini и соавт. среди 269 пациентов с ПКР выявили 8 (2,9 %) случаев рецидива ПКР в среднем за 31 мес наблюдения. Рецидив у 2 (0,7 %) пациентов наблюдался в троакарной ране, у 1 (0,37 %) – в локорегионарной области с инфильтрацией заболевания в паранефральную жировую клетчатку и/или лимфатические узлы, у 3 (1,1 %) – в ложе резекции. У 2 (0,7 %) пациентов образовалась первичная опухоль в контралатеральной почке. Низкую частоту рецидива (2,9 %) авторы объясняют тем, что были проанализированы результаты ПН, выполненных только одним хирургом [19]. В отличие от них урологи из Кливлендской клиники сообщили о частоте рецидивов после роботизированной, лапароскопической и открытой ПН около 11 % [13]. B. Peyronnet и соавт. выявили 5,5 % случаев рецидива при многоцентровом анализе результатов 1800 робот-ассистированных ПН (РАПН), которые, по их данным, обеспечивают лучшие функциональные показатели по сравнению с открытым и лапароскопическим доступами. Период наблюдения в этой серии после открытой ПН и РАПН составил 13 и 39 мес соответственно, а местный рецидив выявлен у 6 % пациентов [20]. Тем не менее в большинстве других исследований не удалось установить какие-либо значимые онкологические различия после ПН, выполненной с использованием разных доступов [20–23].

Положительный хирургический край и рецидивы рака почки

Одной из частых причин развития рецидива после ПН является ПХК, который, по данным литературы, встречается в 2–8 % случаев [24, 25]. В некоторых исследованиях выявлена слабая связь ПХК с выживаемостью или рецидивом заболевания [26–29], в то время как другие авторы установили противоположные результаты и показали корреляцию ПХК с более высокой частотой местных рецидивов и метастазов (p <0,001) [30–34].

Основной целью ПН, наряду с удалением опухоли, является сохранение нормальной почечной паренхимы с надеждой при этом достичь четких границ, чтобы избежать местного рецидива. Необходимая толщина здоровой паренхимы вокруг резецируемой опухоли всегда была предметом дискуссий при органосохраняющей хирургии ПКР. Сложившееся ранее мнение о необходимости удаления 1 см края нормальной паренхимы было основано на том предположении, что некоторые опухоли имеют неполную капсулу и могут распространяться на несколько миллиметров в окружающую паренхиму [35]. Однако другие авторы установили, что резекция 1–2 мм нормальной паренхимы достаточна для исключения ПХК и может обеспечить эквивалентную выживаемость при ПН с более широким краем [35, 36]. Другие авторы использовали технику энуклеации опухоли, даже у пациентов со спорадическими образованиями почек, и продемонстрировали удовлетворительные отдаленные результаты [37, 38]. В связи с тем что хирурги продолжают ограничивать количество удаляемой нормальной паренхимы, теоретически может наблюдаться увеличение количества случаев ПХК.

Несмотря на споры в литературе, при резекции почки следует избегать ПХК. В исследовании, включившем 2256 пациентов, E.L. Wood и соавт. установили, что рецидив после ПН связан с ПХК и высокой патологической стадией ПКР [16]. Однако в других исследованиях показана иная взаимосвязь между ПХК и рецидивом опухоли. Так, K. Bensalah и соавт. сообщили, что ПХК после ПН ассоциировался с локальным рецидивом, который не был статистически значимым [26]. J. Lee и соавт. изучали влияние ПХК на рецидив ПКР у 748 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от толщины хирургического края: 1) <1 мм; 2) ≥1 мм; 3) ПХК. После операции у 44 (5,8 %) больных выявлен ПХК, но за период наблюдения рецидив зарегистрирован только у 17 (2,3 %) из них: у 6 (0,8 %) он был локальный, а у 11 (1,5 %) пациентов обнаружены отдаленные метастазы (у 8 – в легких). При этом только у 7 (15,9 %) из них отмечен ПХК (у 6 – локальный), у 2 (1,2 %) пациентов ширина края составила <1 мм, у 8 (1,5 %) – ≥1 мм. Это указывает на большую частоту рецидивов у пациентов с ПХК, чем в других группах. Кроме того, у больных

с ПХК была более высокая стадия заболевания и хромофобный тип ПКР [39].

J.A. Carvalho и соавт. провели ретроспективный анализ данных 388 пациентов, у 16 (3,8 %) из них был выявлен ПХК. В основном ПХК диагностирован при стадии заболевания pT1b – 8,3 % против 2,4 % при стадии pT1a ($p = 0,01$). Опухоли высокого риска (pT2 или pT3, III или IV степень по Фурману) чаще всего наблюдались в группе ПХК ($p = 0,03$). За период наблюдения общая частота рецидивов ($p = 0,007$), в том числе местных ($p = 0,02$), а также частота развития метастазов ($p = 0,001$) и необходимость ипсилатеральной нефрэктомии ($p < 0,001$) были выше в группе ПХК. В дальнейшем 4 больным с ПХК выполнена радикальная нефрэктомия. При многомерном анализе предикторами ПХК были опухоль высокого риска ($p = 0,05$) и небольшой опыт хирурга ($p = 0,03$). Напротив, ПХК не был связан с рисками развития местного рецидива, метастазирования и необходимости ипсилатеральной радикальной нефрэктомии [9].

M. Radfar и соавт. в ретроспективное исследование включили результаты ПН 750 пациентов с ПКР. Данные 80 пациентов с отрицательным хирургическим краем сравнивались с таковыми у 42 больных с ПХК. У 5 (6,2 %) пациентов группы ПХК развился местный рецидив, у 2 (2,5 %) из них обнаружены метастазы, в то время как при отрицательном хирургическом крае онкологических изменений не было. При многофакторном анализе ПХК оказался единственным независимым предиктором рецидива или метастазирования ($p = 0,019$). Безрецидивная выживаемость была выше при отрицательном хирургическом крае (100 % против 88,1 %; $p = 0,002$), но различий в показателях общей выживаемости между группами не выявлено (96,3 % против 97,6 %; $p = 0,68$). Рецидив имел корреляцию с ПХК ($p = 0,002$), лимфоваскулярной ($p < 0,001$) и периневральной ($p < 0,001$) инвазией, в то время как метастазирование коррелировало только с ПХК ($p = 0,048$) [40].

T. Takagi и соавт. в ретроспективном исследовании, включившем 1227 пациентов, перенесших ПН, продемонстрировали, что опухоль высокой степени злокачественности и увеличение стадии ПКР до pT3a являются 2 независимыми факторами, которые могут ухудшить показатели безрецидивной выживаемости. ПХК был выявлен у 19 (1,5 %) и стадия опухоли pT3 – у 20 (1,6 %) пациентов. Рецидив ПКР имел место у 39 (3,2 %) больных: у 10 – локальный рецидив, у 5 – в ипсилатеральной почке, у 28 – метастазы в других органах и лимфатических узлах. Мультивариантный анализ показал, что низкодифференцированный рак и повышение стадии до pT3 являются предикторами плохой безрецидивной выживаемости [18]. Оценка сложности опухоли почки по шкале R.E.N.A.L. была единственным фактором, который мог предсказать рецидив опухоли в исследовании с участием 830 пациентов, перенесших ПН [14]. При изучении результатов ПН у 314 пациентов P.G. Marchinena и соавт. обнаружили, что ПХК и опухоли высокой степени (III и IV степени по Фурману) были независимыми предикторами локального рецидива [41].

F.G. Petros и соавт. сравнили данные 100 пациентов с отрицательным краем с 34 случаями ПХК и показали, что мультифокальная опухоль является независимым фактором риска рецидива ПКР. За 62 мес наблюдения у 4 больных развился местный рецидив, у 4 – отдаленные изменения в почках, у 5 – метастазы. Образования в обеих или единственной почке (у 12 (92 %) из 13 пациентов) и мультифокальные опухоли (у 7 (54 %) из 13) обнаружены у пациентов, у которых развился рецидив или метастазы. Пациенты с ПХК имели более высокий риск относительно короткой общей ($p = 0,001$), безрецидивной ($p = 0,003$) и безметастатической ($p = 0,018$) выживаемости [25].

Полное удаление опухоли, несомненно, остается первостепенной задачей онкологии. Несмотря на отсутствие единого мнения среди практикующих урологов, местный рецидив более вероятен у пациентов с ПХК [16, 30–34]. Данные многочисленных исследований показали, что у пациентов с ПХК увеличивается частота рецидива в случае опухолей высокого риска с характерными признаками, указывающими на большую агрессивность (увеличение размера опухоли, стадия pT3a и более высокая степень злокачественности) [30, 32, 42]. Напротив, при высокодифференцированных первичных опухолях наблюдается меньший злокачественный потенциал ПХК из-за медленной скорости прогрессирования рака. Кроме того, разрушение опухолевых клеток из-за коагуляции или индуцированного ишемического повреждения во время органосохраняющей операции может ограничить выживание и распространение злокачественных клеток на границе резекции [42].

Повторная резекция почки при рецидивах опухоли

Одной из проблем органосохраняющих операций при ПКР является рецидив опухоли. У таких пациентов возможны несколько вариантов лечения, включая радикальную нефрэктомию, абляцию, повторную открытую или робот-ассистированную резекцию почки. Повторная ПН позволяет максимально сохранить функцию почек и избежать диализа, обеспечивая при этом сопоставимые с радикальной нефрэктомией онкологические результаты. Однако эти повторные вмешательства являются более сложными из-за рубцовых изменений в зоне операции. Нет определенных предикторов выраженности развития внутрибрюшинных спаек и паранефральных рубцов, что в значительной степени влияет на время операции и процент осложнений. По данным разных авторов, тяжелый фиброз обычно встречается во время повторной операции

после термоаблации [43, 44]. Ранее сообщалось о подобных проблемах при повторной открытой и лапароскопической ПН после предыдущих вмешательств на почке [45–48]. При рецидивах ПКР, особенно у больных со спорадическими опухолями и единственной почкой, возникает вопрос о хирургической тактике. При этом рекомендации Европейской ассоциации урологов не несут ясности в этом вопросе, нередко требуют проведения радикальной нефрэктомии. Однако удаление почки при рецидиве ПКР у пациентов, имеющих высокий риск опухолевого поражения контралатерального органа, может привести к увеличению риска развития хронической болезни почек и необходимости гемодиализа.

Повторная термоаблация часто применяется при локальном рецидиве ПКР, хотя для достижения удовлетворительных онкологических результатов нередко требуется проведение нескольких сеансов аблации [49, 50]. Ввиду невозможности гистологической верификации типа опухоли после первичной термоаблации и оценки полноценности деструкции образования количество рецидивов после термоаблации может быть выше, чем после ПН. S.F. Matin и соавт. наблюдали 63 случая остаточного или рецидивирующего ПКР после радиочастотной аблации или криоаблации. Повторная термоаблация была выполнена 46 пациентам, радикальная нефрэктомия – 6. Чаще проводилась чрескожная радиочастотная аблация, а у 10 пациентов использовался лапароскопический доступ. Большинство аблаций (>70 %) были выполнены по поводу остаточных опухолей после первичных вмешательств. За 2 года наблюдения частота локального прогрессирования ПКР составила 4,2 %, безрецидивная выживаемость – 97,4 % [51]. Z. Okhunov и соавт. выполнили повторную криоаблацию по поводу рецидива ПКР 20 пациентам, у которых предыдущая подобная операция была неудачной. Осложнений не выявлено по данным послеоперационной визуализации, контроль над опухолью составил 100 %. За 30 мес наблюдения у 3 (15 %) пациентов вновь развился местный рецидив. Одному из них была выполнена еще одна повторная криоаблация, 2 пациентам – лапароскопическая ПН [52].

В клинических случаях, когда размер и расположение опухоли не являются идеальными для аблации, приемлемым вариантом лечения рецидива ПКР может быть повторная резекция опухоли или радикальная нефрэктомия. В целом из-за фиброза спасительные операции связаны с большими периоперационными осложнениями. Лишь несколько специальных исследований касались этой темы, поэтому недостаток данных затрудняет принятие оптимальных решений. Y. Du и соавт. обследовали 90 пациентов с рецидивом ПКР. В 47 случаях рецидив возник после органосохраняющих вмешательств, у 42 больных он был внутрипочечным. Забрюшинные экстраренальные рецидивы развились у 5 пациентов. При ренальных рецидивах радикальная нефрэктомия была выполнена у 20 (47,6 %) и повторная ПН – у 22 (52,4 %) больных [13].

A. Johnson и соавт. с 1992 по 2006 г. наблюдали 47 пациентов, которым выполнили 51 повторную ПН. У всех больных была диагностирована опухоль фон Гиппеля–Линдау. Средний возраст пациентов составил 44 (20–70) года. У большинства пациентов в анамнезе были операции на контралатеральной почке или брюшной полости. Одна треть операций была выполнена больным с единственной почкой, только 3 вмешательства выполнены лапароскопически. Средняя продолжительность операций была достаточно длительной и составила 7,5 (4–14) ч. У 31 (60,0 %) из 51 пациента при ПН использовалась ишемия почки с пережатием почечной артерии в среднем на 31 мин. Медиана объема интраоперационной кровопотери составила 1800 мл, 33 (64,7 %) пациента нуждались в интраоперационной гемотрансфузии. Среднее количество удаленных опухолей составило 7, при этом размер самой большой из них – 3,5 (0,9–6,5) см. У 18 (35,3 %) больных наблюдались различные интраоперационные осложнения, среди которых наиболее распространенной была травма плевры (17,6 %). Реже встречались повреждения небольшой почечной вены (n = 2) и артерии (n = 1), стенки двенадцатиперстной кишки (n = 1) и пересечение нижней ветви почечной артерии (n = 1). Серьезные интраоперационные осложнения наблюдались в 4 (7,8 %) случаях. Они включали травму почечной артерии, приведшую к нефрэктомии (n = 1), пересечение мочеточника с уретеростомией (n = 1), травму крупной почечной вены (n = 1) и интраоперационный инфаркт миокарда (n = 1) с последующей смертью пациента. Серьезные послеоперационные осложнения зарегистрированы у 6 (11,8 %) больных, включая 3 случая острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения гемодиализа, 1 тромбоэмболию легочной артерии, 1 повреждение поджелудочной железы и 1 смерть вышеупомянутого пациента от инфаркта миокарда. Потерю единственной почки интраоперационно перенесли 2 из 3 пациентов, нуждающихся в гемодиализе. У 1 пациента был острый канальцевый некроз, в связи с чем проводился временный гемодиализ; в дальнейшем у него восстановилась функция почки. Данные A. Johnson и соавт. показывают, что пациенты с рецидивом спорадического ПКР составляют сложную группу онкоурологических больных, нуждающихся в проведении тяжелых повторных длительных операций с высоким объемом кровопотери. За 56 мес наблюдения общая выживаемость составила 100 % [46].

M. Watson и соавт. выполнили РАПН 124 пациентам, у 26 (21 %) из которых проводилась повторная ПН. У 22 из 26 больных выполнялась вторичная ПН, у 2 – третичная ПН. В этой когорте 16 (62 %) пациентов имели в анамнезе предыдущие открытые ипсила-

теральные операции, остальные 10 пациентов ранее перенесли минимально инвазивные вмешательства, у 4 из них выполнялась термоаблация. При повторной РАПН к конверсии авторы прибегали у 4 (15,4 %) из 26 больных. Среднее число резецированных опухолей при повторной РАПН составило 3 (1–29), в то время как в группе первичной РАПН – 1,5 (1–52) ($p = 0,44$). Объем кровопотери был значительно выше ($p = 0,01$) в группе повторной РАПН по сравнению с первичной РАПН (900,0 мл против 500,0 мл). Высокий объем кровопотери может быть связан со сложностью операций из-за рубцовых изменений и использования безышемической резекции. Выраженность рубцовых тканей после предыдущих операций сильно отличается. В некоторых случаях спайки могут быть минимальными, в то время как у других больных наблюдается выраженный рубцовый процесс. Пережатие почечной артерии было использовано в 44,4 % случаев со средним временем ишемии 28 мин. У 46 (46,9 %) из 98 больных с первичной РАПН диагностировано наследственное заболевание, которое выявлено у 19 (73,1 %) из 26 пациентов, подвергнутых повторной РАПН ($p = 0,07$) [53].

Результаты M. Watson и соавт. [53] сопоставимы с данными опубликованной R. Autorino и соавт. серии повторных РАПН, в которой они сообщают о снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 7 % после операции, отсутствии потери почечных единиц и случаев гемодиализа [54]. Авторы выполнили 490 РАПН, у 9 пациентов – повторную ПН. У всех пациентов рецидивные опухоли располагались вне зоны первоначальной резекции. У 9 пациентов, треть из которых имели единственную почку, были удалены 12 опухолей. Средний нефрометрический балл составил 7 (4–8), среднее время тепловой ишемии – 17,5 мин. В 3 случаях выполнена безышемическая ПН. Интраоперационных осложнений не выявлено, в послеоперационном периоде наблюдались 2 небольших осложнения. Случаев нефрэктомии и ПХК не отмечено. Дооперационная и послеоперационная функции почки достоверно не отличались [54]. S. Jain и соавт. с 2003 по 2011 г. выполнили 230 РАПН, у 5 пациентов – после первичной ПН. Средний возраст пациентов составил 64,2 года, время между 1-м и 2-м вмешательством – 27 мес. Открытая ПН ранее выполнялась у 4, лапароскопическая ПН – у 1 больного. У 2 пациентов повторная ПН проводилась с пережатием почечной артерии, у 2 – с селективной ишемией, у 1 пациента выполнена безышемическая ПН. Среднее время тепловой ишемии составило 14 мин, объем кровопотери – 220 (50–400) мл. Среднее снижение СКФ – 10 %. Конверсии в открытую операцию не было [55].

S. Gurram и соавт. повторную ПН выполнили у 192 пациентов. Из них 113 больных были подвергнуты открытой ПН после предварительной открытой ($n = 103$) и малоинвазивной ($n = 10$) резекции почки. Повторная РАПН выполнена 79 больным после открытой ($n = 47$) и малоинвазивной ($n = 32$) ПН. Частота общих и тяжелых (≥III степени) осложнений составила 65 и 19 % соответственно. Количество гемотрансфузий, общих и тяжелых осложнений было достоверно меньше при РАПН, чем при открытой ПН. Мультивариантный анализ показал, что роботический доступ был протективным фактором развития тяжелых осложнений ($p = 0,02$), в том числе выраженной кровопотери ($p = 0,004$) [56]. По данным литературы, S. Gurram и соавт. [56] имеют наибольший опыт повторной ПН при рецидивных опухолях почки, в том числе с использованием роботического доступа.

A. Martini и соавт. выполнили спасительную робот-ассистированную операцию на почке у 67 пациентов, которым ранее проводились ПН ($n = 32$) и локальная аблация опухоли ($n = 35$). После первичной ПН 2 больным выполнена РАПН, 10 – роботическая нефрэктомия в связи с метахронным рецидивом в той же почке. Интра- и послеоперационных осложнений не зарегистрировано. В связи с локальным рецидивом в зоне предыдущей резекции 6 пациентов подвергнуты РАПН и 14 – робот-ассистированной радикальной нефрэктомии. После РАПН интраоперационные осложнения наблюдались в 33 % случаев, послеоперационных не отмечено. После роботической нефрэктомии интраоперационные осложнения не выявлены, послеоперационные отмечены в 7 % случаев. За 3 года наблюдения локальный рецидив отсутствовал у 64 и 82 % больных после РАПН и робот-ассистированной радикальной нефрэктомии соответственно. Трехлетняя выживаемость составила 80 и 79 %, СКФ – 57 и 45 мл/мин/1,73 м^2 соответственно. После аблации все 35 больных были подвергнуты РАПН, интраоперационных осложнений не отмечено, послеоперационные наблюдались в 20 % случаев. Местных рецидивов не зафиксировано, выживаемость без метастазов составила 90 %, СКФ – 38 мл/мин/1,73 м^2 [57].

N.W. Liu и соавт. наблюдали 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин), перенесших повторную открытую ПН по поводу рецидивных опухолей единственной почки. Средний возраст пациентов составил 51 год. Все пациенты ранее перенесли радикальную нефрэктомию на контралатеральном органе по поводу ПКР, 19 из них имели болезнь фон Гиппеля–Линдау. Средний интервал между первой и повторной операцией на ипсилатеральной почке составил 99 (13–200) мес. Средний объем интраоперационной кровопотери – 2400 (800–14 000) мл, при этом 19 (76 %) пациентам потребовались интраоперационные гемотрансфузии. Пережатие почечной артерии было выполнено 12 (48 %) пациентам по усмотрению хирурга или в случае слишком интенсивного кровотечения, которое не позволяло выполнить адекватную резекцию опухоли. Холодовая гипотермия при ишемии почек использовалась у 12 пациентов со средним временем 46 (8–120) мин. Про-

должительность операции в среднем составила 8,5 (4,8–11) ч. Периоперационные осложнения развились у 13 (52 %) пациентов. Наиболее частым интраоперационным осложнением было повреждение сосудов, возникшее у 6 (25 %) пациентов. У 2 пациентов потребовалось восстановить травму почечной вены, в 1 случае – нижней полой вены. У 3 больных выявлены повреждения почечной артерии, попытки ушивания ее дефекта были неуспешными, поэтому выполнена нефрэктомия. Наиболее распространенным послеоперационным осложнением явилось длительное подтекание мочи, которое наблюдалось у 5 (20 %) пациентов. Стентирование мочеточника проводилось 3 пациентам, а 2 больных наблюдали в динамике, у них утечка мочи разрешилась самопроизвольно. Один пациент 70 лет с болезнью фон Гиппеля–Линдау, многочисленными операциями на брюшной полости, выраженной коморбидностью умер от острого инфаркта миокарда [48].

