

ТОМ 18

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2022

**Различные варианты хирургической
техники при выполнении лапароскопической
и робот-ассистированной резекции почки**

**Мутации генов гомологичной рекомбинации
у больных метастатическим
кастрационно-резистентным раком
предстательной железы**

**Фотодинамическая терапия у больных
раком полового члена**



ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Выпускающий редактор Н.В. Жукова

Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com
Корректоры Т.Н. Помилуйко,
Е.С. Самойлова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых

коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Онкоурология. 2022.
Том 18. № 3. 1–148

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва, Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.

www.oncourology.abvpress.ru

3 **ТОМ 18**
'22

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED
JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor A.A. Kirichek
akirdoctor@gmail.com
Proofreaders T.N. Pomiluyko,
E.S. Samoylova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2022.
Vol. 18. No 3. 1–148
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed at the Mail Technology Ltd,
13 Perevedenovsky lane, build. 16,
Moscow 105082.
4000 copies. Free distribution.

www.oncourology.abvpress.ru

3 VOL. 18
'22

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	16
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Х.Х. Якубов

Трансперитонеальная лапароскопическая и робот-ассистированная резекция передних и задних опухолей почки	17
---	----

Д.В. Перлин

Рецензия на статью «Трансперитонеальная лапароскопическая и робот-ассистированная резекция передних и задних опухолей почки»	25
--	----

А.К. Носов, Э.М. Мамижеев, Н.А. Щекутеев, Д.П. Семейко, П.А. Лушина, Д.И. Румянцев, М.В. Беркут

Способы хирургического гемостаза и герметизации при лапароскопической резекции почки	27
--	----

А.А. Серегин, А.В. Серегин, К.Б. Колонтарев, И.В. Серегин, А.И. Махмадалиев, О.Б. Лоран

Превентивный шов при лапароскопической резекции почки без ишемии. Описание методики ГКБ им. С.П. Боткина	35
---	----

С.В. Кострицкий, В.И. Широкопад, Б.Я. Алексеев, Д.В. Семенов, А.С. Калпинский, Ю.С. Корнева

Оценка качества жизни пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее	41
---	----

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

Новая комбинация левнатиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность	51
---	----

Рак предстательной железы

*О.А. Маляня, А.С. Калпинский, И.В. Решетов, Ю.В. Анжиганова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн,
М.П. Головащенко, С.П. Кокин, В.А. Стаканов, Б.Я. Алексеев*

Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.	60
--	----

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

Номограммы для прогнозирования местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения.	67
---	----

А.Ю. Кнеев, М.И. Школьник, О.А. Богомолов, Н.Д. Вердиев, Г.М. Жаринов

Плотность простатического специфического антигена как прогностический фактор безрецидивной выживаемости у больных локализованным раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормонолечебное лечение	76
--	----

Д.А. Андреев, А.А. Завьялов

Кардиоваскулярная безопасность гормонотерапии рака предстательной железы.	85
--	----

Рак мочевого пузыря

*О.Б. Карякин, Н.В. Воробьев, И.Н. Заборский, А.Г. Мурадян, К.Н. Сафиуллин, И.А. Тараки,
Г.А. Демяшкин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн*

Неoadъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря	92
---	----

Рак полового члена

В.Н. Капинус, О.Б. Карякин, Е.В. Ярославцева-Исаева, О.Е. Поповкина, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Опыт применения фотодинамической терапии при ранних стадиях рака полового члена	99
---	----

ОБЗОР

- С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, О.Н. Скрябин, В.В. Перепелица, А.В. Давыдов, Р.С. Бархитдинов, А.С. Катунин, М.М. Мирзабеков*
Молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики спорадического рака почки: обзор литературы. 107

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Е.С. Сирота, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, И.Г. Каситериди, О.В. Арутюнян*
Лапароскопическая резекция локализованных образований паренхимы подковообразной почки с использованием 3D-печати: клиническое наблюдение. 116
- А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, А.С. Андронов*
Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей: возможно ли удаление опухоли единым блоком? 123
- А.А. Кельн, Г.С. Петросян, А.В. Купчин, А.В. Лыков, А.В. Лебедев, Л.В. Волынкина*
Вероятность развития опухоли в тонкокишечном неоплазме 128

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- Л.Д. Жуйкова, О.А. Ананина, Л.В. Пикалова, Г.А. Кононова*
Влияние COVID-19 на заболеваемость и онкологическую помощь больным раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе 135

ЮБИЛЕИ 145

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 147

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	16
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>B.G. Guliev, B.K. Komyakov, Kh.Kh. Yakubov</i> Transperitoneal laparoscopic and robot-assisted resection of anterior and posterior kidney tumors	17
<i>D.V. Perlin</i> Review of the article "Transperitoneal laparoscopic and robot-assisted resection of anterior and posterior kidney tumors"	25
<i>A.K. Nosov, E.M. Mamizhev, N.A. Shchekuteev, D.P. Semeyko, P.A. Lushina, D.I. Rumyantseva, M.V. Berkut</i> Techniques of surgical hemostasis and sealing after laparoscopic partial nephrectomy	27
<i>A.A. Seregin, A.V. Seregin, K.B. Kolontarev, I.V. Seregin, A.I. Makhmadaliev, O.B. Loran</i> Preventive sutures in nonischemic laparoscopic partial nephrectomy. Description of S.P. Botkin City Clinical Hospital technique	35
<i>S.V. Kostritskiy, V.I. Shirokorad, B.Ya. Alekseev, D.V. Semenov, A.S. Kalpinskiy, Yu.S. Korneva</i> Evaluation of quality of life of patients with solitary renal cancer metastases in bones before and after surgical treatment in combination with targeted therapy and without it	41
<i>B.Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk</i> New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1 st line drug treatment: comparative effectiveness and safety	51

Prostate cancer

<i>O.A. Mailyan, A.S. Kalpinskiy, I.V. Reshetov, Yu.V. Anzhiganova, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin, M.P. Golovashchenko, S.P. Kokin, V.A. Stakanov, B.Ya. Alekseev</i> Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	60
<i>K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov, B.Ya. Alekseev</i> Nomograms for predicting local recurrence in prostate cancer patients with a positive resection margin	67
<i>A.Yu. Kneev, M.I. Shkol'nik, O.A. Bogomolov, N.D. Verdiev, G.M. Zharinov</i> Prostate-specific antigen density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy of localized prostate cancer	76
<i>D.A. Andreev, A.A. Zavyalov</i> Cardiovascular safety of hormone therapy for prostate cancer	85

Urinary bladder cancer

<i>O.B. Karyakin, N.V. Vorobyov, I.N. Zaborskiy, A.G. Muradyan, K.N. Safiullin, I.A. Taraki, G.A. Demyashkin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i> Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer	92
---	----

Penile cancer

<i>V.N. Kapinus, O.B. Karyakin, E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, O.E. Popovkina, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i> Experience of using photodynamic therapy in early stages of penile cancer	99
--	----

REVIEW

*S.V. Popov, R.G. Guseynov, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, A.V. Davydov, R.S. Barkhitdinov,
A.S. Katunin, M.M. Mirzabekov*

Molecular-genetic and cytogenetic characteristics of sporadic kidney cancer: literature review 107

CLINICAL NOTES

E.S. Sirota, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, I.G. Kasiteridi, O.V. Arutyunyan

Laparoscopic resection of localized tumors of horseshoe kidney parenchyma using 3D printing: clinical observation 116

A.G. Martov, D.V. Ergakov, A.S. Andronov

Upper tract urothelial carcinoma: can the tumor be removed en bloc? 123

A.A. Keln, G.S. Petrosyan, A.V. Kupchin, A.V. Lykov, A.V. Lebedev, L.V. Volynkina

The probability of developing a tumor in the small intestine neocyst 128

TOPICAL PROBLEM

L.D. Zhuikova, O.A. Ananina, L.V. Pikalova, G.A. Kononova

**The impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence and cancer care in patients with prostate cancer
in the Siberian Federal District 135**

JUBILEE 145

INFORMATION FOR AUTHORS 147

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 2022 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 член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексею, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, 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 О.В. Мухортовой, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору К.М. Фигурину, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 3-го выпуска журнала за 2022 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 2022, 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: 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 S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; 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 O.V. Mukhortova; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor K.M. Figurin; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2022.

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

Трансперитонеальная лапароскопическая и робот-ассистированная резекция передних и задних опухолей почки

Б.Г. Гулиев^{1,2}, Б.К. Комяков¹, Х.Х. Якубов^{1,2}

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievb@mail.ru

Введение. Лапароскопическую и робот-ассистированную резекцию задних опухолей почки можно выполнить ретроперитонеальным и трансперитонеальным доступами. Сторонники ретроперитонеальной парциальной нефрэктомии указывают на лучшие результаты при новообразованиях этой локализации, однако большинство хирургов используют трансперитонеальный подход.

Цель исследования – сравнительный анализ результатов лапароскопической и робот-ассистированной парциальной резекции передних и задних ренальных образований.

Материалы и методы. Проанализированы результаты трансперитонеальной малоинвазивной парциальной нефрэктомии у 156 больных (86 (55,1 %) мужчин и 70 (44,9 %) женщин). Передние опухоли (1-я группа) диагностированы у 96 (61,5 %), задние (2-я группа) – у 60 (38,5 %) больных. В 1-й группе средний размер опухоли составил $3,4 \pm 1,6$ см, во 2-й – $3,2 \pm 1,4$ см. В 1-й группе лапароскопическая парциальная нефрэктомия выполнена у 70 (72,9 %), робот-ассистированная – у 26 (27,1 %) пациентов, во 2-й – у 40 (66,7 %) и 20 (33,3 %) больных соответственно. Проведен сравнительный анализ продолжительности операции, времени тепловой ишемии, осложнений и скорости клубочковой фильтрации.

Результаты. Конверсии в нефрэктомию или открытое вмешательство не было. Время лапароскопической парциальной нефрэктомии в 1-й группе было меньше, чем во 2-й: 108,6 мин против 120,5 мин ($p > 0,05$). При робот-ассистированной парциальной нефрэктомии оно составило 90,5 и 112,6 мин ($p > 0,05$) соответственно. При лапароскопической парциальной нефрэктомии среднее время тепловой ишемии у больных 1-й группы составило 15,0 мин, 2-й – 17,5 мин ($p > 0,05$), при робот-ассистированной – 13,2 и 16,0 мин ($p > 0,05$) соответственно. Объем кровопотери был меньше в 1-й группе, чем во 2-й: 125 мл против 230 мл ($p < 0,05$). У всех больных диагностирован почечно-клеточный рак; преобладали опухоли стадии T1a (в 1-й и 2-й группах – 87,5 и 88,3 % соответственно; $p > 0,05$). Послеоперационные осложнения при трансперитонеальной резекции передних опухолей наблюдались реже: 16,7 % против 20,0 % ($p > 0,05$). Осложнения I степени по классификации Clavien соответственно в 1-й и 2-й группах зарегистрированы у 8 (8,3 %) и 6 (10,0 %), II степени – у 6 (6,3 %) и 5 (8,3 %), III степени – у 2 (2,1 %) и 1 (1,7 %) больного. После резекции подтекание мочи по дренажу имело место у 2 (2,1 %) пациентов 1-й группы и 1 (1,7 %) больного 2-й группы; им выполняли дренирование верхних мочевых путей стентом. Гемотрансфузию в послеоперационном периоде проводили у 2 пациентов в каждой группе (2,1 и 3,3 % соответственно). В 1-й группе средняя скорость клубочковой фильтрации до и после операции составила 68 и 56 мл/мин/1,73 м², во 2-й – 70,2 и 58,2 мл/мин/1,73 м² соответственно; значимой разницы не отмечено ($p > 0,05$).

Заключение. Трансперитонеальный доступ позволяет безопасно выполнить малоинвазивную резекцию передних и задних опухолей почки со сравнимыми с ретроперитонеальной парциальной нефрэктомией периоперативными результатами.

Ключевые слова: рак почки, парциальная нефрэктомия, лапароскопическая резекция почки, робот-ассистированная парциальная нефрэктомия, резекция задних опухолей

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Якубов Х.Х. Трансперитонеальная лапароскопическая и робот-ассистированная резекция передних и задних опухолей почки. Онкоурология 2022;18(3):17–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-17-24

Transperitoneal laparoscopic and robot-assisted resection of anterior and posterior kidney tumors

B.G. Guliev^{1,2}, B.K. Komyakov¹, Kh.Kh. Yakubov^{1,2}

¹Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteynny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Bakhman Gidayatovich Guliev gulievb@mail.ru

Background. Laparoscopic and robot-assisted resection of the posterior kidney tumors can be performed through retroperitoneal and transperitoneal accesses. Supporters of retroperitoneal partial nephrectomy point to better results for neoplasms in this location. However, most surgeons use transperitoneal access.

Aim. To perform comparative analysis of the results of laparoscopic and robot-assisted partial resection of anterior and posterior renal neoplasms.

Materials and methods. The results of transperitoneal minimally invasive partial nephrectomy in 156 patients (86 (55.1 %) men and 70 (44.9 %) women) were analyzed. Anterior tumors (1st group) were diagnosed in 96 (61.5 %), posterior (2nd group) in 60 (38.5 %) patients. In the 1st group, mean tumor size was 3.4 ± 1.6 cm; in the 2nd group, 3.2 ± 1.4 cm. In the 1st group, laparoscopic partial nephrectomy was performed in 70 (72.9 %), robot-assisted in 26 (27.1 %) patients; in the 2nd group in 40 (66.7 %) and 20 (33.3 %) patients, respectively. Comparative analysis of operating time, warm ischemia time, complications and glomerular filtration rate was performed.

Results. No conversions into nephrectomy or open interventions were performed. Time of laparoscopic partial nephrectomy in the 1st group was shorter than in the 2nd: 108.6 min *versus* 120.5 min ($p > 0.05$). In robot-assisted partial nephrectomy it was 90.5 and 112.6 min ($p > 0.05$), respectively. For laparoscopic partial nephrectomy, mean warm ischemia time in the 1st group was 15.0 min, in the 2nd group it was 17.5 min ($p > 0.05$); in robot-assisted operation it was 13.2 and 16.0 min ($p > 0.05$), respectively. Blood loss volume was lower in the 1st group compared to the 2nd: 125 ml *versus* 230 ml ($p < 0.05$). In all patients, renal cell carcinoma was diagnosed; T1a tumors were predominant (in the 1st and 2nd group, 87.5 and 88.3 %, respectively; $p > 0.05$). Postoperative complications in transperitoneal resection of anterior tumors were observed less frequently: 16.7 % *versus* 20.0 % ($p > 0.05$). Grade I complications per the Clavien classification in the 1st and 2nd group were observed in 8 (8.3 %) and 6 (10.0 %) patients, grade II in 6 (6.3 %) and 5 (8.3 %) patients, grade III in 2 (2.1 %) and 1 (1.7 %) patients. After resection, urinary leakage through the drain was observed in 2 (2.1 %) patients of the 1st group and 1 (1.7 %) patient of the 2nd group; they underwent drainage of the upper urinary tract using a stent. Blood transfusion in the postoperative period was performed in 2 patients from each group (2.1 and 3.3 %, respectively). In the 1st group, glomerular filtration rate before and after surgery was 68 and 56 ml/min/1.73 m², in the 2nd group 70.2 and 58.2 ml/min/1.73 m², respectively; no significant difference was observed ($p > 0.05$).

Conclusion. Transperitoneal access allows to safely perform minimally invasive resection of the anterior and posterior kidney tumors with results comparable to the perioperative results of retroperitoneal partial nephrectomy.

Keywords: kidney cancer, partial nephrectomy, laparoscopic kidney resection, robot-assisted partial nephrectomy, resection of posterior tumors

For citation: Guliev B.G., Komyakov B.K., Yakubov Kh.Kh. Transperitoneal laparoscopic and robot-assisted resection of anterior and posterior kidney tumors. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2022;18(3):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-17-24

Введение

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, в настоящее время опухоли почки стадии T1a являются показанием к ее резекции [1]. Данное вмешательство также рекомендуется при образованиях размером >4 см (T1b), так как нефрэктомия приводит к развитию хронической болезни почек и увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [2–5]. В настоящее время при резекции почки активно применяются лапароскопический и робот-ассистированный доступы, преимуществами которых являются небольшой объем кровопотери, низкий процент осложнений и короткие сроки госпитализации [6–11]. Минимально-

инвазивную парциальную нефрэктомию (ПН) можно выполнить трансперитонеально или ретроперитонеально, что зависит от локализации опухоли, опыта и предпочтения самого хирурга. Оба доступа также используются при задних опухолях почки. Урологи, выполняющие ПН ретроперитонеально при образованиях этой локализации, указывают на уменьшение времени операции и количества осложнений, а также на отсутствие илеуса и короткие сроки госпитализации [12–15]. Однако независимо от локализации опухоли (задняя или передняя) большинство хирургов используют трансперитонеальный доступ, который обеспечивает большую рабочую полость, возможность активно

и широко манипулировать [5, 8–10]. Некоторые авторы сравнивали результаты робот-ассистированной ПН (РАПН) при опухолях почки, локализованных по ее задней и передней поверхностям [16–21].

При резекции задних опухолей почки можно использовать трансперитонеальный и ретроперитонеальный подходы. Однако хирурги указывают на то, что при ретроперитонеальном подходе достигается более прямой доступ к опухолям, что облегчает процедуру [12, 21–23]. При этом ретроперитонеальный доступ может быть технически более сложным из-за недостаточного опыта хирургов в ретроперитонеоскопии, меньшего рабочего пространства и ограниченного диапазона манипуляций роботическими и лапароскопическими инструментами. Существует предположение о том, что трансперитонеальный доступ представляет дополнительные трудности при задних опухолях почки по сравнению с передними образованиями. По данным некоторых авторов, при использовании трансперитонеального доступа для задних и передних опухолей достигаются эквивалентные периоперативные и функциональные результаты [13, 15, 18, 24].

Цель исследования — сравнение результатов трансперитонеальной резекции передних и задних опухолей почки.

Материалы и методы

В исследование были включены данные лапароскопической и робот-ассистированной трансперитонеальной малоинвазивной резекции почки 156 больных (86 (55,1 %) мужчин и 70 (44,9 %) женщин), прооперированных нами с 2010 по 2019 г. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 7,8$ года. Больных с опухолью единственной почки и после ПН с селективной ишемией или без ишемии (zero ischemia) в исследование не включали.