K. Yoshida и соавт. выполнили ПН у 1671 больного, у 79 из них – по поводу спорадического ПКР единственной почки. Повторной ПН были подвергнуты 11 больных, первичной ПН – 68. В 1-й группе наблюдались меньший размер опухоли (p = 0432), длительное время операции (p = 0,0432) и высокий объем кровопотери (p = 0,0002). Между группами значимых различий в других факторах не было. Количество осложнений ≥II степени по классификации Clavien составило 18,2 и 17,6 % соответственно. Среднее снижение СКФ через 3 и 6 мес после операции не отличалось между группами [58].

Функциональные результаты повторных резекций почки

Одними из ключевых задач первичной и повторной ПН остаются сохранение функции почки и предотвращение прогрессирования хронической болезни почек. При этом функция почек после повторных операций может значимо ухудшиться. Однако функциональные результаты повторной ПН, о которых сообщили A. Johnson и соавт., демонстрируют лишь минимальное повышение уровня сывороточного креатинина и снижение СКФ [46]. Послеоперационный уровень креатинина в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с дооперационным показателем (1,35 мг/дл против 1,16 мг/дл; p <0,05), а послеоперационный клиренс креатинина, наоборот, ниже (84,6 мл/мин против 95,3 мл/мин; p = 0,05). У пациентов с двумя почками радиоизотопная ренография также продемонстрировала минимальное снижение раздельной функции почек [46]. M. Watson и соавт. также отметили хорошее сохранение функции почек при 3-месячном наблюдении после повторной РАПН. Так, среднее изменение уровня креатинина составило 5,0 (28–94) %, а снижение СКФ – 5,2 (39,50–24,66) %. Случаев потери почки не было, поэтому не было необходимости в диализе [53]. При сравнении функциональных результатов открытых и робот-ассистированных повторных ПН, выполненных A. Johnson и соавт. [46] и M. Watson и соавт. [53], установлено, что после малоинвазивной резекции почки СКФ снижалась меньше (5,2 % против 10,7 %), незначительно повышался уровень креатинина (0,03 мг/дл против 0,19 мг/дл) и пациенты не нуждались в гемодиализе (0 % против 5,9 %). Эти различия между открытыми и роботизированными повторными ПН могут отражать предвзятость отбора, которая может быть подтверждена в проспективном рандомизированном исследовании.

По данным N.W. Liu и соавт., исходный средний уровень креатинина в сыворотке крови составлял 1,5 мг/дл, после открытой повторной ПН он увеличился до 1,7 мг/дл (p = 0,004) при первом посещении. СКФ снизилась с 53 до 42,5 мл/мин/1,73 м^2 (p = 0,003). Через 12 мес средний уровень креатинина в сыворотке крови значимо снизился с 1,7 до 1,55 мг/дл (p = 0,05), изменение СКФ не было статистически значимым (с 53 до 49 л/мин/1,73 м^2; p = 0,115). В этом исследовании, включившем только пациентов с единственной почкой, перенесших повторную резекцию, у 22 (88 %) из 25 пациентов удалось сохранить почку. Функциональные показатели через 1 и 3 мес продемонстрировали некоторое снижение СКФ, однако через год функция почек восстановилась до дооперационного уровня [48]. По данным G. Bratslavsky и соавт., при 3-й или 4-й попытке органосохраняющей операции процент потери оперируемой почки был намного выше. В их серии из 13 попыток спасительной ПН радикальная нефрэктомия выполнялась в 3 (23 %) случаях, а серьезные осложнения возникли у 6 (46 %) пациентов [47].

Онкологические результаты повторной резекции почки

В настоящее время в литературе доступны только промежуточные онкологические результаты повторной ПН. Из-за высокого риска образования новых опухолей оценка безрецидивной выживаемости остается сложной. J.S. Magera и соавт. сообщили, что 5-летняя общая и раковоспецифическая выживаемость после повторной ПН составила 71 и 83 % соответственно. Время до повторной операции у большинства пациентов существенно различалось [59]. Авторы из Национального института рака сообщили, что в популяции с преимущественно наследственным ПКР примерно у 20–40 % пациентов, перенесших повторную ПН, впоследствии будет локальный рецидив в этой почке и потребуется повторная операция в течение первых 4 лет [46, 48]. Однако наибольшее значение имеет тот факт, что во всех публикациях из данного института раковоспецифическая и безметастатическая выживаемость составляет более 90 % [45–48]. Аналогично для пациентов с единственной почкой, перенесших по-

вторную ПН, N.W. Liu и соавт. сообщали о 95 % выживаемости без метастазов при 5-летнем наблюдении [48]. В то время как ожидаются долгосрочные данные, промежуточные онкологические результаты подтверждают необходимость выполнения повторных операций при рецидивном ПКР.

Заключение

Органосохраняющие операции при ПКР могут ассоциироваться с развитием рецидивов. Предикторами их возникновения могут быть ПХК, высокая стадия заболевания, гистологический подтип ПКР, наследственные заболевания. Выполнение нефрэктомии после предшествующей ПН оставляет пациента с единственной почкой, которая также подвержена риску поражения опухолью. Сохранение функции почек, особенно у пациентов с наследственным ПКР, жизненно важно по нескольким причинам. Несмотря на возможность пересадки почки, наблюдаются значительные заболеваемость и смертность, связанные с диализом, в дополнение к нехватке доступных органов для трансплантации. Кроме этого, пересадка почки больному ПКР может быть сомнительной из-за последующей иммуносупрессивной терапии, снижения иммунитета и увеличения риска рецидива ПКР. Поэтому органосохраняющие операции у этих пациентов позволяют сохранить адекватную функцию почек и предотвратить необходимость в заместительной почечной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurice M.J., Zhu H., Kim S.P., Abouassaly R. Increased use of partial nephrectomy to treat high-risk disease. BJU Int 2016;117(6):75–86. DOI: 10.1111/bju.13262
2. Hung A.J., Cai J., Simmons M.N., Gill I.S. “Trifecta” in partial nephrectomy. J Urol 2013;189(1):36–42. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.042
3. Lee H.J., Liss M.A., Derweesh I.H. Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors. Curr Opin Urol 2014;24(5):448–52. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000081
4. Muhlbauer J., Kowalewski K.F., Walach M.T. et al. Partial nephrectomy preserves renal function without increasing the risk of complications compared with radical nephrectomy for renal cell carcinoma of stages pT2–3a. Int J Urol 2020;27(10):906–13. DOI: 10.1111/iju.14326
5. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Eur Urol 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060
6. Hamilton Z.A., Capitano U., Pruthi D. et al. Risk factors for upstaging, recurrence and mortality in clinical T1–2 renal cell carcinoma patients upstaged to pT3 disease: an international analysis utolozing the 8th edition of the tumor-node-metastasis staging criteria. Urology 2020;138:60–8. DOI: 10.1016/j.urology.2019.11.036
7. Deng H., Fan Y., Yuan F. et al. Partial nephrectomy provides equivalent oncologic outcomes and better renal function preservation than radical nephrectomy for pathological T3a renal cell carcinoma. Int Braz J Urol 2021;47(1):46–60. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0167
8. Shah P.H., Moreira D.M., Okhunov Z. et al. Positive surgical margin increase risk of recurrence after partial nephrectomy fot high risk renal tumors. J Urol 2016;196(2):327–34. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.075
9. Carvalho J.A., Nunes P., Tavares-da-Silva E. et al. Impact of positive surgical margins after partial nephrectomy. Eur Urol Open Sci 2020;21:41–6. DOI: 10.1016/j.euros.2020.08.006
10. Eggener S.E., Yossepowitch O., Pettus J.A. et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol 2006;24(19):3101–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8280
11. Capogrosso P., Capitanio U., La Croce G. et al. Follow-up after treatment for renal cell carcinoma: the evidence beyond the guidelines. Eur Urol Focus 2016;1(3):272–81. DOI: 10.1016/j.euf.2015.04.001
12. Kriegmair M.C., Bertolo R., Karakiewicz P.I. et al. Systematic review of the management of local kidney cancer relapse. Eur Urol Oncol 2018;1(6):512–23. DOI: 10.1016/j.euo.2018.06.007
13. Du Y., Grullich C., Hadaschik B. et al. Local recurrence after curative surgical treatment of renal cell cancer: a study of 91 patients. Clin Genitourin Cancer 2016;14(4):379–85. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.01.012
14. Mouracade P., Kara O., Maurice M.J. et al. Patterns and predictors of recurrence after partial nephrectomy for kidney tumors. J Urol 2017;197(6):1403–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.046
15. Maher E.R. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. World J Urol 2018;36(2):1891–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2288-5
16. Wood E.L., Adibi M., Qiao W. et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. J Urol 2018;199(2):393–400. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.072
17. Carlo M.I., Ari Hakimi A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecuar insights. Eur Urol 2019;76(1):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015
18. Takagi T., Yoshida K., Wada A. et al. Predictive factors for recurrence after partial nephrectomy for clinical T1 renal cell carcinoma: a retrospective study of 1227 cases from a single institution. Int J Clin Oncol 2020;25(5):892–8. DOI: 10.1007/s10147-020-01632-x
19. Salkini M.W., Idris N., Lamoshi A.R. The incidence and pattern of renal cell carcinoma recurrence after robotic partial nephrectomy. Urol Ann 2019;11(4):353–7. DOI: 10.4103/UA.UA_134_18
20. Peyronnet B., Seisen T., Oger E. et al. Comparison of 1800 robotic and open partial nephrectomies for renal tumors. Ann Surg Oncol 2016;23(13):4277–83. DOI: 10.1245/s10434-016-5411-0
21. Omidele O.O., Davoudzadeh N., Palese M. Trifecta outcomes to assess learning curve of robotic partial nephrectomy. JSLS 2018;22(1):e2017.00064. DOI: 10.4293/JSLS.2017.00064
22. Chang K.D., Raheem A.A., Kim K.H. et al. Functional and oncological outcomes of open, lapariscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicenter comparative matched-pair analyses wiith a median of 5 years follow up. BJU Int 2018;122(4):618–26. DOI: 10.1111/bju.1425
23. Beauval J.B., Peyronnet B., Benoit T. et al. Long-term oncological outcomes after robotic partial nephrectomy for renal cell carcinoma:a prospective multicentre study. World J Urol 2018;36(6):897–904. DOI: 10.1007/s00345-018-2208-8
24. Tabayoyong W., Abouassaly R., Kliechle J.E. et al. Variation in surgical margin status by surgical approach among patients undergoing partial nephrectomy for small renal masses. J Urol 2015;194(6):1548–53. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.076

25. Petros F.G., Metcalfe M.J., Yu K.J. et al. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience. World J Urol 2018;36(7):1093–101. DOI: 10.1007/s00345-018-2241-7
26. Bensalah K., Pantuck A.J., Rioux-Leclercq N. et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol 2010;57(3):466–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.048
27. Raz O., Mendlovic S., Shilo Y. et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron-sparing surgery. Urology 2010;75(2):277–80. DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.110
28. Borghesi M., Brunocilla E., Schiavina R., Martorana G. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: uncidence, clinical impact and management. Clin Genitourin Cancer 2013;11(1):5–9. DOI: 10.1016/.clgc.2012.09.010
29. Antic T., Taxy J.B. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. Am J Clin Pathol 2015;143(5):645–51. DOI: 10.1309/AJCP7LKLZ8JSJQRG
30. Marszalek M., Carini M., Chlosta P. et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. Eur Urol 2012;61(4):757–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.028
31. Khalifeh A., Kaouk J.H., Bhayani S. et al. Positive surgical margins in robot-assisted partial nephrectomy: a multi-institutional analysis of oncologic outcomes (leave no tumor behind). J Urol 2013;190(5):1674–9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.110
32. Kryvenko O.N., Shah P.H., Moreir D.M. et al. Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors. Urol Oncol 2017;35(2):449–50. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.013
33. Hakam N., Abou Heidar N., Khabsa J. et al. Does a positive surgical margin after nephron sparing surgery affect oncological outcome in renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis. Urology 2021;156:30–9. DOI: 10.1016/j.urology.2021.04.058
34. Henderickx M.M., Baldew S.V., Marconi L. et al. Surgical margins after partial nephrectomy as prognostic factor for the risk of local recurrence in pT1 RCC: a systematic review and narrative synthesis. World J Urol 2022;40(9):2169–79. DOI: 10.1007/s00345-022-04016-0
35. Li Q.L., Guan H.W., Zhang Q.P. et al. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. Eur Urol 2003;44(4):448–51. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00310-5
36. Sutherland S.E., Resnick M.I., Maclennan G.T., Goldman H.B. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? J Urol 2002;167(1):61–4.
37. Carini M., Minervini A., Lapini A. et al. Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. J Urol 2006;175(6):2022–6. DOI: 10.1016/Soo22-5347(6)00275-8
38. Minervini A., Ficarra V., Rocco F. et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. J Urol 2011;185(5):1604–10. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.048
39. Lee J., Kim J., Kim J.C. et al. Evaluation of the surgical margin threshold for avoiding recurrence after partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. Yonsei Medical J 2022;63(2):173–8. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.2.173
40. Radfar M., Ameri F., Dadpour M. et al. Partial nephrectomy and positive surgical margin, oncologic outcomes and predictors: a 15-year single institution experience. Cent Eur J Urol 2021;74(4):516–22. DOI: 10.5173/ceju.2021.0191
41. Marchinena P.G., Tirapegui S., Gonzalez I.T. et al. Positive surgical margins are predictors of local recurrence in conservative kidney surgery for pT1 tumors. Int Braz J Urol 2018;44(3):475–82. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0039
42. Laganosky D.D., Filson C.P., Master V.A. Surgical margins in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. Curr Urol Rep 2017;18(1):8. DOI: 10.1007/s11934-017-0651-5
43. Shuch B., Linehan W.M., Bratslavsky G. Repeat partial nephrectomy: surgical, functional and oncological outcomes. Curr Opin Urol 2011;21(5):368–75. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32834964ea
44. Nguyen C.T., Lane B.R., Kaouk J.H. et al. Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. J Urol 2008;180(1):104–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.046
45. Kowalczyk K.J., Hooper H.B., Linehan W.M. et al. Partial nephrectomy after previous radiofrequency ablation: the National Cancer Institute experience. J Urol 2009;182(5):2158–63. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.064
46. Johnson A., Sudarshan S., Liu J., Linehan W.M. et al. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. J Urol 2008;180(1):89–93. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.030
47. Bratslavsky G., Liu J.J., Johnson A.D. et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. J Urol 2008;179(1):67–70. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.150
48. Liu N.W., Khurana K., Sudarshan S. et al. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. J Urol 2010;183(5):1719–24. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.010
49. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. J Urol 2016;196(4):989–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081
50. Johnson B.A., Cadeddu J.A. Current opinion in urology 2017: focal therapy of small renal lesions. Curr Opin Urol 2018;28(2):166–71. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000475
51. Matin S.F., Ahrar K., Cadeddu J.A. et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. J Urol 2006;176(5):1973–7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.016
52. Okhunov Z., Chamberlin J., Moreira D.M. et al. Salvage percutaneous cryoablation for locally recurrent renal-cell carcinoma after primary cryoablation. J Endourol 2016;30(6):632–7. DOI: 10.1089/end.2016.0088
53. Watson M., Sidana A., Walton Diaz A. et al. Repeat robotic partial nephrectomy: characteristics, complications and renal functional outcomes. J Endourol 2016;30(11):1219–26. DOI: 10.1089/end.2016.0517
54. Autorino R., Khalifeh A., Laydner H. et al. Repeat robot-assisted partial nephrectomy: feasibility and early outcomes. BJU Int 2013;111(5):767–72. DOI: 10.1111/j.1464-4108.2013.11800.x
55. Jain S., Yates J.K., Munver R. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy for recurrent renal-cell carcinoma in patients previously treated with nephron-sparing surgery. J Endourol 2013;27(3):309–12. DOI: 10.1089/end.2012.0184
56. Gurram S., Friedberg N.A., Gordhan C. et al. Reoperative partial nephrectomy – does previous surgical footprint impact outcomes? J Urol 2021;206(3):39–547. DOI: 10.1097/JU.0000000001837
57. Martini A., Turri F., Barod R. et al. Surgery for local recurrence after surgical resection or renal mass ablation: classification, techniques and clinical results. Eur Urol 2021 80(6):730–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.04.003
58. Yoshida K., Kondo T., Takagi T. et al. Clinical outcomes of repeat partial nephrectomy compared to initial partial nephrectomy of a solitary kidney. Int J Clin Oncol 2020;25(6):1155–62. DOI: 10.1007/s10147-020-01633-w
59. Magera J.S., Frank I., Lohse C.M. et al. Analysis of repeat nephron sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant. J Urol 2008;179(3):853–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.049

ORCID автора / ORCID of author
Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: https://orcid.org/0000-0002-2359-6973

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Статья поступила: 08.09.2022. **Принята к публикации:** 07.04.2023.
Article submitted: 08.09.2022. **Accepted for publication:** 07.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-151-159

Современная молекулярная диагностика на основе микроРНК для прогноза поведения уротелиальной карциномы

В.Ю. Старцев[1], С.Л. Воробьев[2], Н.И. Тяпкин[3], А.Э. Саад[4], Г.В. Кондратьев[1]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;
[2]ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192071 Санкт-Петербург, пр-кт Славы, 32;
[3]ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, 188663 Ленинградская область, Кузьмоловский, ул. Заозерная, 2;
[4]ООО «Многопрофильная клиника «Сестрорецкая»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Пограничников, 2, стр. 1

Контакты: Николай Иванович Тяпкин *nikt1982@gmail.com*

Введение. Рак мочевого пузыря, или уротелиальная карцинома, представляет собой распространенное, агрессивное и до сих пор трудно прогнозируемое заболевание. Для проведения адекватной терапии крайне необходима своевременная диагностика, поскольку раннее выявление этой опухоли может значительно увеличить выживаемость пациента в любом возрасте. Все бо́льшую значимость приобретают молекулярно-генетические исследования у онкологических пациентов, в том числе с карциномой уротелия. В мировой литературе описан и практически используется ряд основных молекулярно-генетических биомаркеров уротелиальной карциномы, однако сведения о роли исследований микроРНК (miRNA) в диагностике этого заболевания стали доступны лишь в последние годы.
Цель исследования – изучение информации в мировой медицинской литературе о значении идентификации miRNA в резецированных тканях мочевого пузыря с немышечно-инвазивными уротелиальными опухолями.
Материалы и методы. Изучены публикации мировой научной литературы в базах данных PubMed, CrossRef и Scopus за 2001–2022 гг.
Результаты. Результаты исследований демонстрируют, что прогностические уровни некоторых miRNA, а также ассоциированных с ними белков следует оценивать в исходной опухолевой ткани и везикулах мочи в разных клинических условиях. Применение молекулярно-генетического исследования как одного из новых методов диагностики позволит персонализировать подход к лечению конкретного пациента и при необходимости сделать выбор в пользу более агрессивного метода лечения. В свою очередь, это позволит увеличить общую выживаемость и повысить качество жизни пациента с агрессивной опухолью.
Заключение. Следующие несколько лет предполагают появление множества новых открытий, которые помогут раскрыть секреты нарушения регуляции miRNA при уротелиальной карциноме, что приведет к разработке и применению новой таргетной терапии у этого контингента пациентов.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, рак мочевого пузыря, микроРНК, молекулярная диагностика, везикулы мочи, аспирационная биопсия, биомаркер рака мочевого пузыря

Для цитирования: Старцев В.Ю., Воробьев С.Л., Тяпкин Н.И. и др. Современная молекулярная диагностика на основе микроРНК для прогноза поведения уротелиальной карциномы. Онкоурология 2023;19(1):151–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-151-159

Modern mRNA-based molecular diagnostics for prediction of urothelial carcinoma behavior

V.Yu. Startsev[1], S.L. Vorobyov[2], N.I. Tyapkin[3], A.E. Saad[4], G.V. Kondratiev[1]

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;
[2]National Center for Clinical Morphological Diagnostics; 32 Prospekt Slavy, Saint Petersburg 192071, Russia;
[3]L.D. Roman Leningrad Regional Clinical Oncological Hospital; 2 Zaozernaya St., Kuzmolovskiy, Leningrad region 188663, Russia;
[4]"Sestroretskaya" Multi-field Clinic; Build. 1, 2 Pogranichnikov St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia

Contacts: Nikolay Ivanovich Tyapkin *nikt1982@gmail.com*

Background. Bladder cancer, or urothelial carcinoma, is a common, aggressive, and still difficult to predict disease. For adequate therapy, timely diagnosis is essential since early detection of this tumor can significantly increase patient's survival at any age. Molecular genetic studies in cancer patients, including those with urothelial carcinoma, are becoming increasingly important. A number of major molecular genetic biomarkers of urothelial carcinoma are described in the world literature and used in clinical practice, however, information on the role of microRNA (miRNA) studies in the diagnosis of this disease has become available only in recent years.
Aim. To examine information of the world literature on the significance of miRNA identification in resected bladder tissues with non-muscle invasive urothelial tumors.
Materials and methods. We studied information from the world medical literature in the PubMed, CrossRef and Scopus databases dated between 2001 and 2022 on the significance of miRNA identification in resected bladder tissues with non-muscle invasive urothelial tumors.
Results. The results of the studies demonstrate that predictive levels of some miRNAs, as well as their associated proteins, should be assessed in the original tumor tissue and urinary vesicles in different clinical settings. The use of molecular genetic research, as one of the new diagnostic methods, will allow to personalize treatment for a particular patient and, if necessary, make a choice in favor of a more aggressive treatment method. In turn, this will increase the overall survival and quality of life of patients with aggressive tumors.
Conclusion. The next few years may bring many new discoveries that will help to unlock the secrets of miRNA dysregulation in urothelial carcinoma, leading to development and application of new targeted therapies in this patient population.