Всем пациентам выполнены лабораторные исследования, ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости.

Передние опухоли (1-я группа) диагностированы у 96 (61,5 %), задние (2-я группа) — у 60 (38,5 %) больных. В 1-й группе средний размер опухоли составил $3,4 \pm 1,6$ (2,5–4,8) см, во 2-й — $3,2 \pm 1,4$ (2,2–5,0) см. У 46 (29,5 %) больных использовали робот-ассистированный и у 110 (70,5 %) — лапароскопический доступ. У 70 (72,9 %) из 96 пациентов 1-й группы выполнена лапароскопическая ПН (ЛПН), у 26 (27,1 %) — РАПН. Во 2-й группе ЛПН и РАПН была проведена у 40 (66,7 %) и 20 (33,3 %) больных соответственно. Данные о возрасте, индексе массы тела и размере опухоли в обеих группах представлены в табл. 1. Каждая опухоль была

Таблица 1. Характеристика больных с передними и задними опухолями почки, подвергнутых парциальной нефрэктомии

Table 1. Characteristics of the patients with anterior and posterior kidney tumors who underwent partial nephrectomy

Характеристика Characteristic	1-я группа (передние опухоли) (n = 96) 1 st group (anterior tumors) (n = 96)		2-я группа (задние опухоли) (n = 60) 2 nd group (posterior tumors) (n = 60)	
	Лапароскопический доступ Laparoscopic access	Робот-ассистированный доступ (Da Vinci Si) Robot-assisted access (Da Vinci Si)	Лапароскопический доступ Laparoscopic access	Робот-ассистированный доступ (Da Vinci Si) Robot-assisted access (Da Vinci Si)
Число больных, n Number of patients, n	70	26	40	20
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	36	15	26	12
женский female	34	11	14	8
Возраст, лет Age, years	$58,0 \pm 6,5$		$57,5 \pm 7,2$	
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м ² Mean body mass index (range), kg/m ²	29,2 (24,5–33,8)		28,5 (25,0–33,6)	
Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	$3,4 \pm 1,6$ (2,5–4,8)		$3,2 \pm 1,4$ (2,2–5,0)	
Средний балл по шкале R.E.N.A.L. (диапазон) Mean R.E.N.A.L. score (range)	7 (5–10)		6 (5–9)	
Предоперационная стадия опухоли, n (%): Preoperative tumor stage, n (%):				
T1a	84 (87,5)		53 (88,3)	
T1b	6 (12,5)		7 (11,7)	

оценена с помощью нефрометрической системы R.E.N.A.L. Осложнения были классифицированы по системе Clavien.

Техника лапароскопической и робот-ассистированной резекции почки. Всем пациентам операцию выполняли трансперитонеальным доступом в положении на боку под углом 45°. При ЛПН использовали 4 троакара. Вначале проводили мобилизацию передней поверхности почки и почечной артерии. Если опухоль располагалась спереди, пережимали почечную артерию, проводили резекцию. При задних опухолях выполняли полную мобилизацию почки, которую переворачивали медиально, с помощью ультразвукового зонда определяли границы опухоли. Далее проводили пережатие почечной артерии и резекцию образования. После ушивания ложа удаленной опухоли устанавливали дренаж, троакары извлекали.

При РАПН устанавливали 3 троакара для роботических инструментов, 1 — для камеры и 1 — для ассистента. Положение троакаров показано на рис. 1. Для операции использовали роботическую систему Da Vinci Si. Сначала выделяли переднюю поверхность почки с почечной артерией и веной. При локализации опухоли спереди пережимали артерию и выполняли резекцию опухоли. Для выделения задних образований почку выделяли максимально и переворачивали переднемедиально, чтобы обеспечить доступ к опухоли (рис. 2). Лапароскопический ультразвуковой зонд использовали для определения глубины вовлечения опухоли и границ резекции. Далее пережимали почечную артерию, отступая от края образования 0,5 см, ножницами иссекали его и помещали в эндомешок. Ложе удаленной опухоли прошивали нитью V-Loc 2/0, при необходимости использовали гемостатическое средство



Рис. 1. Положение троакаров при робот-ассистированной парциальной нефрэктомии

Fig. 1. Location of trocars in robot-assisted partial nephrectomy

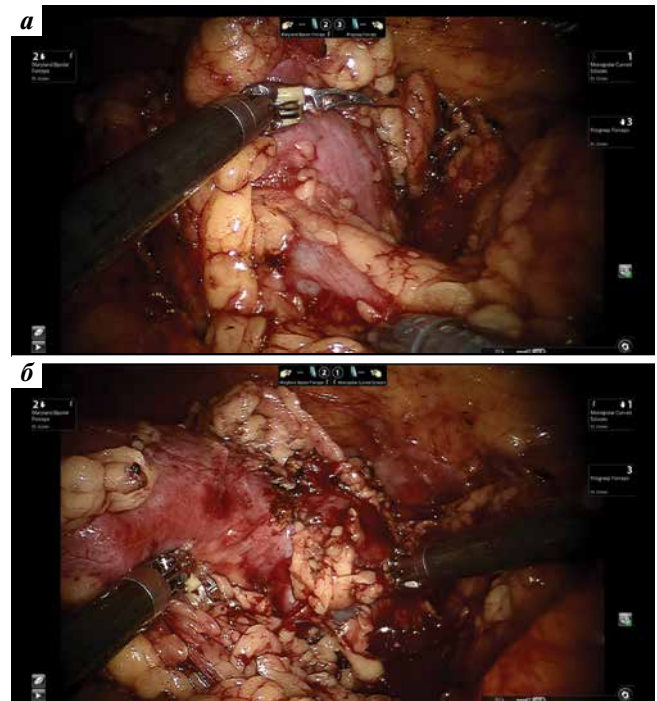


Рис. 2. Робот-ассистированная парциальная нефрэктомия при задней опухоли левой почки: а — почка мобилизована и развернута кпереди; б — визуализируется опухоль по задней поверхности почки

Fig. 2. Robot-assisted partial nephrectomy in anterior tumor of the left kidney: a — kidney mobilized and turned forward; b — tumor on the dorsal side of the kidney is visible

на основе фибрина. После ренорафии и достижения полного гемостаза устанавливали дренаж, извлекали роботические инструменты. Дренаж удаляли через 1–2 дня после операции.

Проанализированы такие показатели, как продолжительность операции, время тепловой ишемии (ВТИ), интра- и послеоперационные осложнения, уровень гемоглобина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки достоверности сравниваемых параметров использовали критерий Стьюдента для параметрических и Манна–Уитни для непараметрических данных.

Результаты

Всем больным ПН выполнена успешно. Конверсии в нефрэктомию или открытое вмешательство не было. Результаты операций в обеих группах представлены в табл. 2.

Продолжительность ЛПН в 1-й группе была сравнительно меньше, чем во 2-й, но наблюдаемая разница не была статистически значимой (108,6 мин против 120,5 мин; $p > 0,05$). При РАПН среднее время операции было меньше по сравнению с таковым при лапароскопическом доступе и достоверно не различалось между группами (90,5 мин против 112,6 мин; $p > 0,05$).

Таблица 2. Результаты лапароскопической и робот-ассистированной парциальной нефрэктомии у больных с передними и задними опухолями почки
Table 2. Results of laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy in patients with anterior and posterior kidney tumors

Показатель Characteristic	1-я группа (передние опухоли) (n = 96) 1 st group (anterior tumors) (n = 96)		2-я группа (задние опухоли) (n = 60) 2 nd group (posterior tumors) (n = 60)	
	Лапароскопический доступ Laparoscopic access	Робот-ассистированный доступ (Da Vinci Si) Robot-assisted access (Da Vinci Si)	Лапароскопический доступ Laparoscopic access	Робот-ассистированный доступ (Da Vinci Si) Robot-assisted access (Da Vinci Si)
Среднее время тепловой ишемии, мин Mean warm ischemia time, min	15,0	13,2	17,5	16,0
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operative time (range), min	108,6 (90–142)	90,5 (82–125)	120,5 (96–165)	112,6 (95–142)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	125 (50–650)		230 (80–850)	
Положительный хирургический край, n (%) Positive surgical margin, n (%)	1 (1,1)		1 (1,67)	
Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien, n (%): Postoperative complication grade per the Clavien classification, n (%):				
все all	16 (16,7)		12 (20,0)	
I	8 (8,3)		6 (10,0)	
II	6 (6,3)		5 (8,3)	
III	2 (2,1)		1 (1,7)	
IV–V	0		0	

При ЛПН среднее ВТИ у больных 1-й группы составило 15,0 мин, 2-й – 17,5 мин ($p > 0,05$). Во время РАПН эти показатели составили 13,2 и 16,0 мин соответственно, а разница не была достоверной ($p > 0,05$). Объем кровопотери был меньше в 1-й группе: 125 мл против 230 мл ($p < 0,05$). У всех больных выявлен почечно-клеточный рак. В обеих группах преобладали опухоли стадии T1a (87,5 и 88,3 % в 1-й и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$). В остальных случаях установлена стадия T1b (12,5 и 11,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$). Положительный хирургический край (ПХК) выявлен по 1 случаю в каждой группе, обоим больным выполнена повторная ЛПН в зоне удаленной опухоли.

Интраоперационное кровотечение, потребовавшее проведения гемотрансфузии, имело место у 4 (4,2 %) больных 1-й группы и у 3 (5,0 %) пациентов 2-й группы. Послеоперационные осложнения встречались реже при трансперитонеальной резекции передних опухолей почки по сравнению с задними образованиями: 16,7 % против 20,0 % ($p > 0,05$). Из них осложнения I степени по классификации Clavien соответственно в 1-й и 2-й группах наблюдались у 8 (8,3 %) и 6 (10,0 %), II степени – у 6 (6,3 %) и 5 (8,3 %) больных. В послеоперационном периоде в редких случаях проводилась гемотрансфузия в связи с постгеморрагической

анемией у 2 пациентов в каждой группе (2,1 и 3,3 % соответственно). Подтекание мочи по дренажу имело место у 2 (2,1 %) пациентов 1-й группы и у 1 (1,7 %) больного 2-й группы; у всех были высокие баллы по шкале R.E.N.A.L. (≥ 8) и вскрытие полостной системы во время резекции; больным проведено дренирование верхних мочевых путей стентом.

Средний уровень креатинина до операции и через 3 мес после вмешательства в 1-й группе составил 80,5 и 92 мкмоль/л, во 2-й – 81,4 и 90,6 мкмоль/л соответственно. Разница между пред- и послеоперационным уровнем креатинина в группах была 11,5 и 9,2 мкмоль/л, значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В 1-й группе средняя СКФ до и после операции составила 68 и 56 мл/мин/1,73 м², во 2-й – 70,2 и 58,2 мл/мин/1,73 м² соответственно. Среднее время наблюдения в обеих группах было одинаковым. По данным контрольных исследований рецидив опухоли не зафиксирован.

Обсуждение

В настоящее время органосохраняющие операции являются основным методом лечения больных с опухолями почек стадии T1 [1, 5]. Сложность выполнения резекции зависит не только от размера опухоли, но и от ее локализации (верхний или нижний полюс, передняя или задняя поверхность) и глубины распо-

ложения. Образования по задней поверхности почки могут быть резецированы трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами. Сторонники последнего указывают на короткое время операции и пребывания в стационаре, а также на низкие показатели осложнений [16, 18–21]. Однако эти опухоли могут быть резецированы трансперитонеальным доступом со сравнимыми показателями по времени операции, объему кровопотери и срокам госпитализации. При трансперитонеальной резекции задних образований, в отличие от передних, несомненно, требуется больше времени и хирургического опыта для диссекции почки, что может быть сложной задачей для начинающих урологов, использующих лапароскопический и роботический подходы.

A. Hughes-Hallett и соавт. сравнили результаты робот-ассистированных операций трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами и установили при последнем снижение объема кровопотери и времени операции [18]. Однако в группе трансперитонеального доступа не было больных с задними опухолями, поэтому работа не позволяет сделать выводы о результатах трансперитонеальной резекции подобных образований почки.

K. Tanaka и соавт. ретроспективно сравнили данные роботической резекции почки трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами. За исключением локализации опухоли не были обнаружены какие-либо значимые различия между двумя группами. В большинстве случаев трансперитонеальным доступом оперировали передние, а ретроперитонеальным — задние опухоли [24]. В исследовании оперативное время, ВТИ и частота осложнений после трансперитонеальной и ретроперитонеальной резекции почки были сравнимы с таковыми, полученными K.T. Harris и соавт. [13, 24]. M. Patel и J. Porter установили, что ретроперитонеальный доступ лучше подходит для задних опухолей. В их серии роботической ПН со средним размером опухоли 2,5 см время операции составило 125 мин, ВТИ — 20,7 мин [12]. По сравнению с данными K.T. Harris и соавт. [13] M. Patel и J. Porter при больших опухолях операции ретроперитонеальным доступом выполняли быстрее, но у них наблюдалось большее ВТИ. Авторы не сообщают о своих результатах трансперитонеальной роботической резекции почки, поэтому неизвестно, связано ли это различие с техникой вмешательства или с другими факторами. Данные M. Patel и J. Porter показывают, что в центрах с преимущественным применением ретроперитонеального подхода роботическая ПН этим доступом является приемлемой альтернативой при лечении задних опухолей [12]. Однако трансперитонеальный доступ подходит для передних и задних опухолей, поэтому во многих клиниках внедрение сложной ретроперитонеальной хирургии

может быть ненужным. C.S. Ng и соавт. обнаружили, что при лапароскопической резекции почки ретроперитонеальным доступом наблюдается короткое время операции, ВТИ и пребывание в стационаре. Однако в их группе размеры опухолей были небольшими, поэтому, вероятно, существовала предвзятость отбора, влияющая на эти выводы [16].

H.R. Mittakanti и соавт. сравнили результаты 281 ретроперитонеальной РАПН (1-я группа) и 263 трансперитонеальных РАПН (2-я группа) вне зависимости от локализации опухоли. Время операции ($p < 0,001$), объем кровопотери ($p < 0,001$) были значимо меньше в 1-й группе. Однако не обнаружено разницы ($p > 0,05$) относительно сложности опухолей и их патологии, ВТИ, ПХК, количества осложнений и СКФ после операции. По мнению авторов, ретроперитонеальный доступ при РАПН позволяет достичь короткого времени операции и меньшего объема кровопотери с эквивалентными онкологическими и послеоперационными результатами [15]. P. Dell'Oglio и соавт. включили в исследование результаты ПН у 1169 больных со стадией cT1–2N0M0. Между двумя группами (ретроперитонеальной и трансперитонеальной РАПН) не было различий в количестве осложнений, времени операции, длительности госпитализации, ВТИ, средней 10-летней СКФ и ПХК ($p > 0,05$). После ретроперитонеальной и трансперитонеальной РАПН средний объем кровопотери и послеоперационная СКФ ретроспективно составили 50 мл против 100 мл ($p < 0,0001$) и 82 мл/мин/1,73 м² против 78 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,04$) соответственно. Не наблюдались преимуществ после трансперитонеальной РАПН для передних опухолей и ретроперитонеальной РАПН для задних образований в отношении осложнений, ВТИ, послеоперационной СКФ и ПХК ($p > 0,05$). Авторы установили, что обе техники имеют эквивалентную периоперативную морбидность, функциональные и патологические показатели, независимо от локализации опухоли [25]. A. McLean и соавт. провели систематический обзор литературы и сравнили время операции, объем кровопотери, ВТИ, длительность госпитализации и осложнения между ретроперитонеальной и трансперитонеальной РАПН при задних опухолях почки. В 3 включенных в анализ работах изучены результаты 347 ретроперитонеальных РАПН и 550 трансперитонеальных РАПН задних опухолей почки. Сроки госпитализации были достоверно меньше после ретроперитонеальных РАПН. Не выявлено значимой разницы в частоте всех осложнений и осложнений $\geq$ IIIa степени по классификации Clavien ($p = 0,63$). Время операции, ВТИ и ПХК были схожими в обеих техниках. Текущий обзор показал, что ретроперитонеальная РАПН задних опухолей не позволяет достичь каких-либо значимых преимуществ над трансперитонеальной РАПН по периоперативным результатам, кроме короткого времени госпитализации [26].

Данные других авторов и полученные нами результаты позволяют предположить, что трансперитонеальная резекция при отсутствии противопоказаний к такому доступу может безопасно и эффективно применяться при опухолях почки любой локализации. Несомненно, у пациентов с предшествующими операциями в брюшной полости предпочтительным является использование ретроперитонеального доступа. Поэтому он, возможно в ограниченной роли, должен оставаться в арсенале хирургии заболеваний почек. Кроме этого, необходимо учитывать, что за последние десятилетия доля открытых интраабдоминальных операций значительно снизилась, большинство вмешательств выполняется лапароскопическим или робот-ассистированным доступами, после которых наблюдается низкий процент развития спаечной болезни. Поэтому после предыдущих малоинвазивных вмешательств применение трансперитонеального доступа не вызывает значимых технических сложностей.

При трансперитонеальном выполнении резекции задних опухолей почки, особенно при использовании робота, необходимо устанавливать порты сравнительно медиально, чтобы при переворачивании почки инструменты не находились слишком близко к опухоли. Это может ограничить подвижность роботических инструментов у некоторых пациентов. Фасцию Герота лучше вскрывать спереди в продольном направлении и переворачивать

почку внутри этой фасции, что облегчает доступ к задней опухоли. Кроме того, данный маневр минимизирует приближение паранефральной клетчатки к оптике и инструментам. При больших задних опухолях верхнего полюса, когда и ретроперитонеальный доступ не облегчает резекцию, мы рекомендуем мобилизовать почку и перевернуть ее вокруг сосудов. При этой методике опухоль оказывается в переднем положении, удобном для выполнения резекции [27]. После удаления опухоли необходимо расположить почку в ортотопическом положении и фиксировать ее путем закрытия фасции Герота.