Keywords: urothelial carcinoma, bladder cancer, microRNA, molecular diagnostics, urine vesicles, aspiration biopsy, bladder cancer biomarker

For citation: Startsev V.Yu., Vorobyov S.L., Tyapkin N.I. et al. Modern mRNA-based molecular diagnostics for prediction of urothelial carcinoma behavior. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):151–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-151-159

Введение

Рак мочевого пузыря, или уротелиальная карцинома (УТК), занимает 9-е место в мире по распространенности среди злокачественных опухолей, 2-е место среди карцином органов мочевыделительной системы и 13-е место по частоте среди причин смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. При постановке первичного диагноза приблизительно 3/4 случаев УТК имеют форму немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) [3].

Стратегии лечения НМИРМП включают трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря с последующей внутрипузырной химиотерапией или иммунотерапией, в то время как основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) является радикальная цистэктомия, иногда в сочетании с системной медикаментозной противоопухолевой терапией [4]. У пациентов с МИРМП отдельных групп возможно сохранить мочевой пузырь (би-, три- и тетрамодальный подходы), и научные дебаты на этот счет продолжаются до сих пор.

Для проведения адекватной терапии крайне необходима своевременная диагностика, поскольку раннее выявление УТК может значительно увеличить выживаемость пациента [5]. Междисциплинарная диагностика УТК с привлечением не только специалистов лучевой диагностики и гистоморфологов, но и генетиков становится все более актуальной. Существенные препятствия обнаруживаются и в научной сфере, и в знании клиницистов, что требует сотрудничества химиков, физиков, биологов, клиницистов, материаловедов, инженеров и технических исследователей. Успешный выбор метода диагностики способен привести к повышению ее качества и индивидуализированному лечению рака с помощью наименее инвазивных подходов.

Усилия современной науки направлены на изучение новых технологий ранней диагностики УТК. Известные биомаркеры охватывают широкий спектр биохимических объектов: нуклеиновые кислоты, белки, сахара, малые метаболиты, цитогенетические и цитокинетические параметры, а также целые опухолевые клетки, обнаруживаемые в жидкостях организма. Их можно использовать для диагностики, прогноза поведения опухоли, оценки риска прогрессирования, а также эффективности лечения пациента, ее токсичности и риска развития рецидивов УТК. Перечень биомаркеров этой опухоли, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), представлен в таблице.

Чувствительность большинства представленных тестов возрастает с увеличением стадии опухоли или степени ее злокачественности (см. таблицу) [6]. Некоторые тесты демонстрируют ложноположительные результаты, связанные, например, с воспалением или макрогематурией, что затрудняет диагностику рецидивов УТК [7]. Именно поэтому одобренные FDA

Одобренные тесты и биомаркеры уротелиальной карциномы [8, 9]
Approved urothelial carcinoma tests and biomarkers [8, 9]

Тест Test	**Биомаркер** Biomarker	**Тип исследования** Assay type	**Чувствительность, среднее значение (диапазон), %** Sensitivity, mean (range), %	**Специфичность, среднее значение (диапазон), %** Specificity, mean (range), %
NMP22®BC test	NMP-22	Сэндвич-иммуноанализ Sandwich immunoassay	69 (26–100)	77 (41–92)
NMP22®BladderChek®	NMP-22	Сэндвич-иммуноанализ Sandwich immunoassay	58 (51–85)	88 (77–96)
BTA stat®	Белок-аналог фактора комплемента H Complement factor H-related protein	Калориметрический иммуноанализ Calorimetric immunoassay	64 (29–83)	77 (56–86)
BTA TRAK®	Белок-аналог фактора комплемента H Complement factor H-related protein	Сэндвич-иммуноанализ Sandwich immunoassay	65 (53–91)	74 (28–83)
ImmunoCyt™	Карциноэмбриональный антиген и 2 муцина Carcinoembryonic antigen and 2 mucins	Иммунофлуоресцентная цитология Immunofluorescent cytology	78 (52–100)	78 (63–79)
UroVysion™	Анеуплоидия хромосом 3, 7, 17 и потеря локуса 9p21 Chromosome 3, 7, 17 aneuploidy and 9p21 locus loss	Мультитаргетная методика флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) Multitarget fluorescence *in situ* hybridization (FISH)	63 (30–86)	87 (63–95)

тесты до сих пор не заменили существующие стандарты при динамическом наблюдении: исследование цитологии осадка мочи и цистоскопию.

Несмотря на множество известных, но пока не одобренных FDA тестов и биомаркеров (BLCA-1, BLCA-4, гиалуронидаза, цитокератины 8, 18, 19, сурвивин, ProEGF, SAA4, APOA1, APOA2, APOB, APOC2, APOC3, APOE, CCL18, PAI-1, CD44, FGFR3, p53, CDK1, HOXA13, MDK, IGFBP5 и др.), большинство из них не используются в рутинной клинической практике: не было проведено сравнительных исследований биомаркеров с достаточным объемом выборки в качестве дополнения или замены цистоскопии. Тесты демонстрируют низкую чувствительность и, следовательно, «пропускают» значительную часть больных УТК, демонстрируя ложноотрицательные результаты. В целях улучшения диагностики проводятся обширные исследования по поиску чувствительных и специфических биомаркеров карциномы уротелия. Разработка генных биомаркеров способствует поиску новых терапевтических мишеней и оценке прогноза опухолей, в том числе УТК [10].

МикроРНК (miRNA) – короткие, некодирующие молекулы длиной до 25 нуклеотидов, участвующие в регуляции экспрессии генов. Данные молекулы участвуют в дифференцировке, пролиферации, апоптозе. При этом их концентрация может меняться при патологических процессах, что представляет наибольший интерес в медицинской практике.

В 2007 г. было описано, что секретированные одним типом клеток miRNA могут переноситься в другие типы клеток. Это означает, что кроме клеточной miRNA в организме присутствует и внеклеточная циркулирующая miRNA, которая была обнаружена в различных биологических жидкостях. По современным представлениям, появление циркулирующей miRNA в крови может быть результатом как секреции их клетками, так и гибели самих клеток при апоптозе и некрозе [11].

Систематический обзор известных на сегодня miRNA, потенциальных биомаркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы, был выполнен в 2018 г. российскими кардиологами [12]. Также выяснилось, что кроме кардиоваскулярных заболеваний циркулирующие в крови miRNA могут быть прогностическим и предиктивным фактором инсульта [13]. Наиболее перспективным может оказаться исследование miRNA в качестве биомаркеров для ранней диагностики

онкологических заболеваний. Опубликован ряд масштабных исследований, систематических обзоров и метаанализов, указывающих, что профили экспрессии циркулирующих miRNA, особенно с использованием их комбинации, имеют большую потенциальную диагностическую ценность для точного и раннего обнаружения опухоли молочной железы [14–16]. Подобные исследования проводятся и для других локализаций опухолей, но в российской научной литературе освещены пока недостаточно.

Цель исследования – изучение информации в мировой медицинской литературе о значении идентификации miRNA в резецированных тканях мочевого пузыря с НМИРМП.

Материалы и методы

Изучены публикации мировой научной литературы за 2001–2022 гг. о результатах молекулярной диагностики образцов тканей УТК, полученные в базах данных PubMed, CrossRef и Scopus. Использован сплошной поиск по ключевым словам.

Результаты

Биомаркеры на основе РНК, включая уровни экспрессии кодирующих и некодирующих РНК, играют важную роль во многих биологических процессах [17].

Малые РНК (длиной 20–22 нуклеотида), не способные кодировать белок, считаются жизненно важными регуляторами развития и прогрессирования многих видов рака, включая УТК [18]. Первая miRNA была обнаружена у *Caenorhabditis elegans* в 1993 г. [19], однако общая регуляторная функция miRNA впервые полноценно описана только в 2001 г. [20].

Исследование некодирующих РНК при раке признано многообещающим в связи с высокой прогностической ценностью отчасти потому, что небольшой размер этих частиц делает их устойчивыми к деградации и, следовательно, к изменениям [21]. MiRNA регулирует свои гены-мишени, связываясь с их специфическими сайтами, затем модифицирует ген-мишень посредством репрессии трансляции, расщепления, деградации или секвестрации [22]. MiRNA включают группу из нуклеотидных некодирующих РНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [23], действуя как опухолевые супрессоры или онкогены и модулируя различные опухолесупрессивные/онкогенные пути [24]. Различия в экспрессии этих РНК наблюдались в образцах рака в сравнении с образцами здоровой ткани, а также в образцах колоректального рака и карцином молочной железы в разных стадиях [25, 26]. На сегодняшний день уровень экспрессии miRNA рассматривается как диагностический биомаркер различных видов рака [27].

S.P. Deng и соавт. идентифицировали гены, характеризующиеся высокой диагностической значимостью для УТК (*GDF9*, *CYP1A2*, *ATF7*, *TRPM3*, *CER1*, *PTPRJ*, *KCNIP1* и *LRRC15*), путем построения и оценки 2 клеточных линий (нормальные и раковые клетки) [28]. H. Gaballah путем сравнения инвазивных и неинвазивных образцов с помощью пакета R. Limma идентифицировал гены-кандидаты (*PURA*, *SRPK2*, *TRAK1*, *BRD2* и *UPF3*) для оценки прогрессии и вероятности инвазивного роста культур клеток УТК [29]. X. Zhang и соавт. выявили *POU2F3*, *NKD1*, *CYP2C8*, *LINC00189*, *GCC2* и *OR9Q1* при плоскоклеточной УТК [30]. Уровни экспрессии указанных генов в тканях опухолей мочевого пузыря были проанализированы с учетом выявленных в моче miRNA.

Y. Di и соавт. изучили взаимодействия генов и их miRNA-мишеней посредством двусторонних сетей и идентифицировали гены и биомаркеры miRNA в различных образцах УТК [31]. Среди перечня генов были исключены гены с низким уровнем экспрессии и выделены *COL5A1*, *COL8A1* как наиболее значимые для прогноза УТК (p <0,01) и возможные терапевтические мишени. Авторами отмечено, что *COL5A1* кодирует α-цепь, связанную с коллагеном XI типа, и способствует метастазированию аденокарциномы легкого [32], а ген *COL8A1* кодирует короткие α-цепи коллагена VIII типа, связанные с ангиогенезом и ремоделированием сосудов, и играет важную роль в развитии гепатокарциномы [31–33].

Сильная взаимосвязь между miRNA и канцерогенезом указывает на потенциальное применение miRNA в клинической онкоурологии. Так, в 2013 г. L. Adam и соавт. предположили перспективность использования miRNA семейства miR-200 (например, miR-141, -141a, -429, -192 и др.) в качестве неинвазивных диагностических и прогностических маркеров УТК [34], а в 2020 г. M. Taheri и соавт. сообщили об использовании miR-26b-5p как прогностического биомаркера рецидива и прогрессирования УТК [35, 36]. Молекула miR-29c идентифицирована как ген-супрессор рака, подавляющий пролиферацию, миграцию и инвазию клеток при УТК [18].

Внимание исследователей давно приковано к особой форме miRNA – miR-26b, блокирующей переход G1/S-фазы клеточного цикла путем активации белка контрольной точки pRb [37]. В 2009 г. F. Gottardo и соавт. отметили выраженное (p = 0,0006) снижение экспрессии miR-26b среди группы из 10 miRNA с нарушенной регуляцией в поперечном скрининге УТК (n = 25) по сравнению с представителями нормальной ткани мочевого пузыря (n = 2) [38], что совпало с результатами более ранних исследований. Позже группой авторов на модели УТК high grade (26 % pTa, 74 % pT1) было установлено, что именно miR-26b-5p была наиболее тесно связана с рецидивом УТК (p = 0,00084, с поправкой на пол, возраст, множественность, размер опухоли, стадию, степень злокачественности) и с про-

грессированием ($p = 0,02$) [35]. При этом не получено корреляции экспрессии miR-26b-5p с полом ($p = 0,90$), множественностью поражения ($p = 0,95$), размером опухоли ($p = 0,62$), стадией и степенью злокачественности УТК ($p = 0,06$), наличием химиотерапии ($p = 0,1$) или проведением терапии БЦЖ (бациллой Кальметта–Герена) ($p = 0,71$), а также с возрастом на момент постановки диагноза ($p = 0,27$). Концентрация miR-26b-5p в опухоли была ниже, чем в гистологически нормальной соседней ткани, более чем в 65 % резецированных образцов.

Ген *MYC*, избыточно экспрессируясь примерно в половине образцов НМИРМП, не показал корреляции со стадией или степенью злокачественности опухоли [39], но подавлял *CTDSP* и miR-26b, что, возможно, объясняет низкие уровни miR-26b, наблюдаемые в некоторых опухолях [37]. Отмечается, что ген *MYC* – трудно поддающаяся лечению терапевтическая мишень, потому именно оценка концентрации miR-26b может служить потенциальной альтернативой для снижения риска рецидива.

Данные молекулы используются для диагностики и других видов карцином. Так, уровни miR-26b были значительно ниже в образцах сыворотки пациентов с раком предстательной железы по сравнению с образцами тканей здоровых реципиентов ($p < 0,001$) [40, 41].

В последние годы появилась информация о воздействии и на другие варианты РНК: в эксперименте сверхэкспрессия miR-20a-5p способствовала пролиферации, миграции и инвазии клеток УТК, а ингибирование данной молекулы подавляло пролиферацию, инвазию и миграцию этих клеток. В качестве гена-мишени miR-20a-5p определен *NR4A3* (в эксперименте *in vitro*), сверхэкспрессия которого может обратить вспять канцерогенный эффект miRNA. Данному субъекту также предрекают значительную роль потенциальной терапевтической мишени лечения УТК [42].

Подчеркивается роль высокой экспрессии данных форм РНК для прогноза общей выживаемости при УТК. Так, J.T. Lin и K.W. Tsai свидетельствуют о значительном сравнительном росте концентрации let-7b-5p, miR-149-5p, -146a-5p, -193a-5p и -423-5p в тканях УТК и высокой экспрессии miR-149-5p и -193a-5p, ассоциированной со снижением общей выживаемости пациентов [43].

Регуляция miR-320a [44] и miR-29c [45] за счет суперэкспрессии геном с повышенной экспрессией таурина (*TUG1*) представляется интересной в эксперименте для прогноза развития УТК, меланомы [46] и рака желудка [47], что требует большего количества наблюдений. В свою очередь, экспрессия *TUG1* повышена в тканях почечно-клеточного рака и положительно коррелирует со степенью по Фурману и размером опухоли, а депрессия *TUG1* может подавлять пролиферацию, миграцию и инвазию клеток карциномы, а также индукцию апоптоза *in vitro* [48]. Эти положения представляют особый интерес для исследователей вариантов онкоурологической патологии.

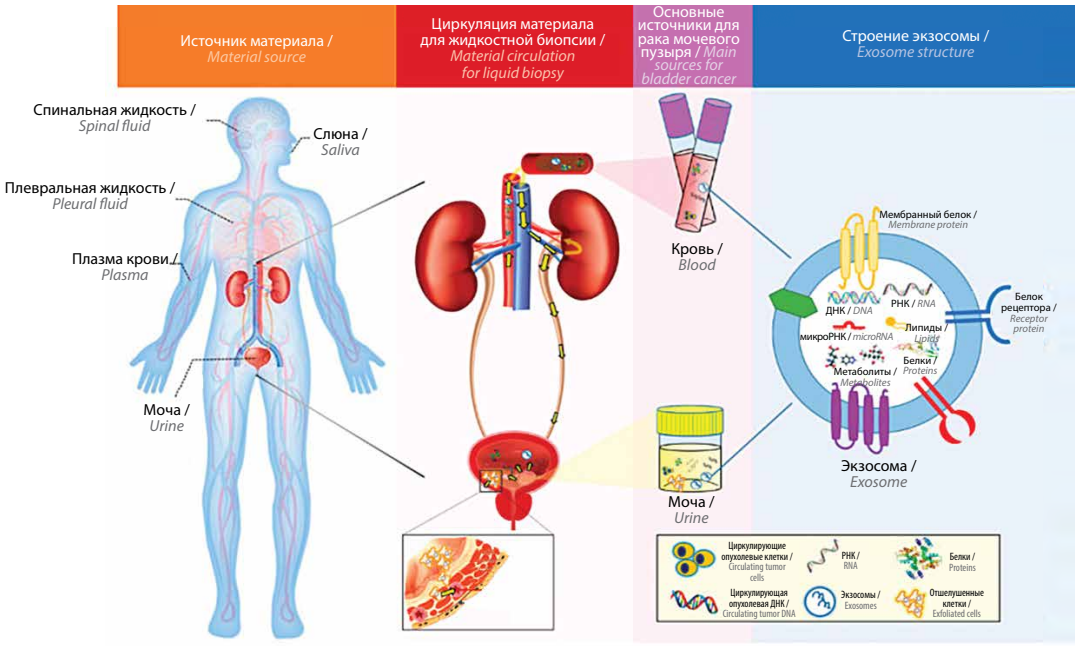
Множество других исследователей наблюдали аномальную экспрессию *TUG1*, тесно связанную с прогрессией и развитием УТК. Заявлено о подавлении пролиферации и инициации апоптоза в клеточных линиях УТК при депрессии *TUG1* посредством угнетения miR-142 [49]. В то же время J. Tan и соавт. обнаружили повышенный уровень *TUG1* в клеточных линиях и тканях УТК, а нокдаун *TUG1* способствовал подавлению метастазирования клеток карциномы путем ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода miR-145/ZEB220 [50]. R. Iliev и соавт. отметили активацию *TUG1* в метастатических УТК при отрицательной корреляции с общей выживаемостью пациентов с МИРМП [51]. Точный молекулярный механизм, с помощью которого *TUG1* способствует прогрессии УТК, до сих пор неясен, однако понятно, что ген – потенциальный биомаркер данной опухоли.

Длинноцепочечные молекулы РНК также находятся в поле зрения современных исследователей в связи с высокой ($p = 0,0151$) потенциальной особенностью прогноза рецидива УТК [52, 53].

В настоящее время появились работы, в которых авторы стремятся использовать miRNA для дифференцировки опухолей с потенциалом к мышечной инвазии, что значимо выделяет эти диагностикумы из перечня имеющихся методик. S. Baumgart и соавт. проанализировали 63 miRNA с различной экспрессией ($p < 0,05$) в образцах тканей МИРМП и НМИРМП: экспрессия miR-146b-5p, -155-5p, -138-5p и -200a-3p (определена количественной полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени) была связана с высокой степенью злокачественности УТК и склонностью к инвазии [54].

Изучение микровезикул (extracellular vesicles, EV) мочи у пациентов с УТК, начатое несколько лет назад, получило новое развитие в связи с исследованиями концентрации miRNA в EV (см. рисунок).

Под образцами жидкостной (или аспирационной) биопсии понимают любую жидкую среду организма, включая мочу, сыворотку, плазму, слюну, спинномозговую жидкость и плевральную жидкость (см. рисунок). При УТК моча (непосредственно контактирует с опухолью), сыворотка и плазма крови широко используются для диагностики. Нуклеиновые кислоты опухолевого происхождения распространяются с кровью (желтые стрелки на втором изображении указывают на кровообращение в органах мочевыделительной системы), что способствует обнаружению биомаркеров и в крови, и в моче (клетки опухоли, циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующая опухолевая ДНК и экзосомы, или EV). Экзосомы действуют как важные медиаторы межклеточной коммуникации, передавая



Схематическое изображение источников аспирационной, или жидкостной, биопсии (Liquid Biopsy) и биомаркеров жидкостной биопсии (пояснения в тексте). Адаптировано из [55] с разрешения авторов

Diagram of the sources of aspiration or liquid biopsy and its biomarkers (explanation in the text). Adapted from [55] with permission from the authors

свое содержимое, включая ДНК, РНК, miRNA, липиды, белки и метаболиты, а благодаря двухслойной липидной структуре EV чрезвычайно стабильны и могут сопротивляться деградации ферментами, такими как РНКазы.

J.D. Long и соавт. выделили панель miRNA (miR-26a, -93, -191, -940) в EV пациентов с УТК и лиц без опухоли, что позволило провести высокочувствительное исследование (чувствительность 88 %, специфичность 78 %, площадь под ROC-кривой (AUC) 88,8 %) [56]. Зафиксированы показатели чувствительности 80 % для pTaG1, 95 % для pT1G3, 90 % для ≥T2 и специфичности 77 % для здоровых доноров и 80 % для отсутствия признаков заболевания.

Чуть позже O. Strømme и соавт. провели секвенирование ряда miRNA в EV образцов тканей УТК до хирургического вмешательства (трансуретральная резекция мочевого пузыря) и после него. В результате miR-451a и -486-5p оказались значительно активизированы в дооперационном периоде у пациентов с УТК в стадии pT1, что делает эти показатели привлекательными для оценки безрецидивной выживаемости больных УТК [57].

С каждым годом в научных экспериментах обнаруживают все новые варианты miRNA в моче пациентов, чувствительные к наличию опухолевых клеток, – miR-124-3p, -182-5p, -1-3p, -196a-5p, -23b-3p и -34a-5p с высоким результатом (AUC 0,985) [58], miR-200c/-141, miR-216a/-217 и miR-15b/-16-2 [59], и являющиеся независимыми предикторами рецидивирования (повышение экспрессии miR-199a ($p = 0{,}006$) и снижение экспрессии miR-31 ($p = 0{,}01$)) и прогрессирования УТК (повышение экспрессии miR-21 ($p = 0{,}03$) и снижение экспрессии miR-31 ($p = 0{,}02$)) [60]. Таким образом, miRNA служат многообещающими биомаркерами для выявления инвазивных и высокозлокачественных карцином мочевого пузыря. Этот метод в дополнение к иммуногистохимическому методу диагностики может предоставить новый диагностический инструмент и улучшить индивидуализацию решений для своевременного выбора более агрессивного метода лечения пациентов.

Заключение

Результаты исследований демонстрируют, что прогностические уровни miR-26b, -451a, -486-5p и многих других miRNA, а также ассоциированных с ними белков (кодируемых геном *TUG1*) возможно оценить в исходной опухолевой ткани в разных клинических условиях. Необходима дальнейшая проверка прогностического значения этих показателей в исходной опухолевой ткани.

В будущем планируется осветить наиболее важные miRNA в контексте прогноза УТК и раскрыть дополнительные пути, которые контролируют экспрессию отдельных miRNA. Исследованиям в этой области будут способствовать достижения в области геномной инженерии с использованием технологии CRISPR-Cas9 (короткие палиндромные повторы с регулярными интервалами – CRISPR-ассоциированный белок 9),

моделирования на мышах и систем культивирования органоидов для моделирования рака, а также путем применения высокопроизводительных технологий секвенирования, которые позволят выявлять известные на сегодняшний день мутации, вызывающие рак.

С учетом наличия этого мощного набора инструментов следующие несколько лет обещают захватывающие открытия, которые помогут раскрыть секреты нарушения регуляции miRNA при такой агрессивной опухоли, как УТК. Понимание молекулярных и клеточных путей, контролирующих биогенез miRNA, и того, как эти механизмы работают при карциноме, позволит определить терапевтические мишени с разработкой таргетной терапии, что даст возможность восстановить профили экспрессии miRNA и обойти проблемы, связанные с доставкой синтетических миметиков miRNA (antagomiRs).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254
2. Huang R., Zheng Z., Xian S. et al. Identification of prognostic and bone metastatic alternative splicing signatures in bladder cancer. Bioengineered 2021;12(1):5289–304. DOI: 10.1080/21655979.2021.1964252
3. Seidl C. Targets for therapy of bladder cancer. Semin Nucl Med 2020;50(2):162–70. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.02.006
4. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M. et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol 2011;59(6):1009–18. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.023
5. Wu L., Qu X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. Chem Soc Rev 2015;44(10):2963–97. DOI: 10.1039/c4cs0 0370e
6. Dimashkieh H., Wolff D.J., Smith T.M. et al. Evaluation of urovysion andcytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologiccorrelation. Cancer Cytopathol 2013;121(10):591–7. DOI: 10.1002/cncy.21327
7. Dhondt B., Van Deun J., Vermaerke S. et al. Urinary extracellular vesicle biomarkers in urological cancers: From discovery towards clinical implementation. Int J Biochem Cell Biol 2018;99:236–25. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.04.009
8. Darwiche F., Parekh D.J., Gonzalgos M.L. Biomarkers for non-muscle invasive bladder cancer: currenttests and future promise. Indian J Urol 2015;31(4):273–82. DOI: 10.4103/0970-1591.166448
9. Oeyen E., Hoekx L., Wachter S.D. et al. Bladder cancer diagnosis and follow-up: the current status and possible role of extracellular vesicles. Int J Mol Sci 2019;20(4):821. DOI: 10.3390/ijms20040821
10. Chen H., Pan Y., Jin X., Chen G. An immune cell infiltration-related gene signature predicts prognosis for bladder cancer. Sci Rep 2021;11(1):16679. DOI: 10.1038/s41598-021-96373-w
11. Valadi H., Ekström K., Bossios A. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol 2007;9(6):654–9. DOI: 10.1038/ncb1596
12. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н. и др. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 2018;58(1):66–71. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10083
Romakina V.V., Zhirov I.V., Nasonova S.N. et al. MicroRNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. Kardiologiya = Cardiology 2018;58(1):66–71. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10083
13. Гареев И.Ф., Сафин Ш.М., Джао Ш., Янг Г. Циркулирующие микроРНК как новые потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза спонтанного внутримозгового кровоизлияния у людей. Медицинский вестник Башкортостана 2017;12(6):120–5.
Gareev I.F., Safin Sh.M., Zhao S., Yang G. Circulating microRNAs as new potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of spontaneous intracerebral hemorrhage in humans. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal 2017;12(6):120–5. (In Russ.).
14. Liu L., Wang S., Cao X., Liu J. Analysis of circulating microRNA biomarkers for breast cancer detection: a meta-analysis. Tumour Biol 2014;35(12):12245–53. DOI: 10.1007/s13277-014-2533-5
15. Cui Z., Lin D., Song W. et al. Diagnostic value of circulating microRNAs as biomarkers for breast cancer: a meta-analysis study. Tumour Biol 2015;36(2):829–39. DOI: 10.1007/s13277-014-2700-8
16. Tang S., Fan W., Xie J. et al. The role of ncRNAs in the diagnosis, prognosis and clinicopathological features of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;8(46):81215–25. DOI: 10.18632/oncotarget.20149
17. Borga C., Meeran S.M., Fassan M. Non-coding RNAs, a real next-gen class of biomarkers? Noncoding RNA Res 2019;4(3):80–1. DOI: 10.1016/j.ncrna.2019.10.001
18. Lin S., Gregory R.I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. Nat Rev Cancer 2015;15(6):321–33. DOI: 10.1038/nrc3932
19. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993;75(5):843–54. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
20. Lau N.C., Lim L.P., Weinstein E.G., Bartel D.P. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in Caenorhabditis elegans. Science 2001;294(5543):858–62. DOI: 10.1126/science.1065062
21. Schubert M., Junker K., Heinzelmann J. Prognostic and predictive miRNA biomarkers in bladder, kidney and prostate cancer: Where do we stand in biomarker development? J Cancer Res Clin Oncol 2016;142(8):1673–95. DOI: 10.1007/s00432-015-2089-9
22. Sempere L.F., Kauppinen S. Translational implications of MicroRNAs in Clinical Diagnostics and Therapeutics. In: Handbook of cell signaling. Eds.: R.A. Bradshaw, E.A. Dennis. Oxford: Academic Press, 2009. Pp. 2965–2981.
23. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. Front Endocrinol 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
24. Peng Y., Croce C.M. The role of MicroRNAs in human cancer. Signal Transduct Target Ther 2016;1:15004. DOI: 10.1038/sigtrans.2015.4
25. Michael M.Z., O'Connor S.M., van Holst Pellekaan N.G., Young G.P. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Cancer Res 2003;1(12):882–91.
26. Iorio M.V., Ferracin M., Liu C.G. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. Cancer Res 2005;65(16):7065–70. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-05-1783
27. Motieghader H., Kouhsar M., Najafi A. et al. mRNA–miRNA bipartite network reconstruction to predict prognostic module biomarkers in colorectal cancer stage differentiation. Mol Biosyst 2017;13(10):2168–80. DOI: 10.1039/c7mb0 0400a
28. Deng S.P., Zhu L., Huang D.S. Mining the bladder cancer-associated genes byan integrated strategy for the construction and analysis of differential co-expression networks. BMC Genomics 2015;16(3):S4. DOI: 10.1186/1471-2164-16-S3-S4
29. Gaballah H. Integration of Gene Coexpression Network, GO enrichment analysis for identification gene expression signature

of invasive bladder carcinoma. Transcriptomics: Open Access 2016;126. DOI: 10.4172/2329-8936.1000126
30. Zhang X., Zhang M., Hou Y. et al. Single-cell analyses of transcriptional heterogeneity insquamous cell carcinoma of urinary bladder. Oncotarget 2016;7(40):66069–76. DOI: 10.18632/oncotarget.11803
31. Di Y., Chen D., Yu W., Yan L. Bladder cancer stage-associated hub genes revealed by WGCNA co-expression network analysis. Hereditas 2019;156:7. DOI: 10.1186/s41065-019-0083-y
32. Lv Z.T., Gao S.T., Cheng P. et al. Association between polymorphism rs12722 in COL5A1 andmusculoskeletal soft tissue injuries: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2018;9(20):15365–74. DOI: 10.18632/oncotarget.23805
33. Li X., Wang Z., Tong H. et al. Effects of COL8A1 on the proliferation of muscle-derived satellite. Cell Biol Int 2018;42(9):1132–40. DOI: 10.1002/cbin.10979
34. Adam L., Wszolek M.F., Liu C.G. et al. Plasma microRNA profiles for bladder cancer detection. Urol Oncol 2013;31(8):1701–8. DOI: 0.1016/j.urolonc.2012.06.010
35. Andrew A.S., Karagas M.R., Schroeck F.R., Marsit C.J. MicroRNA Dysregulation and non-muscle-invasive bladder cancer prognosis. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2019;28(4):782–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0884
36. Taheri M., Shirvani-Farsani Z., Ghafouri-Fard S., Omrani M.D. Expression profile of microRNAs in bladder cancer and their application as biomarkers. Biomed Pharmacother 2020;131:110703. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110703
37. Zhu Y., Lu Y., Zhang Q. et al. MicroRNA-26a/b and their host genes cooperate to inhibit the G1/S transition by activating the pRb protein. Nucleic Acids Res 2012;40(10):4615–25. DOI: 10.1093/nar/gkr1278
38. Gottardo F., Liu C.G., Ferracin M. et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. Urol Oncol 2007;25(5):387–92. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.01.019
39. Christoph F., Schmidt B., Schmitz-Drager B.J., Schulz W.A. Over-expression and amplification of the c-myc gene in human urothelial carcinoma. Int J Cancer 1999;20,84(2):169–73. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990420)84:2<169::aid-ijc13>3.0.co;2-f
40. Moltzahn F., Olshen A.B., Baehner L. et al. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. Cancer Res 2011;71(2):550–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229
41. Ghorbanmehr N., Gharbi S., Korsching E. et al. Mir-21-5p, miR-141-3p, and miR-205-5p levels in urine-promising biomarkers for the identification of prostate and bladder cancer. Prostate 2019;79(1):88–95. DOI: 10.1002/pros.23714
42. Yang H., Chen Z., Liu Z. MiR-20a-5p negatively regulates NR4A3 to promote metastasis in bladder cancer. J Oncol 2021;2021:1377989. DOI: 10.1155/2021/1377989
43. Lin J.T., Tsai K.W. Circulating miRNAs act as diagnostic biomarkers for bladder cancer in urine. Int J Mol Sci 2021;22(8):4278. DOI: 10.3390/ijms22084278
44. Tan J., Liu B., Zhou L. et al. LncRNA TUG1 promotes bladder cancer malignant behaviors by regulating the miR-320a/FOXQ1 axis. Cell Signal 2022;91:110216. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110216
45. Guo P., Zhang G., Meng J. et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration, and invasion by inhibiting miR-29c. Oncol Res 2018;26(7):1083–91. DOI: 10.3727/096504018X15152085755247
46. Long J., Menggen Q., Wuren Q. et al. Long noncoding RNA Taurine-Upregulated Gene1 (TUG1) promotes tumor growth and metastasis through TUG1/Mir-129-5p/Astrocyte-Elevated Gene-1 (AEG-1) axis in malignant melanoma. Med Sci Monit 2018;24:1547–59. DOI: 10.12659/msm.906616
47. Ren K., Li Z., Li Y. et al. Long non-coding RNA 10 taurine-upregulated gene 1 promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer via negatively modulating miRNA-145-5p. Oncol Res 2016;25(5):789–98. DOI: 10.3727/096504016X14783677992682
48. Zhang M., Lu W., Huang Y. et al. Downregulation of the long non-coding RNA TUG1 inhibits the proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of renal cell carcinoma. J Mol Histol 2016;47(4):421–8. DOI: 10.1007/s10735-016-9683-2
49. Liu Q., Liu H., Cheng H. et al. Downregulation 19 of long noncoding RNA TUG1 inhibits proliferation and induces apoptosis through the TUG1/miR-142/ZEB2 axis in bladder cancer cells. Onco Targets Ther 2017;10:2461–71. DOI: 10.2147/OTT.S124595
50. Tan J., Qiu K., Li M., Liang Y. Double-negative feedback 20 loop between long non-coding RNA TUG1 and miR-145 promotes epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in human bladder cancer cells. FEBS Lett 2015;589(20):3175–81. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.08.020
51. Iliev R., Kleinova R., Juracek J. et al. Overexpression of long non-coding RNA TUG1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation and migration in high-grade muscle-invasive bladder cancer. Tumour Biol 2016;37(10):13385–90. DOI: 10.1007/s13277-016-5177-9
52. Zhang S., Zhong G., He W. et al. lncRNA up-regulated in nonmuscle invasive bladder cancer facilitates tumor growth and acts as a negative prognostic factor of recurrence. J Urol 2016;196(4):1270–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.107
53. Huang M., Long Y., Jin Y. et al. Comprehensive analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network for bladder cancer. Transl Androl Urol 2021;10(3):1286–301. DOI: 10.21037/tau-21-81
54. Baumgart S., Meschkat P., Edelmann P. et al. MicroRNAs in tumor samples and urinary extracellular vesicles as a putative diagnostic tool for muscle-invasive bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(11):2725–36. DOI: 10.1007/s00432-019-03035-6
55. Piao X.M., Cha E.J., Yun S.J. et al. Role of exosomal miRNA in bladder cancer: a promising liquid biopsy biomarker. Int J Mol Sci 2021;22(4):1713. DOI: 10.3390/ijms22041713
56. Long J.D., Sullivan T.B., Humphrey J. et al. A non-invasive miRNA based assay to detectbladder cancer in cell-free urine. Am J Transl Res 2015;7(11):2500–9.
57. Strømme O., Heck K.A., Brede G. et al. Differentially expressed extracellular vesicle-contained microRNAs before and after transurethral resection of bladder tumors. Curr Issues Mol Biol 2021;43(1):286–300. DOI: 10.3390/cimb43010024
58. Li R., Chen X., Li X. et al. A four-miRNA signature in serum as a biomarker for bladder cancer diagnosis. Am J Transl Res 2022;14(7):4606–16.
59. Ware A.P., Kabekkodu S.P., Chawla A. et al. Diagnostic and prognostic potential clustered miRNAs in bladder cancer. 3 Biotech 2022;12(8):173. DOI: 10.1007/s13205-022-03225-z
60. Awadalla A., Zahran M.H., Abol-Enein H. et al. Identification of different miRNAs and their relevant miRNA targeted genes involved in sister chromatid cohesion and segregation (SCCS)/chromatin remodeling pathway on T1G3 urothelial carcinoma (UC) response to BCG immunotherapy. Clin Genitourin Cancer 2022;20(3):e181–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.12.001

Вклад авторов
В.Ю. Старцев: разработка идеи исследования, постановка задачи исследования, написание текста статьи;
С.Л. Воробьев: выполнение рутинной работы по систематизации материала, написание текста статьи;
Н.И. Тяпкин, А.Э. Саад: написание текста статьи;
Г.В. Кондратьев: анализ результатов исследования, подготовка данных.
Authors' contributions
V.Yu. Startsev: developing the research idea, problem description, article writing;
S.L. Vorobyov: routine work of information systematization, article writing;
N.I. Tyapkin, A.E. Saad: article writing;
G.V. Kondratiev: analysis of study results, data preparation.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Ю. Старцев / V.Yu. Startsev: https://orcid.org/0000-0003-1243-743X
С.Л. Воробьев / S.L. Vorobyov: https://orcid.org/0000-0002-7817-9069
Н.И. Тяпкин / N.I. Tyapkin: https://orcid.org/0000-0002-2479-0436
А.Э. Саад / A.E. Saad: https://orcid.org/0000-0003-0445-2277
Г.В. Кондратьев / G.V. Kondratiev: https://orcid.org/0000-0002-1462-6907

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

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

Статья поступила: 15.09.2022. **Принята к публикации:** 23.02.2023.
Article submitted: 15.09.2022. **Accepted for publication:** 23.02.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-160-168

Эпидемиологический обзор первично-множественных злокачественных новообразований предстательной железы, почки и мочевого пузыря

А.М. Мыльников, Г.Н. Маслякова

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

Контакты: Артем Михайлович Мыльников *artyom-mylnikov@mail.ru*

Введение. В последние годы отмечено увеличение частоты первично-множественных злокачественных новообразований. Первично-множественные злокачественные новообразования – независимое возникновение и развитие у 1 больного 2 или более образований, которые имеют разное гистологическое происхождение.
Цель исследования – оценка эпидемиологических и клинико-морфологических аспектов первично-множественных злокачественных новообразований предстательной железы, почки и мочевого пузыря.
Материалы и методы. Проведен анализ данных на основании отчета по итогам работы онкологической службы Саратовской области в 2019 г., представленным Областным клиническим онкологическим диспансером, историй болезни, находящихся в архиве медицинской информационной системы.
Выполнен сравнительный анализ источников литературы и полученных нами данных по следующим критериям: топографо-анатомическое сочетание локализаций опухолей, распределение сочетания опухолей в зависимости от времени возникновения (синхронное, метахронное), динамика диагностики первично-множественных злокачественных новообразований мочеполовой системы за 2012–2019 гг., распределение по полу и возрасту, сочетание стадий опухолевого процесса в обеих опухолях, распределение по сочетанию гистологических типов.
Результаты. За период 2012–2019 гг. выявлено 783 случая первично-множественных опухолей с поражением органов мочеполовой системы. Изучено 186 случаев с сочетанием 2 злокачественных новообразований в следующих органах: предстательной железе, почке, мочевом пузыре. Опухоли развивались синхронно у 36 % пациентов, метахронно – у 64 %. Средний возраст пациентов составил 75 лет. Половина случаев относилась к группе локализованных стадий – 90 (48,4 %), причем самым распространенным было сочетание стадии TI–TII – 46 (24,7 %). При гистологической диагностике первично-множественных опухолей мочеполовой системы преобладали сочетания ацинарной аденокарциномы предстательной железы с уротелиальной карциномой мочевого пузыря (34,7 %), светлоклеточным раком почки (27,8 %), папиллярной уротелиальной карциномой мочевого пузыря (12,5 %).
Заключение. За последние годы наблюдается постоянный рост диагностируемых первично-множественных злокачественных новообразований мочеполовой системы. Морфологическая верификация опухоли и выявление наиболее часто встречающихся гистологических типов позволяют предположить наличие общих механизмов развития и влияния опухолевого микроокружения на рост обеих опухолей из пары первично-множественных злокачественных новообразований.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, эпидемиология первично-множественных злокачественных новообразований

Для цитирования: Мыльников А.М., Маслякова Г.Н. Эпидемиологический обзор первично-множественных злокачественных новообразований предстательной железы, почки и мочевого пузыря. Онкоурология 2023;19(1):160–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-160-168

Epidemiological review of multiple primary malignant neoplasms of the prostate, kidney, and bladder

A.M. Mylnikov, G.N. Maslyakova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

Contacts: Artyom Mikhailovich Mylnikov *artyom-mylnikov@mail.ru*

Background. In recent years, an increase in the incidence of multiple primary malignancies has been observed. Multiple primary malignancies are an independent occurrence and development of two or more neoplasms of different histological origin in one patient.
Aim. To evaluate epidemiological, clinical and morphological aspects of primary multiple malignant neoplasms of the prostate, kidney, and bladder.
Materials and methods. Data analysis of the work report of the Saratov region oncological service in 2019, presented by the Regional Clinical Oncological Dispensary, patient case histories in the archive of the medical information system was performed.
We performed a comparative analysis of the literature sources and data we obtained based to the following criteria: topographic anatomical combination of tumor locations, distribution of tumor combinations depending on time of occurrence (synchronous, metachronous), dynamics of urogenital multiple primary malignancies diagnosis in 2012–2019, distribution by gender and age, combination of stages of tumor process in both tumors, distribution by combination of histological types.
Results. Between 2012 and 2019, 783 cases of multiple primary tumors with lesions in the urogenital system were identified. We studied 186 cases with a combination of two malignant neoplasms in the prostate, kidney, and bladder. Tumors developed synchronously in 36 % of patients, metachronously in 64 %. Mean patient age was 75 years. Half of the cases were in the group of localized stages – 90 (48.4 %), with the most common combination of TI–TII stages observed in 46 (24.7 %) cases. Combinations of acinar adenocarcinoma of the prostate with urothelial carcinoma of the bladder (34.7 %), clear cell renal carcinoma (27.8 %), papillary urothelial carcinoma of the bladder (12.5 %) were the most common according to histological diagnosis of primary multiple tumors of the urogenital system.
Conclusion. Over the recent years we can observe a steady growth of diagnosable urogenital multiple primary malignancies. Morphological verification of the tumor and revelation of the most frequent histological types allows to assume the presence of the common mechanisms of development and the influence of tumor microenvironment on the growth of both tumors in a multiple primary malignancies pair.