Заключение

Трансперитонеальный доступ является безопасным для лапароскопической или робот-ассистированной резекции как передних, так и задних опухолей почки. Сравнительный анализ периоперативных результатов ПН в обеих группах не установил значимой разницы между ними, что указывает на эффективность чрезбрюшинного удаления задних ренальных образований. Ретроперитонеальный доступ несомненно обеспечивает прямой путь к ним и почечной артерии, исключает илеус. Однако, в отличие от трансперитонеальной операции, он требует наличия опыта подобных вмешательств и регулярного их выполнения, характеризуется лимитированной рабочей полостью, ограничивающей манипуляции инструментами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljunberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
2. Thompson R.H., Boorjian S.A., Holse C.M. et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179:468–73. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.077
3. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55–62. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.017
4. Sun M., Bianchi M., Hansen J. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with small renal masses: a retrospective observational analysis. *Eur Urol* 2012;62:696–703. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.051
5. Porpiglia F., Mari A., Bertolo R. et al. Partial nephrectomy in clinical T1b renal tumors: multicenter comparative study of open, laparoscopic and robot-assisted approach (the RECORD Project). *Urology* 2016;89:45–51. DOI: 10.1016/j.jurology.2015.08.049
6. Gill I.S., Kamoi K., Aron M., Desai M.M. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol* 2010;183(1):34–41. DOI: 10.1016/j.juro.2019.08.114
7. Patel H.D., Mullins J.K., Pierorazio P.M. et al. Trends in renal surgery: Robotic technology is associated with increased use of partial nephrectomy. *J Urol* 2013;189(4):1229–35. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.024
8. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Скворцов И.Я. и др. Целесообразность и безопасность трансперитонеальной лапароскопической резекции почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2014;(1):25–34.
9. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Скворцов И.Я. et al. The advisability and safety of transperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal parenchymal tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(1): 25–34. (In Russ.).
10. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Новиков А.И., Ягубов Х.Х. Результаты открытой и лапароскопической резекции при локализованном раке почки. *Урология* 2017;(6):91–5.
11. Комяков В.К., Гулиев Б.Г., Новиков А.И., Ягубов Х.Х. Results of open and laparoscopic resection of localized kidney cancer. *Urologiya = Urology* 2017;(6):91–5. (In Russ.).
12. Плеханова О.А., Моно Пьер Ш.О., Островский Д.В., Мартов А.Г. Робот-ассистированная лапароскопическая парциальная нефрэктомия. *Урология* 2019;(4):155–62.
13. Plekhanova O.A., Mono Pier Sh.O., Ostrovskiy D.V., Martov A.G. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *Urologiya = Urology* 2019;(4):155–62. (In Russ.).
14. Autorino R., Porpiglia F. Robotic-assisted partial nephrectomy: a new era in nephron sparing surgery. *World J Urol* 2020;38(5):1085–6. DOI: 10.1007/s00345-020-03164-5
15. Patel M., Porter J. Robotic retroperitoneal partial nephrectomy. *World J Urol* 2013;31(6):1377–82. DOI: 10.1007/s00345-013-1038-y
16. Harris K.T., Ball M.W., Gorin M.A. et al. Transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy: a comparison of posterior and anterior renal masses. *J Endourol* 2014;8(6):655–9. DOI: 10.1089/end.2013.0608
17. Maurice M.J., Kaouk J.H., Ramirez D. et al. Robotic partial nephrectomy for posterior tumors through a retroperitoneal

- approach offers decreased length of stay compared with the transperitoneal approach: a propensity-matched analysis. *J Endourol* 2017;31(2):158–62. DOI: 10.1089/end.2016.0603
15. Mittakanti H.R., Heulitt G., Li H.F., Poeter J.R. Transperitoneal vs retroperitoneal robotic partial nephrectomy: a matched-paired analysis. *World J Urol* 2020;38(5):1093–9. DOI: 10.1007/s00345-019-02903
 16. 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.000169259.49754.02
 17. Marszałek 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
 18. Hughes-Hallett A., Patki P., Patel N. et al. Robot-assisted partial nephrectomy: a comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approaches. *J Endourol* 2013;27(7):869–74. DOI: 10.1089/end.2013.0023
 19. 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
 20. Kieran K., Montgomery J.S., Daignault S. et al. Comparison of intraoperative parameters and perioperative complications of retroperitoneal and transperitoneal approaches to laparoscopic partial nephrectomy: support for a retroperitoneal approach in selected patients. *J Endourol* 2007;21(7):754–9. DOI: 10.1089/end.2007.0337
 21. Ouzaid I., Xylinas E., Pignot G. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: is it worth still performing the retroperitoneal route? *Adv Urol* 2012;2012:473457. DOI: 10.1155/2012/479457
 22. Kim E.H., Larson J.A., Potretzke A.M. et al. Retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy for posterior renal masses is associated with earlier hospital discharge: a single-institution retrospective comparison. *J Endourol* 2015;29(10):1137–42. DOI: 10.1089/end.2015.0076
 23. Andersen B.G., Wright A.J., Potretzke A.M., Figenshau R.Sh. Retroperitoneal access for robotic renal surgery. *Int Braz J Urol* 2018;44(1):200–1. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0633
 24. Tanaka K., Shigemura K., Furukawa J. et al. Comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approach in robot-assisted partial nephrectomy in an initial case series in Japan. *J Endourol* 2013;27(11):1384–8. DOI: 10.1089/end.2012.0641
 25. Dell'Oglio P., De Naeyer G., Xiangjun L. et al. The impact of surgical strategy in robot-assisted partial nephrectomy: is it beneficial to treat anterior tumours with transperitoneal access and posterior tumours with retroperitoneal access? *Eur Urol Oncol* 2021 Feb;4(1):112–6. DOI: 10.1016/j.euo.2018.12.010
 26. McLean A., Mukherjee A., Phukan C. et al. Transperitoneal vs retroperitoneal robotic assisted partial nephrectomy in posterior renal tumours: need for a risk-stratified patient individualised approach. A systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg* 2020;14(1):1–9. DOI: 10.1007/s11701-019-00973-8
 27. Гулиев Б.Г. Лапароскопическое удаление новообразования верхнего полюса почки с ротацией ее вокруг сосудов. *Онкоурология* 2017;13(4):34–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-34-39
 - Guliev B.G. Laparoscopic removal of a tumor of the upper pole of the kidney with renal rotation around its vessels. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2017;13(4):34–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-34-39

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Б.К. Комяков: написание текста статьи;
Х.Х. Якубов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
B.K. Komyakov: article writing;
Kh.Kh. Yakubov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>
Б.К. Комяков / B.K. Komyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>
Х.Х. Якубов / Kh.Kh. Yakubov: <https://orcid.org/0000-0001-9647-9690>

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 «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» 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 I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 22.12.2020. Принята к публикации: 14.10.2022.

Article submitted: 22.12.2020. Accepted for publication: 14.10.2022

Рецензия на статью «Трансперитонеальная лапароскопическая и робот-ассистированная резекция передних и задних опухолей почки»

Review of the article "Transperitoneal laparoscopic and robot-assisted resection of anterior and posterior kidney tumors"

В принципе, статья посвящена обоснованию постулата: «Трансперитонеальный доступ является безопасным для лапароскопической или робот-ассистированной резекции как передних, так и задних опухолей почки». Наверное, сегодня это можно считать аксиомой, практически не требующей доказательств. Во всяком случае, я тоже готов с этим согласиться. В принципе, можно было бы не разделять опухоли на «передние» и «задние» и не проводить сравнение между этими группами по длительности операции, которая, понятно, оказалась несколько больше в группе пациентов с «задними» опухолями, хотя и недостоверно. Также не было отмечено различий по продолжительности тепловой ишемии и скорости клубочковой фильтрации через 3 мес после операции.

Правда, средний объем кровопотери оказался достоверно больше при операциях по поводу «задних» опухолей (365 мл против 180 мл). Однако эти «лишние» 185 мл тоже никак не могут опровергнуть основной постулат, что лапароскопическим трансперитонеальным доступом можно выполнять резекции любых опухолей.

Вспомнилось высказывание Михаила Жванецкого: «Лечиться можно где угодно, если вас не интересует результат». Мне представляется подходящим перефразировать его в отношении статьи таким образом: оперировать можно любым доступом, если вас не интересует результат.

Собственно, авторы сами, как будто специально, спровоцировали эту ассоциацию в обсуждении, большая часть которого посвящена сравнению трансперитонеального доступа с ретроперитонеальным при операциях на почке. При этом большинством исследователей были показаны преимущества ретроперитонеоскопических операций в отношении времени их выполнения, объема кровопотери, частоты осложнений и продолжительности госпитализации пациентов [1–4], а некоторые даже и во времени тепловой ишемии [5]. Аналогичные результаты были получены и для робот-ассистированных ре-

зекций почки при сравнении, казалось бы, «неудобного» для роботической хирургии ретроперитонеального доступа с трансперитонеальным [6, 7].

В проведенных ранее собственных исследованиях нам также удалось показать значимые преимущества ретроперитонеального доступа при выполнении лапароскопической радикальной нефрэктомии [8], в том числе в отношении риска возникновения осложнений и течения послеоперационного периода. Кроме этого, удалось продемонстрировать возможность выполнения резекции опухолей как на передней, так и на задней поверхности почки ретроперитонеоскопически [9, 10]. Вполне логично, что авторы исключили из исследуемой когорты пациентов, которым резекцию почки проводили в условиях поsegmentной ишемии, при которой доступ может иметь гораздо большее значение из-за особенностей деления почечной артерии.

Остается загадкой, почему авторы, обладая опытом выполнения резекций как трансперитонеальным, так и ретроперитонеальным доступом, не включили в дизайн исследования их прямое сравнение при так называемых задних опухолях. Возможно, они предполагают результат. Впрочем, вся дискуссия, вольно или невольно спровоцированная авторами, не опровергает основной постулат работы: «Трансперитонеальный доступ является безопасным для лапароскопической или робот-ассистированной резекции как передних, так и задних опухолей почки». Готов с этим согласиться.