Keywords: primary multiple malignancies, prostate cancer, renal cancer, bladder cancer, multiple primary malignancies epidemiology

For citation: Mylnikov A.M., Maslyakova G.N. Epidemiological review of multiple primary malignant neoplasms of the prostate, kidney, and bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):160–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-160-168

Введение

Изучение первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) является важной задачей как для науки, так и для клинической практики. Наука играет важную роль в определении новых этиологических факторов, эпидемиологических особенностей, экзогенных и онкогенетических факторов риска [1]. Благодаря постоянно проводимым исследованиям формируются новые стандарты лечения пациентов с данным типом онкологических заболеваний [2]. Для клинициста знание ассоциации нескольких опухолевых образований может помочь в оптимизации последующего диагностического процесса и назначении эффективной схемы лечения [3].

В 2018 г. в России было диагностировано 42 518 случаев рака предстательной железы, 13 562 случая злокачественных новообразований почки, 13 479 случаев злокачественных опухолей мочевого пузыря. Впервые диагностировано 54 873 (37,4 случая на 100 тыс. населения) ПМЗН указанных локализаций, что составляет 8,8 % всех впервые выявленных злокачественных опухолей. Синхронные опухоли составили 26,7 % (в 2017 г. – 26,4 %). На конец 2018 г. контингент пациентов с ПМЗН составил 204 792, что соответствует 5,4 % от общего числа пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении (в 2017 г. – 191 095 и 5,3 % соответственно) [4].

По данным Областного клинического онкологического диспансера за 2018 г., в Саратовской области было диагностировано 773 случая рака предстательной железы, 399 случаев злокачественных опухолей мочевого пузыря, 390 случаев злокачественных новообразований почки; общее число случаев – 1553. На конец 2018 г. в Саратовской области контингент пациентов с ПМЗН составил 224, из них 35 (15,6 % от общего числа ПМЗН) пациентов с ПМЗН предстательной железы, почки и мочевого пузыря в различных комбинациях, включая синхронные и метахронные случаи [5].

Цель исследования – оценка эпидемиологических и клинико-морфологических аспектов ПМЗН предстательной железы, почки и мочевого пузыря.

Материалы и методы

Для ретроспективной оценки динамики эпидемиологических показателей ПМЗН мочеполовой системы по Саратовской области был выбран период 2012–2019 гг. Основанием для включения пациентов в анализ послужили следующие критерии: поражение разных органов: предстательной железы, почки, мочевого пузыря; опухоли морфологически верифицированы и различны

по гистологическому типу, что исключает вероятность, что одна опухоль является метастазом другой.

Анализ данных проводили на основании отчета по итогам работы онкологической службы Саратовской области в 2019 г., представленным Областным клиническим онкологическим диспансером, историй болезни, находящихся в архиве медицинской информационной системы [5].

Одна из крупнейших баз данных онкологических заболеваний в мире SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), основанная на данных американской статистики, рекомендует оценивать 2-месячный период для дифференцировки синхронных и метахронных ПМЗН [6]. В соответствии с рекомендациями Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) предполагается регистрация синхронных опухолей, диагностированных в интервале менее 6 мес (или метахронных – более 6 мес), если они локализуются в разных анатомических областях. В европейских реестрах онкологических заболеваний, как правило, используют классификацию IACR/IARC (Международной ассоциации раковых регистров/Международного агентства по изучению рака) [7]. В данном исследовании мы также использовали классификацию IACR/IARC.

Результаты

За период 2012–2019 гг. выявлено 783 случая ПМЗН с поражением органов мочеполовой системы: 597 случаев включали сочетание образований в 1 органе мочеполовой системы и иных локализациях, в том числе 81 случай тройного сочетания опухолей; 186 (23,7 %) случаев – сочетание 2 новообразований, локализованных в предстательной железе, почке, мочевом пузыре.

Злокачественные новообразования предстательной железы наиболее часто сочетались с опухолями мочевого пузыря (20,0 %), кожи (19,1 %), почки (17,5 %), толстого кишечника (16,3 %). Рак мочевого пузыря наиболее часто диагностировался в сочетании с опухолями предстательной железы (28,7 %), кожи (13,9 %), почки (9,1 %). С опухолями почки наиболее часто сочетались опухоли предстательной железы (25,9 %), молочной железы (13,6 %), мочевого пузыря (9,4 %) (табл. 1).

Таблица 1. *Сочетание опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки с опухолями других локализаций*
Table 1. *Combination of prostate, bladder, and kidney tumors with tumors of other localizations*

Другие локализации опухоли Other tumor locations	Предстательная железа Prostate		Мочевой пузырь Bladder		Почка Kidney	
	n	%	*n*	%	*n*	%
1	2	3	4	5	6	7
Всего Total	424		296		286	
Губа, полость рта, глотка, пищевод Lip, oral cavity, pharynx, esophagus	27	6,4	18	6,1	10	3,5
Желудок Stomach	17	4,0	7	2,4	5	1,7
Ободочная кишка, прямая кишка, ректосигмоидальное соединение, анус Colon, rectum, rectosigmoid junction, anus	69	16,3	20	6,8	18	6,3
Гортань Larynx	12	2,8	5	1,7	8	2,8
Трахея, бронхи, легкое Trachea, bronchi, lung	27	6,4	15	5,1	17	5,9
Меланома кожи Skin melanoma	8	1,9	7	2,4	7	2,4
Кожа Skin	81	19,1	41	13,9	18	6,3
Молочная железа Mammary gland	0	0	12	4,1	39	13,6
Шейка матки Cervix	0	0	16	5,4	8	2,8
Тело матки Uterine corpus	0	0	22	7,4	20	7,0

Окончание табл. 1
End of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Яичник Ovary	0	0	1	0,3	8	2,8
Предстательная железа Prostate	0	0	85	28,7	74	25,9
Почка Kidney	74	17,5	27	9,1	0	0
Мочевой пузырь Bladder	85	20,0	0	0	27	9,4
Головной мозг, нервная система Brain, nervous system	1	0,2	1	0,3	3	1,0
Щитовидная железа Thyroid gland	6	1,4	12	4,1	8	2,8
Лимфатическая и кроветворная ткань Lymphatic and hematopoietic tissue	11	2,6	6	2,0	11	3,8
Печень Liver	2	0,5	0	0	1	0,3
Соединительная ткань, мягкие ткани Connective tissue, soft tissue	4	0,9	1	0,3	4	1,4

Согласно критериям отбора, нами были изучены 186 случаев с сочетанием 2 злокачественных новообразований в следующих органах: предстательной железе, почке, мочевом пузыре. По сочетанию злокачественных новообразований в органах в группе пациентов с 2 опухолями распределение было следующим: сочетание опухолей почки и мочевого пузыря наблюдалось у 27 пациентов (синхронно – у 6 (3,2 %), метахронно – у 21 (11,3 %)), опухолей предстательной железы и почки – у 74 (синхронно – у 21 (11,3 %), метахронно – у 53 (28,5 %)), опухолей предстательной железы и мочевого пузыря – у 85 (синхронно – у 40 (21,5 %), метахронно – у 45 (24,2 %)). Таким образом, опухоли развивались синхронно у 36 % пациентов, метахронно – у 64 %.

Благодаря повышению качества диагностики и проведению скрининговых исследований определения опухолевых маркеров в крови у пациентов с 2012 г. в 2,3 раза возросло число случаев постановки диагноза ПМЗН данной топографо-анатомической области. Определенные сложности представляет наблюдение за пациентами с ранее перенесенным онкологическим заболеванием. Несмотря на наличие условий для прохождения диспансеризации, большая часть пациентов пренебрегают данной возможностью, что увеличивает вероятность прогрессирования заболевания и обнаружения его на более поздней стадии (рис. 1).

Распределение пациентов с ПМЗН мочеполовой системы по возрасту показало, что превалирующим контингентом являются лица в возрасте от 71 до 80 лет – 69 (37,3 %) человек. Средний возраст составил 75 лет (рис. 2).

Следует отметить, что анализ структуры злокачественных новообразований в зависимости от пола проводился только в группе рака почки и мочевого пузыря. Было установлено, что ПМЗН мочеполовой системы в 2 раза чаще развивались у мужчин – 18 случаев против 9 случаев у женщин.

Стадия опухолевого процесса в соответствии с классификацией TNM зависит от локализации опухоли. Каждая опухоль в составе ПМЗН стадируется самостоятельно [8]. Таким образом, 186 случаев были разделены на 3 группы: локализованные стадии (стадии по TNM: TI–TI, TI–TII, TII–TII); местно-распространенные (TI–TIII, TII–TIII, TIII–TIII); запущенный, диссеминированный опухолевый процесс (TI–TIV, TII–TIV, TIII–TIV, TIV–TIV).

Половина случаев относилась к группе локализованных стадий – 90 (48,4 %), причем самым распространенным было сочетание стадии TI–TII – 46 (24,7 %). В группу местно-распространенных стадий вошли 64 (34,4 %) случая. Запущенный, диссеминированный опухолевый процесс отмечен у 32 (17,2 %) пациентов. Таким образом, почти у половины пациентов (48,4 %) с ПМЗН предстательной железы, почки и мочевого пузыря выявлены ранние стадии опухолевого процесса (табл. 2).

Установлено, что вторыми по времени возникновения ПМЗН мочеполовой системы наиболее поздно диагностируются опухоли мочевого пузыря. В 2 случаях

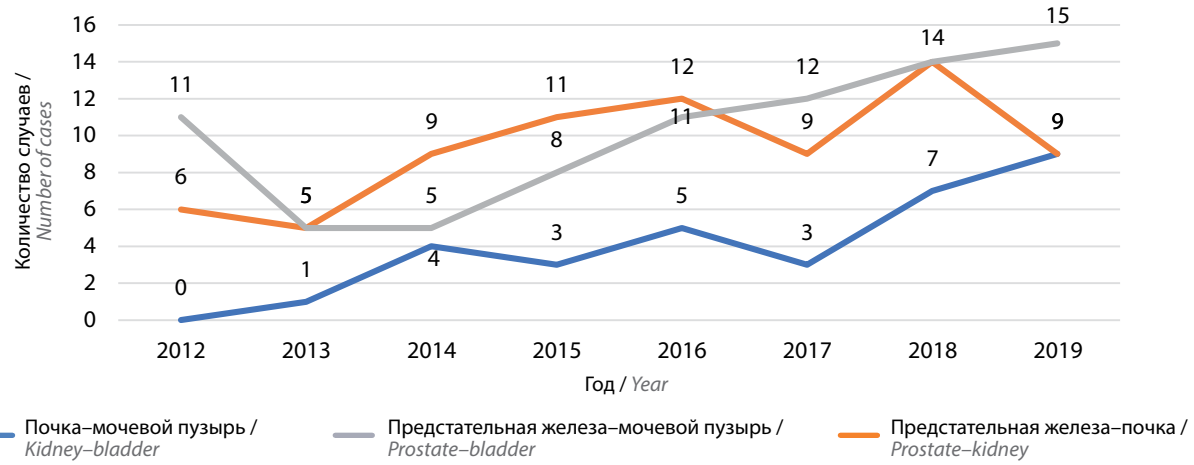


Рис. 1. *Количество выявленных случаев первично-множественных злокачественных новообразований мочеполовой системы в период 2012–2019 гг. в Саратовской области*
Fig. 1. *Number of detected cases of multiple primary malignant neoplasms of the urogenital system in 2012–2019 in the Saratov region*

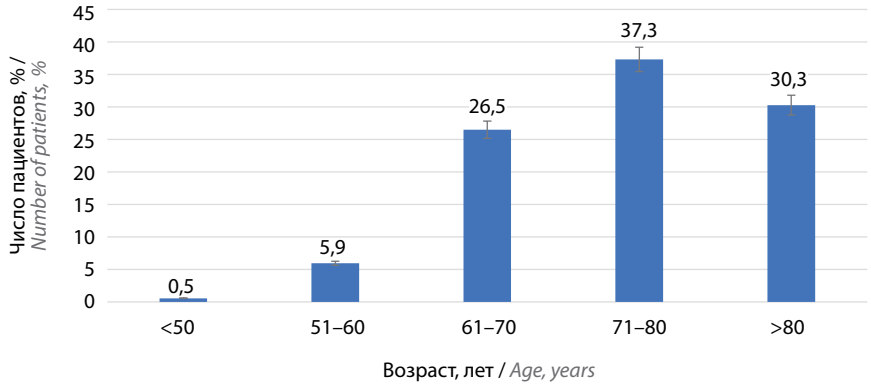


Рис. 2. *Распределение пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями мочеполовой системы по возрасту*
Fig. 2. *Distribution of patients with multiple primary malignant neoplasms of the urogenital system by age*

Таблица 2. *Распределение первично-множественных злокачественных новообразований мочеполовой системы по сочетаниям стадий, n (%)*
Table 2. *Distribution of multiple primary malignant neoplasms of the urogenital system by combinations of stages, n (%)*

Группа Group	Сочетание стадий Combination of stages	Почка–мочевой пузырь* Kidney–bladder*	Предстательная железа–почка* Prostate–kidney*	Предстательная железа–мочевой пузырь* Prostate–bladder*	Всего пациентов Total patients	
					По сочетаниям стадий By stage combinations	По группам By group
Локализованные стадии Localized stages	TI–TI	5 (2,7)	6 (3,2)	13 7)	24 (12,9)	90 (48,4)
	TI–TII	7 (3,8)	17 (9,1)	22 (11,8)	46 (24,7)	
	TII–TII	0	7 (3,8)	13 (7,0)	20 (10,8)	
Местно-распространенные стадии Locally advanced stages	TI–TIII	6 (3,2)	12 (6,5)	5 (2,7)	23 (12,4)	64 (34,4)
	TII–TIII	4 (2,2)	13 (7,0)	10 (5,4)	27 (14,5)	
	TIII–TIII	1 (0,5)	6 (3,2)	7 (3,8)	14 (7,5)	
Запущенный, диссеминированный опухолевый процесс Advanced, disseminated tumor process	TI–TIV	2 (1,1)	4 (2,2)	6 (3,2)	12 (6,5)	32 (17,2)
	TII–TIV	2 (1,1)	3 (1,6)	6 (3,2)	11 (5,9)	
	TIII–TIV	0	4 (2,2)	3 (1,6)	7 (3,8)	
	TIV–TIV	0	2 (1,1)	0	2 (1,1)	

**В столбцах опухоли указаны в порядке их возникновения.*
**Tumors in the columns are listed in the order of their occurrence.*

Таблица 3. *Распределение первично-множественных злокачественных новообразований мочеполовой системы по сочетаниям гистологических типов относительно общего количества опухолей предстательной железы, почки, мочевого пузыря, %*

Table 3. *Distribution of primary multiple malignant neoplasms of the urogenital system by combinations of histological types relative to the total number of prostate, kidney, and bladder malignant neoplasms, %*

Вторая опухоль Second tumor	Первая опухоль First tumor				
	Ацинарная аденокарцинома предстательной железы Prostate acinar adenocarcinoma	Уротелиальная карцинома мочевого пузыря Bladder urothelial carcinoma	Папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря Papillary urothelial carcinoma of the bladder	Папиллярная уротелиальная опухоль мочевого пузыря низкой степени злокачественности Low-grade papillary urothelial carcinoma of the bladder	Плоскоклеточная карцинома мочевого пузыря Bladder squamous cell carcinoma
Уротелиальный рак почки Urothelial kidney cancer	1,4	–	1,4	–	–
Светлоклеточный рак почки Clear cell renal cell carcinoma	27,8	6,9	1,4	1,4	–
Папиллярная карцинома почки Papillary renal carcinoma	4,2	–	1,4	–	–
Хромофобная карцинома почки Chromophobe renal carcinoma	1,4	–	–	–	–
Гипернефроидный рак почки Hypernephroid kidney cancer	1,4	–	–	–	–
Ангиомиолипома почки Angiomyolipoma of the kidney	1,4	–	–	–	–
Ацинарная аденокарцинома предстательной железы Acinar adenocarcinoma of the prostate	–	34,7	12,5	–	1,4
Плоскоклеточная карцинома предстательной железы Squamous cell carcinoma of the prostate	–	1,4	–	–	–

ПМЗН, когда обе опухоли имели стадию TIV, они локализовались в предстательной железе и почке.

При гистологической диагностике ПМЗН мочеполовой системы преобладали сочетания ацинарной аденокарциномы предстательной железы с уротелиальной карциномой мочевого пузыря (34,7 %), светлоклеточным раком почки (27,8 %), папиллярной уротелиальной карциномой мочевого пузыря (12,5 %). Следует отметить, что в большинстве случаев ацинарная аденокарцинома предстательной железы верифицировалась как вторая первичная опухоль либо обе опухоли диагностировались синхронно. Несколько реже (6,9 %) встречалось сочетание светлоклеточного рака почки с уротелиальной карциномой мочевого пузыря. Другие сочетания гистологических типов были единичными (табл. 3).

Обсуждение

Последние эпидемиологические обзоры по ПМЗН мочеполовой системы на территории России были опубликованы в период с 2007 по 2010 г. За последние 10 лет публиковались единичные клинические случаи, однако в зарубежной литературе есть актуальная информация по ПМЗН в странах Европы, Америки и Африки.

В исследовании Т.Н. Поповой и В.Ю. Сельчук были изучены некоторые аспекты синхронных ПМЗН мочеполовых органов. Было установлено, что попарное сочетание опухолей предстательной железы, почки и мочевого пузыря наблюдалось у 26,4 % больных: почки и мочевого пузыря – у 9,9 %, почки и предстательной железы – у 2,2 %, мочевого пузыря и предстательной железы – у 13,2 %, почки – у 1,1 % [9]. Сходные данные о преобладании сочетания синхронных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря были получены в нашем исследовании. При сочетании опухолей одного из органов мочеполовой системы и органа иной локализации последним преимущественно являлись органы пищеварительной системы (толстый

кишечник), кожа, молочная железа, что подтверждено в нашем исследовании, однако по частоте сочетаний преобладающими были органы мочеполовой системы (см. табл. 1). В исследованиях показан повышенный риск развития опухолей мочеполовой системы среди мужчин с мутациями *BRCA1/BRCA2* с наличием в семейном анамнезе наследственного рака молочной железы/яичников [10–14]. Эти мутагены также были связаны с раком желудка, поджелудочной железы, толстой кишки и меланомой [12, 15]. Таким образом, ПМЗН в этих органах могут возникать из-за общих мутагенов в результате мутаций *BRCA1/BRCA2*.

По распределению сочетаний стадий злокачественных новообразований преобладал опухолевый процесс начальной стадии (42,3 %), запущенная стадия имела место почти у каждого 4-го больного (23,2 %) [9]. В нашем исследовании число больных с ранней стадией было выше (48,4 %), чем число пациентов с запущенной стадией (17,2 %).

Р.Е. Сегедин и соавт. отметили тот факт, что среди пациентов с ПМЗН мочеполовой системы и иной локализации преобладали больные с опухолями желудочно-кишечного тракта и легкого. На ранних стадиях было диагностировано 42 % ПМЗН мочеполовой системы [15]. Сходные данные получены Д.И. Гановым и соавт., которые в исследовании, посвященном эпидемиологическим аспектам первично-множественного рака предстательной железы в Алтайском крае, отметили, что наиболее частыми иными локализациями второй опухоли являются кожа, губа, легкие и обнаруженная вторая первичная опухоль чаще всего диагностируется в возрасте 60–79 лет [16]. О.В. Леонов и соавт. при описании эпидемиологии ПМЗН с поражением мочеполовых органов в Омской области выявили, что при сочетании данных новообразований с опухолями иных локализаций среди последних преобладали органы желудочно-кишечного тракта, головы, шеи и кожа, причем чаще встречалось метахронное развитие опухолей (62,8 %), что согласуется с результатами нашего исследования [17]. По данным литературы, большинство пациентов имеют сочетание местно-распространенных стадий опухолевого роста (60,1 %), в нашем исследовании преобладали пациенты с локализованными стадиями ПМЗН (48,4 %), группа местно-распространенных стадий составила 34,4 %.

T. Cassetti и соавт. изучили проблему ПМЗН предстательной железы и мочевого пузыря в центральном районе Италии (Умбрии). В период с 1994 по 2004 г. были выявлены 238 пациентов с множественным раком предстательной железы и мочевого пузыря, у которых синхронный рак был обнаружен в 31 % случаев ($n = 74$) [18]. A.A. Popoola и соавт. описали случаи возникновения рака предстательной железы и других первичных опухолей у пациентов в городе Илорине (Нигерия). Наиболее часто встречающимися сочетаниями с раком предстательной железы были аденокарцинома толстой кишки, аденокарцинома прямой кишки, переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря, первичная карцинома печени и фолликулярная карцинома щитовидной железы как в синхронном, так и в метахронном вариантах. Стоит отметить, что злокачественные новообразования щитовидной железы не являются типичными в сочетании с опухолями мочеполовой системы в Европейских странах и России, однако встречаются на Африканском континенте [19].

Заключение

При сравнительном анализе показателей эпидемиологии ПМЗН мочеполовой системы по данным источников литературы 2007–2017 гг. и по результатам нашего исследования (2012–2019 гг.) можно сделать вывод о постоянном росте выявляемых ПМЗН мочеполовой системы. При исследовании сочетания опухолей было выявлено преобладание метахронного развития злокачественных новообразований в органах мочеполовой системы. Средний возраст пациентов составил 75 лет. Чаще всего опухоли диагностировались на локализованных (I–II) стадиях. По гистологическим типам преобладали ацинарная аденокарцинома предстательной железы, светлоклеточный рак почки и папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Begg C.B., Zhang Z.F., Sun M. et al. Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Am J Epidemiol 1995;142(6):653–65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117689
2. Li F.P., Fraumeni J.F.Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann Intern Med 1969;71(4):747–52. DOI: 10.7326/0003-4819-71-4-747
3. Li F.P., Fraumeni J.F.Jr., Mulvihill J.J. et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988;48(18):5358–62.
4. 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.).
5. Вертянкин С.В., Валах Е.А. Итоги работы онкологической службы Саратовской области в 2019 году. Саратов: ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», 2020. 37 с. Veretyankin S.V., Valakh E.A. Report on the work of the Saratov region oncological service in 2019. Saratov: Regional Clinical Oncological Dispensary, 2020. 37 p. (In Russ.).
6. Amer M.H. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival. Cancer Manag Res 2014;6:119–34. DOI: 10.2147/CMAR.S57378
7. Vogt A., Schmid S., Heinimann K. et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. ESMO Open 2017;2(2):e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172
8. Виттекинд Ч., Асамура Х., Собин Л.Х. и др. TNM Атлас. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова, 2017. 400 с. Wittekind Ch., Asamura H., Sobin L.H. et al. TNM Atlas. Translation from English. Moscow, 2017. 400 p. (In Russ.).
9. Попова Т.Н., Сельчук В.Ю. О диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований мочеполовой системы. Онкоурология 2007;3(1):6–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2007-3-1-6-9 Popova T.N., Selchuk V.Yu. Diagnosis of synchronous urogenital tract polyneoplasias. Onkourologiya = Cancer Urology 2007;3(1):6–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2007-3-1-6-9
10. Agalliu I., Karlins E., Kwon E.M. et al. Rare germline mutations in the *BRCA2* gene are associated with early-onset prostate cancer. Br J Cancer 2007;97(6):826–31. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603929
11. Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J. et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. Am J Hum Genet 2003;72(1):1–12. DOI: 10.1086/345310
12. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. et al. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343(8899):692–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91578-4
13. Gayther S.A., de Foy K.A., Harrington P. et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes *BRCA1* and *BRCA2* in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. Cancer Res 2000;60(16):4513–8.
14. Friedenson B. *BRCA1* and *BRCA2* pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. MedGenMed 2005;7(2):60.
15. Сегедин Р.Е., Зеркалов Л.В., Шаплыгин Л.В., Фурашов Д.В. Злокачественные опухоли мочеполовой системы при первично-множественных опухолях. Онкоурология 2007;3(3):5–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2007-3-3-5-9 Segedin R.E., Zerkalov L.V., Shaplygin L.V., Furashov D.V. Malignant urinary tract tumors in polyneoplasias. Onkourologiya = Cancer Urology 2007;3(3):5–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2007-3-3-5-9
16. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Первично-множественный рак предстательной железы в Алтайском крае. Онкоурология 2010;6(1):50–1. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-50-51 Ganov D.I., Varlamov S.A., Lazarev A.F. Multiple primary prostate cancer in the Altai territory. Onkourologiya = Cancer Urology 2010;6(1):50–1. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-50-51
17. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И., Алексеев Б.Я. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполовых органов. Онкоурология 2010;6(2):56–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-2-56-60 Leonov O.V., Dolgikh V.T., Kopyltsov E.I., Alekseev B.Ya. Polyneoplasias involving the urinary tract. Onkourologiya = Cancer Urology 2010;6(2):56–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-2-56-60
18. Cassetti T., Scheibel M., Stracci F. et al. Incidence of multiple primary bladder and prostate cancer in a central region of Italy. Umbria, 1994–2004. Tumori 2007;93(3):242–3. DOI: 10.1177/030089160709300302
19. Popoola A.A., Abiola O.O., Buhari T. et al. Multiple primary cancers: simultaneously occurring prostate cancer and other primary tumors-our experience and literature search. Niger J Clin Pract 2017;20(3):278–82. DOI: 10.4103/1119-3077.187331

Благодарность. Авторы выражают благодарность заместителю главного врача по организационно-методической работе ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» Е.А. Валах за административную помощь и консультацию.
Acknowledgment. Authors express thanks to the Deputy Chief Doctor of the organizational and methodological work of Regional Clinical Oncological Dispensary E.A. Valakh for administrative support and consulting.

Вклад авторов
А.М. Мыльников: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста статьи; Г.Н. Маслякова: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи.
Authors' contributions
A.M. Mylnikov: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design, obtaining data for analysis, article writing; G.N. Maslyakova: developing the research design, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.М. Мыльников / A.M. Mylnikov: https://orcid.org/0000-0003-2433-8228
Г.Н. Маслякова / G.N. Maslyakova: https://orcid.org/0000-0001-8834-1536

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России в рамках научного проекта № SSMU-2022-010.
Funding. The study was performed with financial support of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia under scientific project No. SSMU-2022-010.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 11.07.2022. **Принята к публикации:** 31.01.2023.
Article submitted: 11.07.2022. **Accepted for publication:** 31.01.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177

Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний Результаты регистрационных исследований и собственный опыт

И.М. Шевчук[1, 2], К.М. Нюшко[1, 2], Б.Я. Алексеев[2, 3]

[1]Научно-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;
[2]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук *imshevchuk@mail.ru*

Введение. В исследовании JAVELIN Bladder 100 поддерживающая терапия авелумабом в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией в 1-й линии терапии значительно увеличивала (на 9,2 мес) общую выживаемость по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией у пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, у которых заболевание не прогрессировало после 1-й линии химиотерапии на основе препаратов платины: 29,7 мес против 20,5 мес соответственно. Результаты исследования привели к включению авелумаба в международные рекомендации в качестве стандарта терапии с наивысшей категорией доказательности. Комбинированная терапия авелумабом + акситинибом у пациентов с ранее не леченным метастатическим почечно-клеточным раком продемонстрировала лучшие показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом во всех группах риска по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). Авелумаб + акситиниб – одна из опций иммуноонкологической терапии, доказавшая эффективность по выживаемости без прогрессирования и частоте объективных ответов.

Цель исследования – оценить эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала НМИЦ радиологии поддерживающую терапию авелумабом получили 12 пациентов с местно-распространенным неоперабельным и метастатическим уротелиальным раком, у которых заболевание не прогрессировало после индукционной химиотерапии препаратами платины в комбинации с гемцитабином в 1-й линии. Медиана периода наблюдения составила 10 мес. Первичными конечными точками стали общая выживаемость от начала поддерживающей терапии авелумабом и безопасность.

Комбинированную терапию авелумабом + акситинибом получили 18 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Медиана периода наблюдения составила 9 (3–16) мес. Оценивали общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту ответа и безопасность комбинации в общей популяции и по группам прогноза по IMDC.

Результаты. Уротелиальный рак. При медиане наблюдения 10 мес на момент среза данных (март 2023 г.) общая выживаемость составила 100 %, выживаемость без прогрессирования – 66,7 % (среди пациентов, получивших более 3 введений, – 100 %). Выживаемость без прогрессирования была выше у пациентов с опухолями нижних мочевыводящих путей по сравнению с верхними (72,5 % против 60 %), полным ответом на индукционную химиотерапию препаратами платины по сравнению с частичным ответом или стабилизацией (100 % против 66,7 %) и наличием метастазов только в лимфатических узлах против висцеральных и костных метастазов (100 % против 66,7 %). Нежелательные явления были зарегистрированы у 4 (66,7 %) пациентов.

Почечно-клеточный рак. Среди 18 пациентов, получивших авелумаб + акситиниб, полный ответ отмечен у 2 (11,1 %) больных, частичный ответ – у 6 (33,3 %), стабилизация заболевания – у 9 (50 %), прогрессирование заболевания – у 1 (5,6 %). Ответ на терапию получен у больных во всех группах прогноза, при метастазах в легких больших размеров (>5 см), мягких тканях, лимфатических узлах и костях – уже через 3 мес лечения. Общая выживаемость за данный период наблюдения составила 100 %, выживаемость без прогрессирования – 96,4 ± 11,2 %. Нежелательные явления отмечены у 8 (44,4 %) пациентов, при этом у 6 (75 %) из них они были I–II степеней выраженности и не требовали коррекции режимов введения препаратов и редукции дозы акситиниба.

Заключение. Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии – стандарт лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, заболевание которых не прогрессировало на фоне химиотерапии на основе препаратов платины в 1-й линии. Проведение поддерживающей терапии обеспечивает преимущество в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования независимо от выбора платинового агента (цисплатина или карбоплатина), ответа на химиотерапию на основе препаратов платины, количества циклов химиотерапии, локализации и распространенности опухоли.
Собственный опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина подтверждает результаты JAVELIN Bladder 100 касательно эффективности поддерживающей терапии авелумабом в условиях рутинной клинической практики. Комбинированная лекарственная терапия с применением авелумаба и акситиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком является эффективным и безопасным методом лечения, позволяет получить быстрый объективный ответ и обладает хорошей переносимостью у пациентов независимо от группы прогноза и локализации метастазов. Эффективность и благоприятный профиль безопасности комбинации авелумаб + акситиниб были доказаны в условиях рутинной клинической практики.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, комбинированная терапия, авелумаб, акситиниб, уротелиальный рак, почечно-клеточный рак, эффективность

Для цитирования: Шевчук И.М., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я. Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний. Результаты регистрационных исследований и собственный опыт. Онкоурология 2023;19(1):169–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177

Efficacy of avelumab in the treatment of oncourological malignances. Results of registration studies and own experience

***I.M. Shevchuk*[1, 2], *K.M. Nyushko*[1, 2], *B.Ya. Alekseev*[2, 3]**

[1]*N.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;*
[2]*Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;*
[3]*National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia*

Contacts: Irina Musaevna Shevchuk *imshevchuk@mail.ru*

Background. In the JAVELIN Bladder 100 trial, 1st line maintenance with avelumab in combination with best supportive care significantly increased (9.2 months) overall survival compared to best supportive care in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without progression after 1st line platinum-based chemotherapy: 29.7 months *versus* 20.5 months, respectively. Trial results led to inclusion of avelumab into the international guidelines as a standard of care with the highest level of evidence. Combined therapy with avelumab + axitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma showed higher progression-free survival and objective response rate compared to sunitinib in all IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) groups. Avelumab + axitinib is one of the immuno-oncology combinations with proven effectiveness for progression-free survival and objective response rate.
Aim. To evaluate the effectiveness of avelumab in treatment of oncological urological diseases in routine clinical practice.
Materials and methods. At the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Center, 12 patients with locally advanced inoperable and metastatic urothelial cancer without progression after 1st line platinum-based chemotherapy in combination with gemcitabine received maintenance avelumab therapy. Median follow-up was 10 months. Primary endpoints were overall survival from the start of avelumab maintenance therapy and safety.
Combined therapy with avelumab + axitinib was administered in 18 patients with metastatic renal cell carcinoma. Median follow-up was 9 (3–16) months. Overall survival, progression-free survival, response rate and safety in the overall population and according to IMDC groups were evaluated.
Results. At data cut-off (March 2023) with median follow-up of 10 months, overall survival was 100 %, progression-free survival was 66.7 % (among patients who received more than 3 infusions – 100 %). Progression-free survival was higher in patients with tumors of the lower urinary tract compared to upper (72.5 % *versus* 60 %), complete response to induction platinum-based chemotherapy compared to partial response and stable disease (100 % *versus* 66.7 %) and presence of metastases in the lymph nodes only compared to visceral and bone metastases (100 % *versus* 66.7 %). Adverse events were observed in 4 (66.7 %) patients.
Among 18 patients who received avelumab + axitinib, complete response was observed in 2 (11.1 %) patients, partial response in 6 (33.3 %) patients, stable disease in 9 (50 %) patients, disease progression in 1 (5.6 %) patient. Response to therapy was observed in patients of all prognosis groups; for large (>5 cm) metastases in the lungs, soft tissues, lymph nodes and bones response was observed 3 months after treatment start. Overall survival for this follow-up dura-

tion was 100 %, progression-free survival was 96.4 ± 11.2 %. Adverse events were observed in 8 (44.4 %) patients, and in 6 (75 %) of them they were grade I–II and did not require infusion regimen correction or axitinib dose reduction.
Conclusion. Avelumab maintenance therapy in the 1st line is the standard of care for patients with locally advanced and metastatic urothelial cancer without disease progression during 1st line platinum-based chemotherapy. Maintenance therapy allows to achieve better overall survival and progression-free survival irrespective of the choice of platinum regimen (cisplatin or carboplatin), response to platinum-based chemotherapy, number of chemotherapy cycles, tumor localization and advancement.
Experience of the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology confirms results of the JAVELIN Bladder 100 trial on the effectiveness of avelumab maintenance therapy in routine clinical practice.
Combination drug therapy with avelumab and axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma is an effective and safe treatment method which allows to achieve fast objective response and has good tolerability in patients irrespective of IMDC group or metastasis location. Effectiveness and favorable safety profile of avelumab + axitinib combination were proven in the context of routine clinical practice.

Keywords: maintenance therapy, combination therapy, avelumab, axitinib, urothelial cancer, renal cell carcinoma, effectiveness

For citation: Shevchuk I.M., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya. Efficacy of avelumab in the treatment of oncourological malignances. Results of registration studies and own experience. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):169–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177

Новая точка оценки эффективности в терапии уротелиального рака. Обновленные результаты регистрационного исследования JAVELIN Bladder 100

Уротелиальный рак представляет собой группу опухолей эпителия мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, мочеточников, чашечно-лоханочной системы почки. Около 90 % случаев уротелиального рака приходится на долю неоплазии мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря занимает 12-е место в структуре общей онкологической заболеваемости в России, мужчины болеют чаще. Ежегодно выявляют более 15 тыс. случаев рака мочевого пузыря [1].

Результаты 5-летней выживаемости в случае локализованного опухолевого процесса значительно превосходят таковые при местно-распространенном и диссеминированном раке: 69,6; 39 и 7,7 % соответственно [2, 3].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, комбинированная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины в 1-й линии – стандарт лечения больных метастатическим и местнораспространенным неоперабельным уротелиальным раком. Однако показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) остаются неудовлетворительными и не превышают 7–9 и 14–15 мес соответственно [4–8]. Даже при использовании во 2-й линии лекарственного лечения при прогрессировании после ХТ на основе препаратов платины ингибиторов PD-1 и PD-L1 ОВ не превышает 18 мес [9–11].

Из препаратов платины наиболее эффективным является цисплатин. При проведении ХТ с включением цисплатина показатели ВБП и ОВ превышают аналогичные при назначении схем с карбоплатином [6, 12]. В то же время хорошо известны противопоказания к цисплатину, которые ограничивают возможности его применения в клинической практике: снижение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин), статус по шкале ECOG >1, тугоухость или периферическая нейропатия >II степени, сердечная недостаточность III–IV класса по классификации NYHA (The New York Heart Association) [13–15]. Пациентам, не подходящим для терапии цисплатином, может быть назначен карбоплатин [15]. Критериями для назначения карбоплатина являются статус по шкале ECOG 2 или СКФ 30–60 мл/мин. Пациенты не подходят для какой-либо ХТ на основе препаратов платины в случае ECOG >2, СКФ <30 мл/мин или комбинации факторов ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин. Пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями также могут не быть кандидатами на ХТ препаратами платины [16]. При этом около 90 % пациентов могут получать полихимиотерапию (ПХТ) на основе препаратов платины в 1-й линии [15].

Рекомендованная длительность 1-й линии платиносодержащей ХТ – от 4 до 6 циклов. Длительность терапии зависит от ее переносимости и ответа опухоли на препараты платины. Если у пациента после 4 циклов ХТ реализуется объективный ответ, целесообразны проведение еще 2 циклов и далее перевод на авелумаб. Если по завершении 4 циклов ХТ у пациента регистрируется стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1, то без проведения дополнительных 2 циклов ХТ пациента следует переводить на поддерживающую терапию авелумабом в зависимости от ответа и переносимости [13, 14].

Максимальная длительность 1-й линии платиносодержащей ХТ обычно не превышает 6 курсов лечения [13, 14].

Применение препаратов платины в 1-й линии терапии уротелиального рака позволяет достигать контроля над заболеванием у 65–75 % пациентов.

Больным, у которых не отмечено прогрессирование при ПХТ на основе препаратов платины (цисплатина или карбоплатина) в 1-й линии лечения, рекомендовано проведение поддерживающей терапии авелумабом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Данная стратегия имеет наивысшую категорию убедительности доказательств [13, 14, 17].

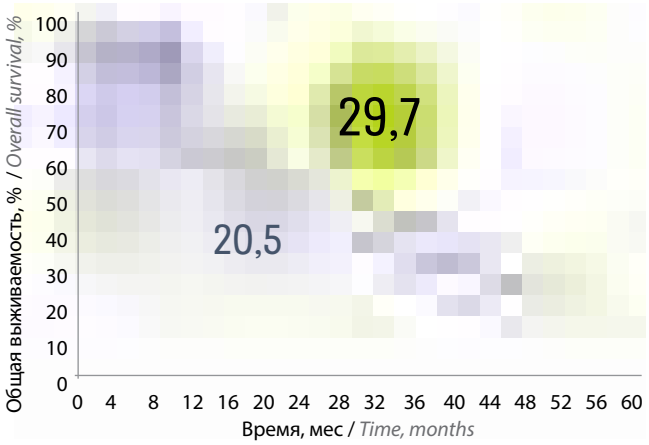
Основанием для рекомендации поддерживающей терапии после достижения контроля над заболеванием на фоне использования платиносодержащей ХТ стали опубликованные в 2020 г. результаты исследования III фазы JAVELIN Bladder 100. В исследовании изучалась эффективность применения ингибитора PD-L1 авелумаба у пациентов с местно-распространенным неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком без признаков прогрессирования заболевания на момент окончания 4–6 курсов платиносодержащей ПХТ (цисплатин/гемцитабин или карбоплатин/гемцитабин) в 1-й линии. В исследовании пациенты были рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия авелумабом с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) либо только НПТ [18].

Первичной конечной точкой явилась ОВ, оцениваемая среди всех включенных пациентов и среди пациентов с положительной экспрессией PD-L1. Вторичными конечными точками были ВБП, частота объективных ответов (ЧОО), безопасность и переносимость. Все конечные точки оценивались от момента рандомизации пациентов в группы.

В общей популяции при медиане наблюдения 38 мес ОВ составила 23,8 мес в группе авелумаб + НПТ и 15,0 мес в группе НПТ (относительный риск (ОР) 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,631–0,915; p = 0,0036). Среди пациентов с PD-L1$^+$-опухолями медиана ОВ составила 30,9 мес в группе авелумаб + НПТ и 18,5 мес в группе НПТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,521–0,901; p = 0,0064). ОВ была выше в случае применения авелумаба в 1-й линии, несмотря на то что бóльшая часть пациентов в группе НПТ получали последующую терапию (авелумаб + НПТ – 52,9 %; НПТ – 72,0 %), особенно ингибиторами PD-1/PD-L1 – 11,4 % против 53,1 % [19].

Медиана ВБП в группе авелумаб + НПТ в общей популяции больных в 2,5 раза превышала ВБП в группе НПТ и составила 5,5 и 2,1 мес (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,457–0,645; p <0,001), а в PD-L1$^+$-популяции – 7,5 и 2,8 мес соответственно (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,360–0,588; p <0,001). При этом каждый 5-й пациент оставался без признаков прогрессирования заболевания в течение 2 лет при применении поддерживающей терапии (23,4 % против 7,1 %) [19], а каждый 3-й пациент (118/350) получал авелумаб более 1 года (медиана ОВ не достигнута (95 % ДИ 50,9–не достигнуто), медиана ВБП – 26,7 мес (95 % ДИ 19,4–32,2)) [20].

На конгрессе ASCO GU 2023 были представлены обновленные данные JAVELIN Bladder 100. Поддерживающая терапия авелумабом обеспечивала преимущество в показателях ОВ на 9,2 мес: в общей популяции медиана ОВ от начала ХТ на основе препаратов платины 1-й линии составила 29,7 мес (95 % ДИ 25,2–34,0) в группе авелумаб + НПТ и 20,5 мес (95 % ДИ 19,0–23,5) в группе НПТ. Снижение риска смерти составило 23 % (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,635–0,921) (см. рисунок) [21].