Статья будет, безусловно, интересна урологам, онкологам, 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. Kieran K., Montgomery J.S., Daignault S. et al. Comparison of intraoperative parameters and perioperative complications of retroperitoneal and transperitoneal approaches to laparoscopic partial nephrectomy: support for a retroperitoneal approach in selected patients. J Endourol 2007;21(7):754–9. DOI: 10.1089/end.2007.0337
2. Fu J., Ye S., Ye H.J. Retroperitoneal versus transperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Chin Med Sci J 2015;30(4):239–44. DOI: 10.1016/s1001-9294(16)30007-4
3. 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

4. Ouzaid I., Xylinas E., Pignot G. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Is it worth still performing the retroperitoneal route? *Adv Urol* 2012;2012:473457. DOI: 10.1155/2012/479457
5. 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;174:846–9. DOI: 10.1097/01.ju.000169259.49754.02
6. Mittakanti H.R., Heulitt G., Li H.F., Poeter J.R. Transperitoneal vs retroperitoneal robotic partial nephrectomy: a matched-paired analysis. *World J Urol* 2020;38(5):1093–9. DOI: 10.1007/s00345-019-02903
7. Hughes-Hallett A., Patki P., Patel N. et al. Robot-assisted partial nephrectomy: a comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approaches. *J Endourol* 2013;27(7):869–74. DOI: 10.1089/end.2013.0023
8. 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):2019;25(4):12–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20192504112
9. 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. *Urologiya = Urology* 2013;(4):69–73.
10. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П. и др. Применение ретроперитонеального доступа при резекции почки. Тезисы докладов XVI съезда Российского общества эндоскопических хирургов. 2013. № 1. С. 189.
Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P. et al. The use of retroperitoneal access in kidney resection. Abstracts of the XVI Congress of the Russian Society of Endoscopic Surgeons. 2013. No. 1. P. 189.

Способы хирургического гемостаза и герметизации при лапароскопической резекции почки

А.К. Носов, Э.М. Мамижев, Н.А. Щекутеев, Д.П. Семейко, П.А. Лушина, Д.И. Румянцева, М.В. Беркут
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Проблема лечения рака почки в нашей стране остается одной из важнейших как в науке, так и в практическом здравоохранении. Онкологические результаты органосохраняющей операции, как и радикального вмешательства (нефрэктомии), сходны в группах больных с одинаковыми морфологическими характеристиками опухолевого процесса и подтверждают ранее высказанный тезис, что сегодня «показания к органосохраняющему лечению рака почки определяются прежде всего степенью резектабельности, оцениваемой субъективно оперирующим хирургом на основании своего опыта, амбиций и технических возможностей, и не зависят от онкологических прогностических факторов». Данный тезис обусловлен тем, что онкологические предоперационные факторы, характеризующие клинически лапароскопическую резекцию почки, ограничены только размером опухолевого узла. Из сказанного становится понятным, что развитие технических возможностей, приемов и навыков расширяет наши возможности в органосохраняющем лечении.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность биполярной коагуляции с фибриновым клеем в сравнении со стандартным методом наложения хирургического шва на зону резекции почки без ишемии.

Материалы и методы. В проспективный анализ включены результаты лечения 121 пациента, получившего органосохраняющее лечение локализованного рака почки в период с 2015 по 2017 г. на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Использовали 2 варианта гемостаза: стандартный хирургический (наложение хирургического шва) и электрогемостаз с дополнительным гемостатическим компонентом (фибриновый клей). Не включали пациентов с единственной почкой и выраженным нарушением выделительной функции органа.

Результаты. Группы были сопоставимы по размеру опухоли ($p = 0,09$), морфометрическим характеристикам по шкале R.E.N.A.L. ($p = 0,07$), не выявлено различий при клиническом и морфологическом стадировании. Использование электрогемостаза с гемостатическим компонентом не влияло значительно на выделительную функцию почек, оцениваемую на 3-е и 10-е сутки после лапароскопической резекции без ишемии, что косвенно подтверждает функциональную безопасность апробируемого метода ($p > 0,05$). По среднему объему кровопотери и числу гемотрансфузий группы достоверно не различались ($p = 0,067$), не установлено ни одного факта отсроченного кровотечения в обеих группах, что свидетельствует о надежности электрогемостаза с применением клеевой композиции.

Заключение. В рамках данного исследования нами предложен и получен патент «Способ хирургического гемостаза при лапароскопической резекции почки» RU2654402C1. Метод осуществляется путем сочетания биполярной коагуляции в режиме 90 Вт/эффект 7–8 и гемостатического фибринового клея (SURGIFLO, PERCLOT). Используемые клеевые композиции дополняют достигнутый электрогемостаз, обеспечивают герметизацию области резецированной ткани почки.

Ключевые слова: рак почки, гемостаз, хирургический шов, электрогемостаз, клеевой компонент

Для цитирования: Носов А.К., Мамижев Э.М., Щекутеев Н.А. и др. Способы хирургического гемостаза и герметизации при лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2022;18(3):27–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-27-34

Techniques of surgical hemostasis and sealing after laparoscopic partial nephrectomy

A.K. Nosov, E.M. Mamizhev, N.A. Shchekuteev, D.P. Semeyko, P.A. Lushina, D.I. Rumyantseva, M.V. Berkut

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

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Background. The kidney cancer treatment remains cornerstone problem in our country for healthcare. Survival results of partial nephrectomy as a radical nephrectomy are similar in groups of patients with the same morphological features and was confirmed by previously results: "indications for nephron-sparing treatment of kidney cancer is determined with the degree of resectability, assessed subjectively by surgeon and his experience, ambitions and technical capabilities. It does not depend on oncological prognostic factors". This thesis is actual due to oncological preoperative factors and limited only by tumor size. Therefore, development of technical capabilities, techniques and skills expand our capabilities in organ-preserving treatment.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of bipolar coagulation with fibrin glue in comparison with the standard technique of surgical suture to the area of non-ischemic partial nephrectomy.

Materials and methods. This is prospective trial which had included the results of treatment of 121 patients who received partial-nephrectomy for localized kidney cancer from 2015 to 2017 at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Two variants of hemostasis were used in the work: standard surgical (surgical suture) and electrohemostasis with an additional hemostatic component (fibrin glue). Among the selected patients, there were no patients with a single kidney and a pronounced violation of the excretory function of the organ.

Results. The groups were comparable in terms of tumor size ($p = 0.09$), morphometric characteristics according to the R.E.N.A.L. scale ($p = 0.07$), no differences were found in clinical and morphological staging. The use of electrohemostasis with a hemostatic glue component did not significantly affect at the excretory function of the kidney, assessed on the 3rd and 10th days after laparoscopic non-ischemic resection, which indirectly confirms the functional safety of the tested technique ($p > 0.05$). The groups did not differ significantly in terms of the blood loss, hemotransfusions ($p = 0.067$), and none of delayed bleeding was found which indicates the reliability of electrohemostasis using an adhesive composition.

Conclusion. We proposed a patent "Method of surgical hemostasis in laparoscopic partial nephrectomy" RU2654402C1 by combining bipolar coagulation in the 90 W-effect 7–8 mode and hemostatic fibrin glue (SURGIFLO, PERCLOT). Used adhesive compositions complement the achieved electrohemostasis, and also provide sealing of the area of the resected kidney tissue.

Keywords: kidney cancer, hemostasis, surgical suture, electrocoagulation hemostasis, adhesive component

For citation: Nosov A.K., Mamizhev E.M., Shchekuteev N.A. et al. Techniques of surgical hemostasis and sealing after laparoscopic partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-27-34

Введение

Органосохраняющее лечение рака почки насчитывает 100-летнюю историю, однако только за последние 20 лет оно было стандартизировано для локализованных опухолей почки со стадией заболевания cT1–2N0M0 [1]. Ключевыми моментами любой резекции почки после удаления опухоли являются достижение окончательного стойкого гемостаза и герметизация чашечно-лоханочного комплекса (ЧЛК) [2].

Основным эффективным методом гемостаза при резекции почки считается хирургический шов паренхимы, который за счет компрессии зоны резекции лигатурами останавливает кровотечение из паренхимы почки, герметизирует возможные повреждения ЧЛК [3, 4]. В то же время селективное прошивание пересеченных сосудов в ране почки при резекции без ишемии часто является трудновыполнимой манипуляцией из-за сокращения мышечной стенки артерий и «погружения» сосудов в паренхиму, продолжающегося кровотечения, прорезывания лигатур [5]. При этом в процессе резекции без ишемии существуют трудности визуализации из-за непрерывного подтекания крови в зоне операции. Поэтому чаще всего хирурги применяют грубые превентивные швы на всю толщину паренхимы

без прецизионной визуализации сегментарных сосудов почки.

Для повышения эффективности хирургического гемостаза на практике применяют вертикальные циркулярные или горизонтальные П-образные швы или наложение двухрядного шва, что позволяет достигать быстрого и надежного гемостаза, а также обеспечить приемлемую герметизацию зон возможного истечения мочи. Использование аутоклетчатка, мышца) для подкладывания под гемостатические швы с целью избежать прорезывания не всегда эффективно, особенно при малоинвазивных доступах, и сопряжено с расширением объема оперативного вмешательства [5]. Поэтому для обеспечения скорости наложения шва и надежности компрессии используют различные варианты пластиковых клипс в целях фиксации лигатур, что снижает вероятность прорезывания тканей почки нитью.

Однако все перечисленные приемы имеют недостатки. Во-первых, за счет неконтролируемого объема компрессии при натяжении нитей, а также пережатия сегментарных сосудов развивается зона вторичной ишемии с последующим формированием некроза, что в конечном итоге провоцирует потерю функционирующей

паренхимы почки. Во-вторых, прорезывание ткани почки или ослабевание швов в послеоперационном периоде способствует появлению отсроченных кровотечений и формированию мочевого затека. В-третьих, сохраняющаяся зона ишемии в послеоперационном периоде может являться источником активного выброса биологически активных компонентов, клинический эффект которых проявляется в виде синдрома артериальной гипертензии и/или гипертермии. В совокупности это может быть основной клинической проблемой больных в ранний послеоперационный период, являясь причиной срыва всей программы реабилитации.

В рамках клинической апробации в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был предложен метод комбинированного гемостаза и герметизации зоны резекции почки для минимизации повреждения функционирующей паренхимы и достижения надежного гемостаза при приемлемой частоте формирования мочевого свища.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ эффективности и безопасности биполярной коагуляции с фибриновым клеем в сравнении со стандартным методом наложения хирургического шва на зону резекции почки без ишемии.

Материалы и методы

Для оценки эффективности и безопасности 2 вариантов обработки зоны резекции почки без ишемии осуществлен проспективный набор пациентов с 2015 по 2017 г., получивших хирургическое лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Пациентам 1-й группы ($n = 72$) при лапароскопической резекции почки выполняли электрогемостаз, во 2-ю группу ($n = 49$) включены пациенты, которым гемостаз осуществляли с применением техники хирургического шва на зону резекции. Не включали пациентов с единственной почкой и выраженным нарушением выделительной функции органа.

В рамках данного исследования нами предложен и получен патент «Способ хирургического гемостаза при лапароскопической резекции почки» RU2654402C1. Данный метод осуществляется путем сочетания биполярной коагуляции в режиме 90 Вт/эффект 7–8 и гемостатического фибринового клея SURGIFLO и PERCLOT. Клеевые композиции дополняют достигнутый электрогемостаз, а также обеспечивают герметизацию области резецированной ткани почки.

В послеоперационном периоде у всех больных проводили мониторинг температуры тела и артериального давления как косвенных факторов, вызванных ишемией паренхимы почки. В целях исключения влияния инфекционных причин гипертермии были исключены пациенты с мочевым затеком, а также проводилась оценка клинического анализа крови.

Описание техники гемостаза. После осуществления лапароскопического доступа к почке и ее мобилизации в условиях без ишемии выполняется резекция паренхимы с опухолью в пределах неизмененных тканей. Визуализируемые повреждения ЧЛК должны герметизироваться локальным хирургическим швом преимущественно до коагуляции, применение электрогемостаза и фибринового клея в целях герметизации рассматривалось нами только для случаев микроскопических и не визуализируемых повреждений. Также недопустима коагуляция открытой поверхности ЧЛК в связи с риском формирования зон тотального некроза стенки и, как следствие, развития мочевого свища.

В ходе резекции может осуществляться этапный (рис. 1), а затем и окончательный гемостаз с использованием биполярной электрокоагуляции (в режиме 90–120 Вт/эффект 7–8) на оборудовании различных фирм-производителей. По нашему мнению, наиболее удобным лапароскопическим инструментом для тотальной коагуляции поверхности резекции являются манипуляторы с короткими (длиной до 1 см) и несколько изогнутыми браншами. Подобная модификация позволяет увеличить рабочий контакт инструмента с поверхностью паренхимы в любой точке зоны резекции (рис. 2).

Надо отметить, что проведение биполярной коагуляции в ходе резекции без ишемии затрудняется продолжающимся кровотечением и скоплением жидкой крови в зоне необходимой коагуляции, при этом используемая энергия рассеивается на ее форменных элементах и белках, не достигая паренхимы и стенок сосудов. Это требует применения всех возможных технических приемов для снижения интенсивности истечения крови и коагуляции в максимально сухом поле. Повышение внутрибрюшного давления, управляемая гипотония могут значительно снизить кровоточивость из зоны резекции. Еще одним важным техническим

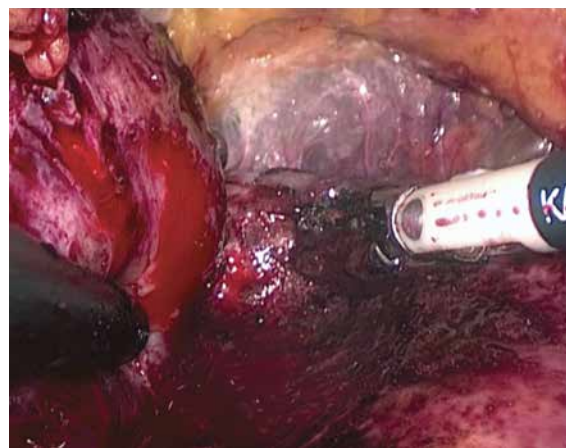


Рис. 1. Резекция почки без ишемии с этапным электрогемостазом
Fig. 1. Non-ischemic partial nephrectomy with stepwise electrocoagulation hemostasis

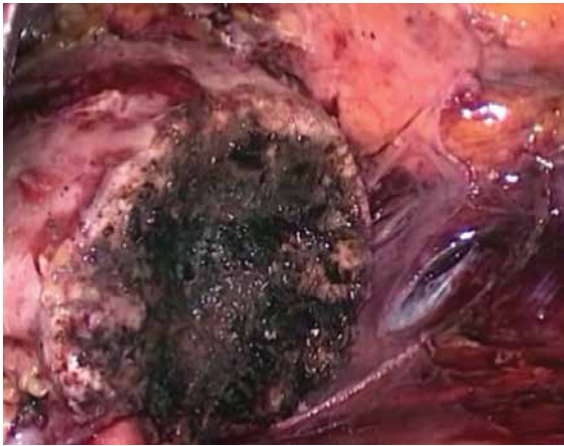


Рис. 2. Окончательный электрогемостаз, вся поверхность зоны резекции почки представлена коагуляционным некрозом
Fig. 2. Final electrocoagulation hemostasis; the entire resection area is covered by coagulation necrosis

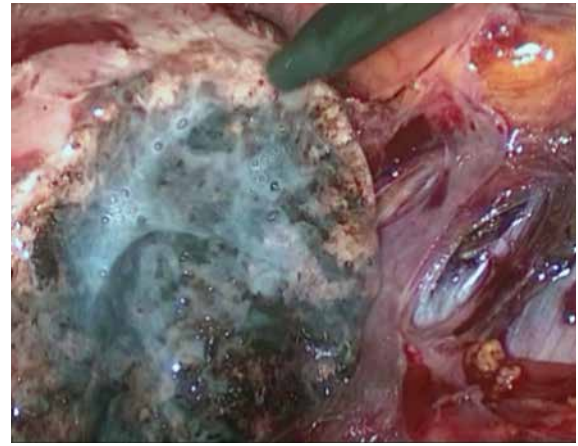


Рис. 3. Нанесение фибринового клея на поверхность зоны резекции почки
Fig. 3. Application of fibrin glue to the partial nephrectomy surface

моментом является усиление электропроводности среды за счет использования промывной жидкости (физиологический раствор), которая смывает элементы крови и создает зону высокой электропроводимости. Коагуляция в подобной среде позволяет добиться быстрого и надежного формирования коагуляционного некроза. Описанные приемы не только позволяют быстро сформировать надежный гемостаз, но и дают возможность использовать биполярную коагуляцию с энергетическими характеристиками до 90–100 Вт/эфф-ект 7–8, что снижает объем (толщину) коагуляционного некроза и зоны функциональных нарушений. Попытки повысить энергетические характеристики тока при коагуляции в луже крови остаются неэффективными и повышают риск увеличения глубины формирования коагуляционного некроза.

После завершения электрогемостаза на сухую поверхность зоны коагуляционного некроза наносится фибриновый клей с постепенным послойным формированием пленки на резецированной поверхности, что дополняет хирургический гемостаз и герметичность (рис. 3).

Результаты

Средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп составил $56 \pm 10,7$ года (95 % доверительный интервал 50–62) и $57,1 \pm 11,3$ года (95 % доверительный интервал 51–65) соответственно. Группы были сопоставимы по размеру опухоли, среднее значение максимального поперечного измерения в 1-й группе составило $3,2 \pm 0,3$ (2–4) см, во 2-й – $2,9 \pm 0,8$ (2–4) см ($p = 0,09$). Как при клиническом, так и при морфологическом стадировании опухоли всех больных соответствовали стадии c/pT1aN0M0. Также группы больных клинически не различались по морфометрическим показателям расположения опухолевого узла в объеме, который имел преимущественно экстраренальную локализацию в области

полюсов почки или ее наружного контура (более 40 % объема опухоли располагалось экстраренально). Средний балл по шкале R.E.N.A.L. у пациентов 1-й группы составил $4,2 \pm 0,7$ (2–6) и у больных 2-й группы – $3,8 \pm 0,6$ (2–5) ($p = 0,07$).