Относительный риск 0,77; 95 % доверительный интервал 0,635–0,921 / *Hazard ratio 0.77; 95 % confidence interval 0.635–0.921*

Авелумаб + наилучшая поддерживающая терапия (n = 350) / *Avelumab + best supportive therapy (n = 350)*

Наилучшая поддерживающая терапия (n = 350) / *Best supportive therapy (n = 350)*

Общая выживаемость в общей популяции пациентов от начала 1-й линии химиотерапии препаратами платины

Overall survival in the total patient population from the start of platinum-based chemotherapy

При этом авелумаб обеспечивал преимущество в показателях ОВ в подгруппах больных, получавших ХТ по схемам цисплатин + гемцитабин и карбоплатин + гемцитабин (см. таблицу).

В подгруппе пациентов, получавших цисплатин (n = 389), медиана ОВ от начала 1-й линии терапии препаратами платины составила 31 мес (95 % ДИ 24,9–37,1) в группе авелумаб + НПТ и 23 мес (95 % ДИ 19,2–30,9) в группе НПТ. Среди пациентов, получавших карбоплатин (n = 269), медиана ОВ – 25,8 мес (95 % ДИ 22,8–33,3) в группе авелумаб + НПТ и 17,6 мес (95 % ДИ 14,8–21,3) в группе НПТ. Снижение риска смерти составило 21 % в подгруппе пациентов, получавших цисплатин + гемцитабин, и 31 % в подгруппе пациентов, получавших карбоплатин + гемцитабин [21].

Профиль безопасности авелумаба оставался благоприятным. Серьезные связанные с лечением нежелательные

Общая выживаемость пациентов от начала 1-й линии химиотерапии препаратами платины и от начала поддерживающей терапии авелумабом в подгруппах, получавших цисплатин + гемцитабин и карбоплатин + гемцитабин

Overall survival from the start of platinum-based chemotherapy and from the start of avelumab maintenance therapy in subgroups receiving cisplatin + gemcitabine and carboplatin + gemcitabine

Показатель Characteristic	Цисплатин + гемцитабин в 1-й линии → авелумаб (*n* = 389) 1st line cisplatin + gemcitabine → avelumab (*n* = 389)		Карбоплатин + гемцитабин в 1-й линии → авелумаб (*n* = 269) 1st line carboplatin + gemcitabine → avelumab (*n* = 269)	
	Авелумаб + НПТ (*n* = 183) Avelumab + BSC (*n* = 183)	НПТ (*n* = 206) BSC (*n* = 206)	Авелумаб + НПТ (*n* = 147) Avelumab + BSC (*n* = 147)	НПТ (*n* = 122) BSC (*n* = 122)
Медиана общей выживаемости от начала химиотерапии препаратами платины (95 % доверительный интервал), мес Median overall survival from the start of platinum-based chemotherapy (95 % confidence interval), months	31,0 (24,9–37,1)	23,0 (19,2–30,9)	25,8 (22,8–33,3)	17,6 (14,8–21,3)
Относительный риск (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,79 (0,613–1,024)		0,69 (0,514–0,920)	
Медиана общей выживаемости от начала терапии авелумабом (95 % доверительный интервал), мес Median overall survival from the start of avelumab therapy (95 % confidence interval), months	25,1 (19,3–30,9)	17,5 (13,7–24,2)	20,8 (17,9–28,7)	13,0 (9,4–16,1)
Относительный риск (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,78 (0,607–1,008)		0,70 (0,523–0,929)	

Примечание. *НПТ – наилучшая поддерживающая терапия.*
Note. *BSC – best supportive care.*

явления (НЯ) регистрировались у 5,1 % пациентов в группе авелумаб + НПТ. НЯ, приведшие к отмене терапии, наблюдались у 11 % пациентов. Иммуноопосредованные НЯ были выявлены у 29,4 % пациентов, получавших авелумаб, ≥III степени – у 7 % [19, 21].

Результаты реальной клинической практики, подтверждающие эффективность поддерживающей терапии авелумабом

В крупное проспективное исследование поддерживающей терапии авелумабом во Франции AVENANCE были включены 593 пациента с уротелиальным раком, у 91 % из которых определялись отдаленные метастазы. Среди пациентов с наиболее прогностически неблагоприятными висцеральными метастазами авелумаб продемонстрировал эффективность, сопоставимую с результатами клинического исследования. Так, при медиане наблюдения 15,2 мес медиана ОВ составила 20,7 мес (95 % ДИ 17,1–не достигнуто), медиана ВБП – 5,7 мес (95 % ДИ 5,3–7,0). Стоит отметить, что 60 % пациентов получили карбоплатинсодержащую ХТ [22].

В итальянском исследовании READY (*n* = 464) при длительности наблюдения 14,8 мес медиана ОВ не была достигнута, 12-месячная ОВ составила 69,2 % (95 % ДИ 64,8–73,7 %). Медиана ВБП составила 8,1 мес (95 % ДИ 6,1–10,4), 12-месячная ВБП – 44,3 % (95 % ДИ 39,5–49,1 %). У 33 (7,1 %) пациентов во время лечения развились НЯ III или IV степени тяжести по любой причине [23].

Опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале НМИЦ радиологии поддерживающую терапию авелумабом получили 12 пациентов с местно-распространенным неоперабельным и метастатическим уротелиальным раком. Медиана периода наблюдения составила 10 мес.

На момент среза данных (март 2023 г.) ОВ составила 100 %, ВБП – 66,7 % (среди пациентов, получивших более 3 введений авелумаба, – 100 %). Следует отметить, что прогрессирование заболевания на фоне применения авелумаба зарегистрировано только у 2 пациентов. Двое пациентов прекратили получать авелумаб вследствие иммуноопосредованного гепатита III степени, диагностированного у одного больного после 1-го введения авелумаба, у другого – после 3-го. При контрольном обследовании через 3 мес у этих пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания. Результаты лечения пациентов без признаков прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей ПХТ демонстрируют сходную тенденцию с регистрационным исследованием: ВБП выше у пациентов с диагнозом рак

мочевого пузыря по сравнению с пациентами с неоплазией верхних мочевых путей (72,5 % против 60 %), в случае полного ответа на фоне предшествующей ХТ по сравнению с частичным ответом или стабилизацией (100 % против 66,7 %) и наличия метастазов только в лимфатических узлах против висцеральных и костных метастазов (100 % против 66,7 %).

У 4 (66,7 %) пациентов были зарегистрированы НЯ. У 2 пациентов лечение пришлось отменить вследствие развития иммуноопосредованного гепатита III степени. У 1 из этих пациентов НЯ зарегистрировано после 1 введения авелумаба. Следует отметить, что его сопутствующая патология – хронический вирусный гепатит С умеренной активности, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит аутоиммунным процессам. Остальные пациенты (66,7 %) продолжают получать авелумаб при сохраняющемся условии контроля за болезнью.

Клинический случай

Больному В., *67 лет, 29.05.2018 была выполнена позадилонная радикальная простатэктомия. Результат гистологического исследования: в обеих долях предстательной железы определяется рост ацинарной аденокарциномы, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3).*

При контрольном обследовании в декабре 2020 г. на фоне ремиссии рака предстательной железы диагностировано объемное образование мочевого пузыря. По месту жительства 15.12.2020 пациенту выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Гистологическое заключение: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности.

При контрольной цистоскопии в марте 2021 г. был выявлен рецидив заболевания, выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря с внутрипузырным введением гемцитабина. Гистологическое заключение: уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности.

Пациенту в мае 2021 г. выполнена двусторонняя чрескожная пункционная нефростомия по поводу двусторонней уретеропиелокаликоэктазии.

По данным магнитно-резонансной томографии (от 16.07.2021) выявлены продолженный рост опухоли мочевого пузыря с врастанием в прямую кишку (подтверждено при гистологическом исследовании биоптата прямой кишки при ректороманоскопии), метастазы в регионарных лимфатических узлах (до 2,5 см).

Больной обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.

С 03.08.2021 по 07.01.2022 пациенту было проведено 6 курсов ПХТ по схеме гемцитабин 1000 мг/м² (2000 мг) в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 70 мг/м² в 1-й день с эффектом полной регрессии.

Левый нефростомический дренаж удален 18.11.2021. Справа наблюдалась облитерация мочеточника на уровне интрамурального отдела.

С 02.03.2022 по настоящее время больной получает иммунотерапию препаратом авелумаб в дозе 800 мг 1 раз в 14 дней внутривенно капельно.

Пациенту 22.04.2022 была выполнена цистоскопия, антеградная уретероскопия, эндоскопическое формирование устья правого мочеточника, установка внутреннего мочеточникового стента справа.

При контрольном обследовании в марте 2023 г. признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Таким образом, ВБП с момента диагностирования местно-распространенного неоперабельного опухолевого процесса составила 20 мес, ОВ с момента установления диагноза – 26 мес.

На фоне лечения у пациента были зарегистрированы инфузионная реакция I степени (в течение 2 введений) и гриппоподобный синдром II степени (после 1-го введения), которые купированы применением нестероидных противовоспалительных средств.

Выводы

Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии – стандарт лечения пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, у которых заболевание не прогрессировало на фоне ХТ на основе препаратов платины в 1-й линии.

Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии обеспечивает преимущество в показателях ОВ и ВБП независимо от выбора платинового агента (цисплатина или карбоплатина).

Применение иммуноонкологических препаратов во 2-й линии терапии не позволяет добиться таких же показателей эффективности, как назначение иммуноонкологической терапии (авелумаба) сразу после индукционной ХТ препаратами платины в 1-й линии.

Данные реальной клинической практики подтверждают результаты JAVELIN Bladder 100 по эффективности поддерживающей терапии авелумабом.

Авелумаб + акситиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака: незамедлительный ответ при минимальной токсичности. Результаты регистрационного исследования JAVELIN Renal 101

В структуре онкологических заболеваний почечно-клеточный рак занимает 10-е место [1], в России ежегодно регистрируют более 22 тыс. новых случаев рака почки. Стандартом терапии метастатического почечно-клеточного рака является применение комбинированных режимов лекарственного лечения, в том числе комбинаций на основе иммуноонкологических препаратов и тирозинкиназных ингибиторов независимо от группы прогноза по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). Согласно современным рекомендациям при выборе терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком следует учитывать прогностическую группу в соответ-

ствии с критериями IMDC, проведенное ранее лечение, распространенность онкологического заболевания, соматический статус, гистологическую структуру опухоли и локализацию метастазов [13, 14, 24]. В России в настоящее время зарегистрировано 5 комбинаций иммуноонкологических препаратов и тирозинкиназных ингибиторов: 4 комбинации из иммуноонкологических препаратов + тирозинкиназных ингибиторов (авелумаб + акситиниб, пембролизумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + ленватиниб); 1 комбинация из 2 иммуноонкологических препаратов (ниволумаб + ипилимумаб) [25–30]. Непрямое сравнение показало, что комбинации обладают сопоставимой эффективностью, однако с точки зрения безопасности и частоты развития побочных эффектов комбинация авелумаб + акситиниб имеет наиболее благоприятный профиль переносимости.

Комбинацию авелумаб + акситиниб изучали в исследовании JAVELIN Renal 101, в которое включали пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, рандомизированных в 2 рукава: больные экспериментальной группы получали комбинацию авелумаб (10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед) + акситиниб (5 мг перорально 2 раза в день), пациенты контрольной группы – терапию препаратом сунитиниб (50 мг перорально 1 раз в день 4 нед, далее 2-недельный перерыв) [31]. Первичными конечными точками явились ОВ и ВБП в когорте пациентов с повышенным уровнем экспрессии лиганда PD-L1. Вторичными конечными точками были ОВ и ВБП в общей популяции пациентов, ЧОО и безопасность. Терапию проводили до прогрессирования или развития явлений непереносимой токсичности.

В настоящий момент ОВ не достигнута, однако медиана ВБП оказалась значимо выше в группе авелумаб + акситиниб как в PD-L1^{+}-популяции (13,8 мес против 7,0 мес; ОР 0,62; ДИ 95 % 0,490–0,777; p <0,0001), так и в общей популяции пациентов (13,9 мес против 8,5 мес; ОР 0,67; ДИ 95 % 0,568–0,785; p <0,0001). ЧОО также была в 2 раза выше в группе авелумаб + акситиниб, чем в группе сунитиниба (52,5 % против 27,3 %). Серьезные НЯ >III степени тяжести были отмечены у 56,7 % больных, иммуноопосредованные НЯ любой степени – у 38,2 %, >III степени – у 9 %. Частота применения высоких доз глюкокортикостероидов составила всего 11 %, что в 2–3 раза ниже, чем продемонстрировано в клинических исследованиях других комбинаций. Кроме этого, комбинация авелумаб + акситиниб обладала наименьшей гепатотоксичностью [31].

Результаты реальной клинической практики, подтверждающие эффективность терапии комбинацией авелумаб + акситиниб

На конгрессе ASCO GU 2023 были представлены результаты проспективного исследования (Великобритания) комбинации авелумаб + акситиниб при медиане периода наблюдения >2 лет. В гетерогенной популяции (превалировали пациенты группы промежуточного/плохого прогноза по критериям IMDC) медиана ОВ пока не достигнута, 2-летняя ОВ составила 60 %, медиана ВБП – 9,1 мес (95 % ДИ 7,9–13,4), 2-летняя ВБП – 31 %, ЧОО – 59 %. Таким образом, данные оказались сопоставимы с результатами исследования JAVELIN Renal 101 [32].

Опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина комбинированную терапию авелумабом + акситинибом получили 18 пациентов: 6 (33,3 %) – непосредственно в условиях института, 12 (66,7 %) – в регионах России под наблюдением сотрудников института при тесном взаимодействии с лечащими врачами по месту проведения данной терапии. Благоприятный прогноз отмечен у 1 (5,6 %) пациента, промежуточный – у 10 (55,5 %), неблагоприятный – у 7 (38,9 %). Медиана периода наблюдения составила 9 (3–16) мес.

За период наблюдения прогрессирование заболевания отмечено только у 1 (5,6 %) пациента подгруппы неблагоприятного прогноза через 12 мес с момента начала терапии, данному больному рекомендовано проведение последующей терапии препаратом кабозантиниб. У 9 (50 %) больных зарегистрирована стабилизация заболевания. Полный ответ зафиксирован у 2 (11,1 %) больных, частичный ответ – у 6 (33,3 %). Следует отметить, что ответ получен у больных всех групп прогноза, при метастазах в легких больших размеров (>5 см), мягких тканях, лимфатических узлах и костях уже через 3 мес терапии. ОВ за данный период наблюдения составила 100 %, ВБП – 96,4 ± 11,2 %.

Нежелательные явления отмечены у 8 (44,4 %) пациентов, при этом у 6 (75 %) из них они были I–II степеней выраженности и не требовали коррекции режимов введения препаратов и редукции дозы акситиниба. Среди наиболее часто наблюдаемых НЯ I–II степеней на фоне терапии авелумабом и акситинибом были гипотиреоз I–II степеней – у 4 (22,2 %) больных, артериальная гипертензия – у 2 (11,1 %). У 2 (11,1 %) больных отмечены НЯ III степени выраженности. Из них у 1 (5,6 %) – гепатит, ассоциированный с приемом акситиниба, в связи с чем после 2-недельного перерыва в использовании таргетного агента и проведенной корригирующей терапии гепатопротекторами проведена редукция дозы акситиниба до 2 мг 2 раза в сутки, далее комбинированная терапия была продолжена. Отмены авелумаба за это время не потребовалось. Аутоиммунный тиреоидит

III степени отмечен у 1 (5,6 %) больного. У данного пациента терапия была отложена на 1 мес, назначено лечение дексаметазоном, L-тироксином, далее терапия авелумабом и акситинибом с применением стандартных доз препаратов возобновлена на фоне продолжающегося лечения дексаметазоном и L-тироксином. Токсичности IV–V степеней выраженности не зафиксировано. Следует отметить, что в целом комбинация авелумаба и акситиниба обладает удовлетворительной переносимостью, отмены терапии из-за развития НЯ не потребовалось ни у одного больного.

Выводы

Комбинированная лекарственная терапия с применением авелумаба и акситиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком является эффективным и безопасным методом лечения, позволяет получить быстрый объективный ответ и обладает хорошей переносимостью у пациентов независимо от группы прогноза и локализации метастазов.

Эффективность и безопасность комбинации авелумаб + акситиниб были доказаны в условиях рутинной клинической практики, при этом новых сигналов безопасности не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Ger-tsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32 Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekommendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):589–606. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32
3. SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html.
4. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757
5. Dogliotti L., Cartenì G., Siena S. et al. Gemcitabine plus cisplatin *versus* gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007 Jul;52(1):134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.029
6. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
7. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999;17(10):3173–81. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173
8. Dreicer R., Manola J., Roth B.J. et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin *versus* carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 2004;100(8):1639–45. DOI: 10.1002/cncr.20123
9. Galsky M.D., Chen G.J., Oh W.K. et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2012;23(2):406–10. DOI: 10.1093/annonc/mdr156
10. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab *versus* paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127
11. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
12. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
13. NCCN. Clinical Guidelines. Bladder cancer. 3.2022. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
14. Powles T., Bellmunt J., Comperat E. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(3):244–58. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
15. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for CISplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011; 29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433l
16. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/ carboplatin/ vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II – results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009;27(33):5634–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4924
17. EAU Guidelines. Available at: https://uroweb.org/guidelines.
18. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
19. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. J Clin Oncol 2022;40(6_suppl):487. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487
20. Aragon-Ching J.B., Grivas P., Loriot Y. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): results from patients with ≥12 mo of treatment in JAVELIN Bladder 100. Ann Oncol 2022;33(suppl 7):S1343. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1838

21. Sridhar S. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. J Clin Oncol 2023;41(6_suppl):508. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.508
22. Barthélémy P. Full analysis from AVENANCE: a real-world study of avelumab first-line (1L) maintenance treatment in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC). J Clin Oncol 2023;41(6_suppl):471. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.471
23. Antonuzzo L., Maruzzo M., De Giorgi U. et al. READY: real-world data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance treat-ment for locally advanced or metastatic urothelial carci-noma. J Clin Oncol 2023;41(6_suppl):469. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.469
24. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: cr.minzdrav.gov.ru.
Ministry of Health of Russia Clinical Guidelines. Available at: cr.minzdrav.gov.ru. (In Russ.).
25. Инструкция по применению медицинского препарата Бавенсио®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Bavencio® instructions for use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. (In Russ.).
26. Инструкция по применению медицинского препарата Инлита®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Inlyta® instructions for use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. (In Russ.).
27. Инструкция по применению медицинского препарата Китруда®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Keytruda® instructions for use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. (In Russ.).
28. Инструкция по применению медицинского препарата Опдиво®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Opdivo® instructions for use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. (In Russ.).
29. Инструкция по применению медицинского препарата Ленвима®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Lenvima® instructions for use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. (In Russ.).
30. Инструкция по применению медицинского препарата Кабометикс®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. Cabometyx® instructions for use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. (In Russ.).
31. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus Axitinib *versus* Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
32. Nathan P. A UK real-world observational study of avelumab + axitinib (A + Ax) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): 24-month interim results. J Clin Oncol 2023;41(6_suppl):631. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.631

Вклад авторов
И.М. Шевчук, К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, проведение клинического исследования;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных.
Authors' contributions
I.M. Shevchuk, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing, conducting a clinical trial;
B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: https://orcid.org/0000-0002-6877-0437
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.03.2023. **Принята к публикации:** 10.04.2023.
Article submitted: 21.03.2023. **Accepted for publication:** 10.04.2023.

РЕЗОЛЮЦИЯ

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184

Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы». Онкоурология 2023;19(1):178–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184

For citation: Resolution of the Panel of Experts on "The current approaches to drug therapy in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer". Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):178–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы»

28 сентября 2022 г.

28 сентября 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялся Совет экспертов, на котором ведущими онкоурологами страны обсуждались вопросы лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, профиль пациентов для назначения тройной комбинации и современные возможности терапии.

Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по распространенности злокачественным новообразованием у мужчин во всем мире. По оценкам, в 2020 г. в мире РПЖ был диагностирован у 1,4 млн мужчин и около 375 тыс. мужчин умерли от этого заболевания [1–4].

В России, как и в других странах, РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. В 2021 г. в России было зарегистрировано 40 137 новых случаев РПЖ. При локализованных формах заболевания 5-летняя выживаемость достигает почти 100 %, однако данный показатель снижается до 34 % при местно-распространенном и метастатическом РПЖ [1, 2].

На момент первичного обращения в большинстве случаев диагностируется неметастатический РПЖ, при котором основой терапии является проведение радикального лечения в варианте хирургического вмешательства или лучевой терапии. Однако почти у каждого 5-го пациента в России уже на момент установки диагноза выявляются отдаленные метастазы. Кроме этого, свой вклад в популяцию пациентов с диссеминированным РПЖ вносит развитие рецидивов заболевания после радикального лечения (биохимического и/или клинического), которые регистрируются у 18–22 % пациентов с первичной неметастатической формой заболевания.

Таким образом, популяция больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) многочисленна и неоднородна. Это обусловливает актуальность проблемы лечения данной категории пациентов.

Лечение пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Метастатический гормоночувствительный РПЖ является показанием к системной противоопухолевой терапии, основанной на андрогенной депривации (хирургической или медикаментозной) и одном из препаратов комбинации. На основании данных 7 крупных рандомизированных исследований (РКИ) II/III фаз в качестве препаратов комбинации, рекомендованных к применению при мГЧРПЖ, могут использоваться цитостатик доцетаксел, или ингибитор андрогенного сигнала – блокатор стероидогенеза абиратерон* (в комбинации с преднизолоном), или антиандроген 2-го поколения (энзалутамид или апалутамид). Ряду пациентов с мГЧРПЖ также возможно проведение дистанционной лучевой терапии на предстательную железу с андрогендепривационной терапией (АДТ). АДТ в монорежиме следует применять только в случае наличия противопоказаний к комбинированной терапии или при отказе больного от назначения комбинаций.

**Показание мГЧРПЖ препарата абиратерон не зарегистрировано в РФ.*

Основным критерием, влияющим на выбор препарата комбинации, является объем метастатического поражения (большой или малый), определение которого заимствовано из РКИ III фазы CHAARTED. Большой объем метастатического поражения соответствует наличию 4 и более костных метастатических очагов (из которых как минимум 1 метастаз локализуется за пределами костей осевого скелета) и/или наличию не менее 1 подтвержденного висцерального метастаза РПЖ. Согласно субанализам данных исследований доцетаксела CHAARTED и STAMPEDE и исследования абиратерона* LATITUDE, как доцетаксел, так и абиратерон* значимо увеличивают общую выживаемость (ОВ) пациентов с мГЧРПЖ только при большом объеме метастатического поражения, и эти препараты целесообразно использовать только у данной категории пациентов. Согласно субанализам данных РКИ III фазы апалутамида (TITAN) и энзалутамида (ENZAMET и ARCHES), влияние антиандрогенов 2-го поколения на ОВ не зависит от метастатической нагрузки, в связи с чем эти противоопухолевые агенты могут применяться у всех категорий больных мГЧРПЖ.

Согласно мнению панели экспертов, при выборе оптимальной тактики лечения в клинической практике, помимо объема метастатической нагрузки, во внимание могут приниматься другие факторы, включая характеристики опухоли (сумма баллов по шкале Глисона, наличие симптомов первичной опухоли и метастазов, осложнения опухолевого процесса) и индивидуальные особенности пациента, такие как органные функции, коморбидный фон, стиль и ожидаемая продолжительность жизни.

Несмотря на широкое использование комбинированной терапии в лечении мГЧРПЖ, не у всех пациентов удается достичь удовлетворительных результатов лечения, что делает актуальным внедрение новых, более эффективных режимов в клиническую практику.

Препарат даролутамид

Даролутамид – нестероидный антиандроген 2-го поколения, зарегистрированый в России в феврале 2021 г. Даролутамид характеризуется высоким аффинитетом как к «диким», так и к мутантным андрогенным рецепторам. В доклинических исследованиях установлена низкая способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер.

До настоящего времени показанием к назначению даролутамида на территории России являлся неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ у больных группы высокого риска прогрессирования. Однако появление новых данных позволяет рассчитывать на расширение показаний к применению этого антиандрогена 2-го поколения.

Обоснование, дизайн и характеристики пациентов в исследовании ARASENS

На этапе доклинических исследований был доказан синергизм антиандрогенов 2-го поколения и доцетаксела и продемонстрировано, что блокада рецепторов андрогенов усиливает таксаниндуцированный апоптоз клеток аденокарциномы предстательной железы [5–8]. Эти данные послужили основанием для изучения комбинации даролутамида с доцетакселом на фоне андрогенной депривации при мГЧРПЖ, продемонстрировавшей обнадеживающие результаты в РКИ III фазы ARASENS.

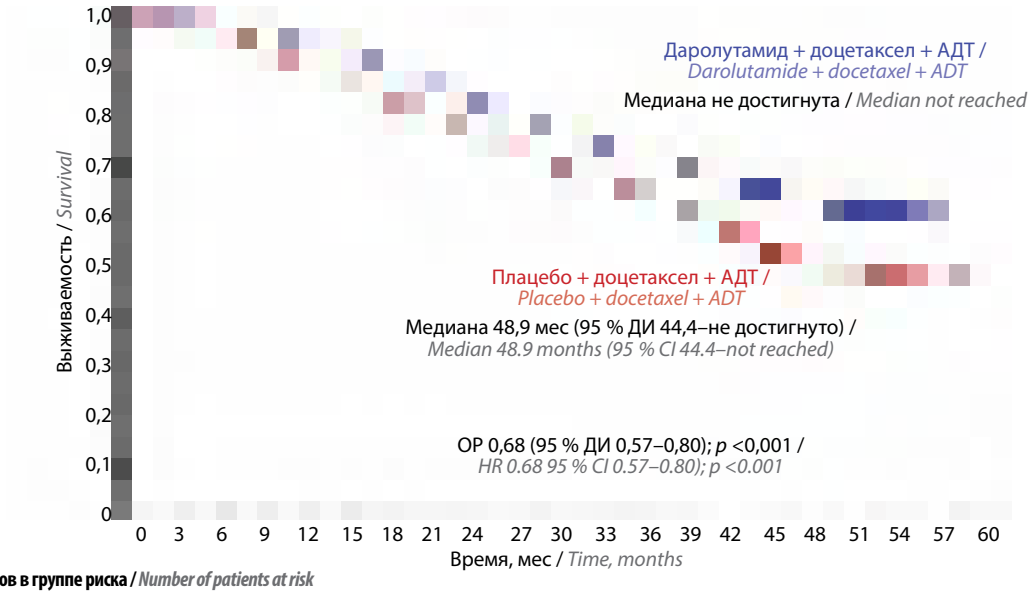
ARASENS – международное двойное слепое исследование III фазы, в которое включали пациентов с мГЧРПЖ и статусом по шкале ECOG 0 или 1 (NCT02799602). После стратификации по стадии TNM и уровню щелочной фосфатазы больных рандомизировали в соотношении 1:1 в основную группу, в которой пациенты получали АДТ в комбинации с доцетакселом и даролутамидом, и контрольную группу, в которой пациентам назначали АДТ с доцетакселом и плацебо. Первичной конечной точкой РКИ являлась ОВ, ключевыми вторичными конечными точками – время до развития кастрационной резистентности, время до прогрессирования боли, время до первого симптомного события со стороны скелета и время до начала последующей системной противоопухолевой терапии.

С ноября 2016 г. по июнь 2018 г. были рандомизированы 1306 пациентов: 651 – в группу даролутамид + доцетаксел + АДТ; 655 – в группу плацебо + доцетаксел + АДТ. Группы больных были хорошо сбалансированы по основным характеристикам. В обеих группах медиана возраста составила 67 лет, у большинства пациентов (71,1 %) соматический статус соответствовал ECOG 0. У 78,2 % больных сумма баллов по шкале Глисона была ≥8. У всех пациентов на момент рандомизации имелись отдаленные метастазы, при этом в 86,1 % случаев диссеминация опухолевого процесса была выявлена уже на момент первичного диагноза. В популяции исследования доминировали больные с костными метастазами (79,5 %), висцеральные очаги поражения имели место в 17,5 % наблюдений.

Эффективность в исследовании ARASENS

Исследование ARASENS достигло первичной конечной точки. На момент первичного среза данных (25 октября 2021 г.) в группе даролутамид + доцетаксел + АДТ достигнуто статистически значимое увеличение показателя ОВ. Введение в схему лечения даролутамида снижало риск смерти на 32,5 % по сравнению с группой доцетаксел + АДТ (отношение рисков (ОР)

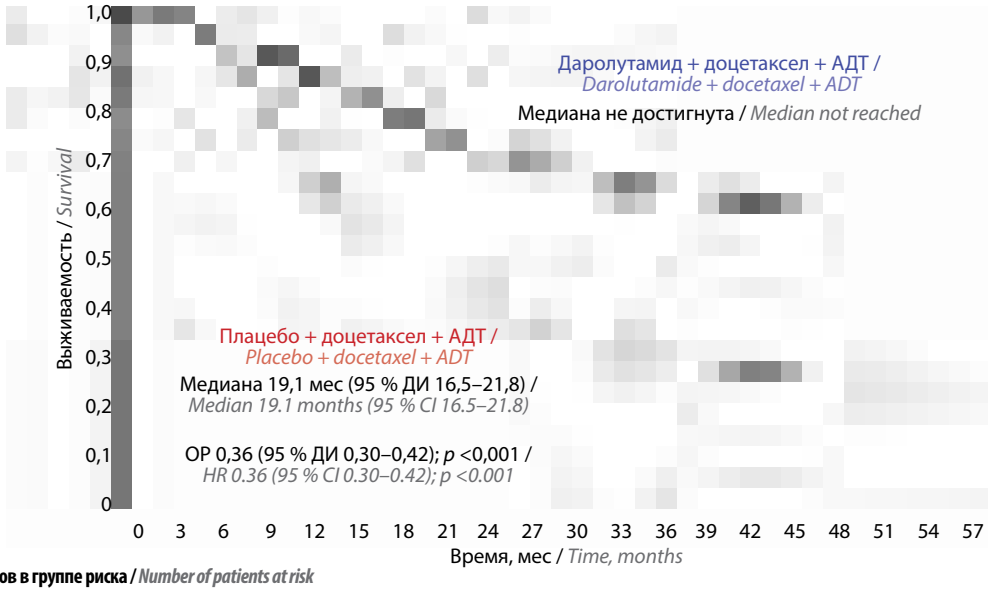
**Показание мГЧРПЖ препарата абиратерон не зарегистрировано в РФ.*



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

Даролутамид / *Darolutamide*	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Плацебо / *Placebo*	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

Рис. 1. *Результаты показателя общей выживаемости в исследовании ARASENS. Здесь и на рис. 2: АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков*
Fig. 1. *Overall survival outcomes in the ARASENS trial. Here and in fig. 2: ADT – androgen deprivation therapy; CI – confidence interval; HR – hazard ratio*



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

Даролутамид / *Darolutamide*	651	616	567	537	496	465	433	401	380	358	340	325	308	292	211	132	54	18	5	0
Плацебо / *Placebo*	654	613	533	425	348	289	242	215	185	165	143	134	120	105	79	38	14	4	1	0

Рис. 2. *Время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы в исследовании ARASENS*
Fig. 2. *Time to castration-resistant prostate cancer in the ARASENS trial*

0,675; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,568–0,801; *p* <0,0001) (рис. 1).

Преимущество комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ в отношении ОВ достигло статистической значимости во всех заранее предопределенных группах пациентов. Следует отметить, что последующая системная противоопухолевая терапия после прогрессирования РПЖ на фоне терапии согласно протоколу исследования проводилась 56,8 % больных основной группы и 75,6 % пациентов контрольной

группы. Однако это не повлияло на значимое увеличение ОВ у больных мГЧРПЖ, получавших даролутамид в составе триплета.

В РКИ ARASENS были получены положительные результаты по вторичным конечным точкам. Даролутамид в комбинации с доцетакселом и АДТ значимо увеличивал время до развития кастрационной резистентности по сравнению с контрольной группой (ОР 0,357; 95 % ДИ 0,302–0,421; p <0,0001) (рис. 2).

Введение в схему лечения даролутамида приводило к значимому увеличению времени до прогрессирования боли (отношение шансов 0,792; 95 % ДИ 0,660–0,950; p = 0,0058), времени до первого симптомного события со стороны скелета и времени до начала последующей системной противоопухолевой терапии (табл. 1).

Безопасность в исследовании ARASENS

Профиль безопасности и частота отдельных нежелательных явлений (НЯ) были сопоставимыми между группами исследования. Частота регистрации НЯ (≥10 %) ожидаемо оказалась наиболее высокой в период лечения доцетакселом в обеих группах. НЯ III–IV степеней тяжести, ассоциированные с лечением, были отмечены у 66,1 % пациентов группы даролутамид + доцетаксел + АДТ и у 63,5% пациентов группы доцетаксел + АДТ. Частота нейтропении в группах составила 33,7 и 34,2 % соответственно. Частота прекращения лечения, обусловленная НЯ, составила 13,5 % в группе даролутамид + доцетаксел + АДТ и 10,6 % в группе доцетаксел +АДТ (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемой безопасности комбинации даролутамида с доцетакселом на фоне АДТ у пациентов с мГЧРПЖ и подтверждают целесообразность ее применения у данной категории больных. Показание мГЧРПЖ зарегистрировано 24.03.2023, и соответствующие изменения внесены в инструкцию по медицинскому применению.

Таблица 1. *Вторичные конечные точки эффективности (полная популяция для анализа)*
Table 1. *Secondary efficacy endpoints (full analysis set)*

Конечная точка Endpoint	Даролутамид + доцетаксел + АДТ (n = 651)* Darolutamide + docetaxel + ADT (n = 651)*		Плацебо + доцетаксел + АДТ (n = 654)* Placebo + docetaxel + ADT (n = 654)*		Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
	Медиана, мес Median, months	n (%)	Медиана, мес Median, months	n (%)		
Время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы Time to castration-resistant prostate cancer	Н/д NR	225 (35)	19,1	391 (60)	0,36 (0,30–0,42)	<0,001
Время до прогрессирования боли Time to pain progression	Н/д NR	222 (34)	27,5	248 (38)	0,79 (0,66–0,95)	0,01
Выживаемость без симптоматических событий со стороны скелета Symptomatic skeletal event-free survival	51,2	257 (40)	39,7	329 (50)	0,61 (0,52–0,72)	<0,001
Время до первого симптоматического события со стороны скелета Time to first symptomatic skeletal event	Н/д NR	95 (15)	Н/д NR	108 (17)	0,71 (0,54–0,94)	0,02
Время до начала следующей линии системной противоопухолевой терапии Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy	Н/д NR	219 (34)	25,3	395 (60)	0,39 (0,33–0,46)	<0,001
Время до нарастания выраженности физических симптомов заболевания Time to worsening of disease-related physical symptoms	19,3	351 (54)	19,4	308 (47)	1,04 (0,89–1,22)	0,59
Время до применения опиоидных анальгетиков в течение ≥7 дней подряд Time to initiation of opioid use for ≥7 consecutive days	Н/д NR	92 (14)	Н/д NR	117 (18)	0,69 (0,52–0,91)	Не применимо Not applicable

**Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получавший даролутамид, в полной популяции для анализа был включен в группу даролутамида.*
Примечание. *АДТ – андрогендепривационная терапия; н/д – не достигнуто.*
**One patient who was randomly assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the placebo group in the full analysis set.*
Note*. ADT – androgen deprivation therapy; NR – not reached.*

Таблица 2. *Нежелательные явления, n (%)*
Table 2. *Adverse events, n (%)*

Нежелательное явление Adverse event	**Даролутамид + доцетаксел + АДТ (*n* = 652)*** Darolutamide + docetaxel + ADT (*n* = 652)*	**Плацебо + доцетаксел + АДТ (*n* = 650)*** Placebo + docetaxel + ADT (*n* = 650)*
Любое нежелательное явление Any adverse event	649 (99,5)	643 (98,9)
Степень тяжести: Severity grade:		
I	28 (4,3)	35 (5,4)
II	162 (24,8)	169 (26,0)
III	248 (38,0)	232 (35,7)
IV	183 (28,1)	181 (27,8)
V	27 (4,1)	26 (4,0)
Серьезное нежелательное явление Serious adverse event	292 (44,8)	275 (42,3)
Нежелательное явление, приведшее к окончательному прекращению лечения исследуемым препаратом: Adverse event leading to permanent discontinuation of trial agent:		
даролутамид или плацебо darolutamide or placebo	88 (13,5)	69 (10,6)
доцетаксел docetaxel	52 (8,0)	67 (10,3)
Отдельные нежелательные явления III или IV степени**: Selected grade III or IV adverse events**:		
нейтропения*** neutropenia***	220 (33,7)	222 (34,2)
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	51 (7,8)	48 (7,4)
артериальная гипертензия hypertension	42 (6,4)	21 (3,2)
анемия anemia	31 (4,8)	33 (5,1)
пневмония pneumonia	21 (3,2)	20 (3,1)
гипергликемия hyperglycemia	18 (2,8)	24 (3,7)
повышение активности АЛТ increased ALT level	18 (2,8)	11 (17)
повышение активности АСТ increased ACT level	17 (2,6)	7 (11)
увеличение массы тела increased weight	14 (2,1)	8 (12)
инфекции мочевыводящих путей urinary tract infection	13 (2,0)	12 (1,8)

**Три пациента, рандомизированные в группу плацебо, не получали назначенное лечение. Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получавший даролутамид, при проведении анализа безопасности был включен в группу даролутамида.*
***Данные, полученные в группе комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ, включают все нежелательные явления III или IV степени, зарегистрированные не менее чем у 2 % пациентов.*
****Категория «нейтропения» включает предпочтительные термины «лейкопения», «нейтропения», «уменьшение количества нейтрофилов» и «уменьшение количества лейкоцитов».*
Примечание. *АДТ – андрогендепривационная терапия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.*
**Three patients who were assigned to the placebo group, never received the assigned trial treatment. One patient who was assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the darolutamide group of the safety analysis set.*
***Data for the group of darolutamide, ADT, and docetaxel, includes all grade III or IV events that occurred in at least 2 % of the patients.*
****The neutropenia category includes the preferred terms of leukopenia, neutropenia, decreased neutrophil count, and decreased white-cell count.*
Note. *ADT – androgen deprivation therapy; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.*

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы:

- Популяция пациентов с мГЧРПЖ многочисленна. Результаты лечения больных с агрессивными формами первичного диссеминированного РПЖ и большим объемом метастатического поражения остаются неудовлетворительными. Существует потребность в улучшении исходов системной противоопухолевой терапии у данной категории пациентов.
- Лечение пациентов с мГЧРПЖ должно быть направлено на увеличение ОВ и времени до развития кастрационной резистентности.
- В РКИ III фазы ARASENS комбинация даролутамида с доцетакселом и АДТ показала преимущество по сравнению со стандартной комбинацией доцетаксела и АДТ по первичной конечной точке – ОВ, а также по вторичным конечным точкам, в том числе времени до развития кастрационной резистентности, которые являются клинически значимыми. Комбинация даролутамида и АДТ с доцетакселом продемонстрировала приемлемый профиль безопасности, а также предсказуемый и управляемый профиль токсичности.
- Кандидатами для проведения терапии даролутамидом с доцетакселом и АДТ являются пациенты с мГЧРПЖ, не имеющие противопоказаний к использованию препаратов комбинации.
- Показание мГЧРПЖ препарата даролутамид зарегистрировано в России 24.03.2023.
- Рекомендовано включение тезиса о назначении комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ при мГЧРПЖ в Клинические рекомендации Минздрава России.

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Председатель:

Алексеев Борис Яковлевич, *д.м.н., профессор, онколог-уролог, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва)*

Участники:

Аверьянова Светлана Владимировна, *к.м.н., врач-онколог высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (Саратов)*

Амдий Рефат Эльдарович, *д.м.н., профессор кафедры урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий учебной частью кафедры урологии (Санкт-Петербург)*

Атдуев Вагиф Ахмедович, *д.м.н., член Правления Российского общества онкоурологов, главный внештатный специалист-уролог Минздрава Нижегородской области, профессор кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог, уролог, главный специалист-уролог ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (Нижний Новгород)*

Власов Дмитрий Валерьевич, *к.м.н., медицинский директор АО «Байер», руководитель медицинского кластера стран СНГ (Москва)*

Волкова Мария Игоревна, *д.м.н., профессор, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач-онколог онкологического отделения № 8 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ г. Москвы» (Москва)*

Гафанов Рустем Айратович, *к.м.н., старший научный сотрудник отдела комплексной диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы у взрослых и детей ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва)*

Гладков Олег Александрович, *д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, заведующий отделом телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск)*

Копылов Андрей Валерьевич, *заведующий консультативно-диагностической поликлиникой, врач высшей категории, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара)*

Копыльцов Евгений Иванович, *к.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, член Правления Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер» (Омск)*

Лутошкина Ольга Анатольевна, *врач – клинический фармаколог, врач-онколог ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь)*

Матвеев Всеволод Борисович, *член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)*

Носов Дмитрий Александрович, *д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, член правления RUSSCO, председатель рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO (Москва)*

Нюшко Кирилл Михайлович, *д.м.н., профессор, онколог-уролог, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)*

Усынин Евгений Анатольевич, *д.м.н., член Правления Российского общества онкоурологов, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)*

Широкорад Валерий Иванович, *д.м.н., член Правления Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ г. Москвы» (Москва)*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
   Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
   State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. Mottet N. (Chair), Cornford P. (Vice-chair), van den Bergh R.C.N. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2023. Pp. 108–115.
4. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. 2021. С. 42–49.
   Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. Clinical Guidelines. Russian Oncology Association. 2021. Pp. 42–49. (In Russ.).
5. Williams S., Mazibuko N., O’Daly O. et al. Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalu- tamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. J Clin Oncol 2020;38:Suppl:abstract 326. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.326.
6. Zurth C., Sandman S., Trummel D. et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. J Clin Oncol 2019;37:Suppl:abstract 156. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156.
7. Massard C., Penttinen H.M., Vjaters E. et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. Eur Urol 2016;69(5):834–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.046
8. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

Финансирование. Публикация при поддержке АО «Байер».
Funding. Publishing with support of Bayer.

Статья поступила: 24.01.2023. **Принята к публикации:** 23.03.2023.
Article submitted: 24.01.2023. **Accepted for publication:** 23.03.2023.