Температура тела выше $37,5^\circ\text{C}$ в 1-й группе отмечена у 4 (6,1 %) пациентов, во 2-й группе – у 6 (14,6 %), различия были статистически достоверны ($p = 0,04$). Длительность гипертермии в 1-й группе составила 4,3 (2–5) сут, во 2-й – 5,2 (3–6) сут. У всех больных не отмечено повышения уровня лейкоцитов крови на фоне гипертермии, антибактериальная терапия не проводилась. Также была исключена пневмония. Купирование симптома достигалось приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Группы не различались по предоперационным значениям креатинина сыворотки крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), средний уровень которых в 1-й группе составил $78,9 \pm 21,3$ мкмоль/л и $97,4 \pm 14,1$ мл/мин, во 2-й группе – $76,3 \pm 12,1$ мкмоль/л и $93,2 \pm 15,7$ мл/мин, что соответствовало нормальной выделительной функции почек; статистические различия были недостоверны ($p = 0,23$ и $p = 0,08$ соответственно).

Уровень креатинина сыворотки крови и расчетный показатель СКФ определяли в раннем послеоперационном периоде на 3-и и 10-е сутки в целях оценки влияния 2 рассматриваемых вариантов гемостаза зоны резекции почки без ишемии на ее выделительную функцию.

Уровень креатинина и СКФ на 3-и сутки после операции в 1-й группе составили $95,7 \pm 27,7$ мкмоль/л и $77,6 \pm 23,3$ мл/мин, во 2-й группе – $91,0 \pm 15,0$ мкмоль/л и $81,2 \pm 25,8$ мл/мин соответственно; различия между группами были статистически недостоверны ($p = 0,06$ и $p = 0,12$ соответственно). В обеих группах отмечено

достоверное снижение выделительной функции почек по уровню сывороточного креатинина и СКФ на 3-е сутки после операции ($p = 0,008$ в 1-й группе и $p = 0,0002$ во 2-й группе). Однако СКФ не снижалась менее 60 мл/мин ни у одного больного, что не потребовало дополнительной коррекции, и при контроле через 10 дней после операции средние значения этих показателей вернулись к исходным. Средний уровень креатинина сыворотки крови и СКФ через 10 дней после операции в 1-й группе составили $80,3 \pm 10,2$ мкмоль/л и $90,1 \pm 15,3$ мл/мин, во 2-й группе — $79,8 \pm 14,2$ мкмоль/л и $90,2 \pm 16,8$ мл/мин соответственно; различия между группами были недостоверны ($p = 0,14$ и $p = 0,09$ соответственно). Представленные результаты не продемонстрировали достоверных различий с показателями до операции ($p = 0,06$ и $p = 0,09$ соответственно) (табл. 1).

Средняя продолжительность операции в 1-й группе составила $105,6 \pm 40,1$ (56–160) мин, во 2-й — $112,2 \pm 34,0$ (70–140) мин. По продолжительности операции группы достоверно не различались ($p = 0,054$). При оценке времени управляемой гипотонии (минимальное снижение до 80/60 мм рт. ст.), ассоциированной с этапом резекции почки без ишемии, достоверных различий не получено ($p = 0,062$). В 1-й группе среднее время

гипотонии составило $31,7 \pm 5,1$ мин, во 2-й — $35,6 \pm 4,3$ мин. В 1-й группе средний объем кровопотери составил $273,0 \pm 32,1$ (50–1200) мл, гемотрансфузия (1 доза эритроцитарной взвеси) потребовалась 1 пациенту в связи с объемом кровопотери 1200 мл. Во 2-й группе средний объем кровопотери составил $122,2 \pm 74,0$ (100–800) мл, гемотрансфузия не проводилась. По среднему объему кровопотери и числу гемотрансфузий группы достоверно не различались ($p = 0,067$) (табл. 2).

В раннем послеоперационном периоде (30 дней) ни у одного пациента не зафиксировано отсроченного кровотечения. Это свидетельствует о надежности электрогемостаза с применением клеевой композиции и некотором превосходстве метода по данному показателю над хирургическим швом.

В 1-й группе с применением клеевой композиции мочевого затек в раннем послеоперационном периоде выявлен у 6 (8,3 %) пациентов, во 2-й — только у 1 (2 %). Различия статистически значимы ($p = 0,0001$) (см. табл. 2).

Представленный проспективный анализ 2 групп больных продемонстрировал, что при электрокоагуляции зоны резекции с применением клеевой композиции частота развития мочевых затеков на 6,3 % выше, чем

Таблица 1. Выделительная функция почек у больных раком почки до лапароскопической резекции без ишемии с различными вариантами гемостаза и на 3-и и 10-е сутки после операции

Показатель Parameter	1-я группа (лапароскопическая резекция почки с электрогемостазом) ($n = 72$) Group 1 (laparoscopic partial nephrectomy with electrocoagulation hemostasis) ($n = 72$)	2-я группа (лапароскопическая резекция почки с ушиванием) ($n = 49$) Group 2 (laparoscopic partial nephrectomy with suturing) ($n = 49$)	p
Уровень креатинина до операции, мкмоль/л Preoperative creatinine level, $\mu\text{mol/L}$	$78,9 \pm 21,3$	$76,3 \pm 12,1$	0,23
Уровень креатинина на 3-и сутки после операции, мкмоль/л Creatinine level 3 days postoperatively, $\mu\text{mol/L}$	$95,7 \pm 27,7$	$91,0 \pm 15,0$	0,06
Уровень креатинина на 10-е сутки после операции, мкмоль/л Creatinine level 10 days postoperatively, $\mu\text{mol/L}$	$80,3 \pm 10,2$	$79,8 \pm 14,2$	0,14
СКФ до операции, мл/мин Preoperative GFR, mL/min	$97,4 \pm 14,1$	$93,2 \pm 15,7$	0,08
СКФ на 3-и сутки после операции, мл/мин GFR 3 days postoperatively, mL/min	$77,6 \pm 23,3$	$81,2 \pm 25,8$	0,12
СКФ на 10-е сутки после операции, мл/мин GFR 10 days postoperatively, mL/min	$90,1 \pm 15,3$	$90,2 \pm 16,8$	0,09

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note. GFR — glomerular filtration rate.

Таблица 2. Продолжительность операции, управляемой гипотонии, интра- и послеоперационные осложнения у больных раком почки при лапароскопической резекции без ишемии с различными вариантами гемостаза

Table 2. Duration of surgery and controlled hypotension, intra- and postoperative complications in patients with kidney cancer who underwent laparoscopic ischemic resection with different variants of hemostasis

Показатель Parameter	1-я группа (лапароскопическая резекция почки с электрогемостазом) (n = 72) Group 1 (laparoscopic partial nephrectomy with electrocoagulation hemostasis) (n = 72)	2-я группа (лапароскопическая резекция почки с ушиванием) (n = 49) Group 2 (laparoscopic partial nephrectomy with suturing) (n = 49)	p
Время операции, мин Duration of surgery, min	105,6 ± 40,1	112,2 ± 34,0	0,054
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	273,0 ± 32,1	122,2 ± 74,0	0,067
Продолжительность гипотонии, мин Duration of hypotension, min	31,7 ± 5,1	35,6 ± 4,3	0,062
Отсроченные кровотечения (в течение 30 дней), n Postoperative bleeding (within 30 days), n	—	—	—
Мочевой затек (в течение 30 дней), n (%) Urine extravasation (within 30 days), n (%)	6 (8,3)	1 (2)	0,0001
Длительность дренирования при мочевом затеке (диапазон), сут Duration of drainage in case of urine extravasation (range), days	16,3 (14–26)	14	0,12

при выполнении гемостатического шва, в сравнимых по исходным критериям группах, при небольших размерах образований (до 3 см), располагающихся преимущественно интрапаренхиматозно.

Обсуждение

В связи со снижением функционирующей паренхимы почки и развитием обширной зоны ишемии на фоне наложения крупных обвивных гемостатических швов хирургами стали предлагаться иные способы малотравматичной резекции и гемостаза. Одним из вариантов окончательного гемостаза после резекции явился отказ от наложения гемостатического шва в пользу достижения гемостаза физическими методами, в частности с помощью микроволновой или радиочастотной абляции как самого опухолевого узла, так и тканей вокруг него. Применение физических способов воздействия на паренхиму приводит к формированию превентивной зоны некроза по всей площади соприкосновения опухоли с паренхимой почки и дальнейшей резекцией по обескровленным тканям [6, 7]. Основными достоинствами метода стали простота, возможность применения при любом типе хирургического доступа, значимое снижение объема кровопотери и уменьшение продолжительности операции. Однако ряд существенных недостатков не позволили внедрить этот метод в повседневную практику.

При анализе данных продемонстрировано, что использование микроволновой или радиочастотной абляции приводит к формированию дополнительной зоны коагуляционного некроза более значительного объема, а также к высокой частоте (более 8 %) формирования мочевых свищей. М. Nanги и соавт. сравнивали степень повреждения паренхимы почки у 11 пациентов с микроволновой абляцией и у 2 больных с традиционной резекцией почки с наложением гемостатического шва. Число клеток, подвергнувшихся апоптозу, было достоверно выше в группе микроволновой абляции (в среднем площадь некроза составила 421 на 1000 клеток) по сравнению с резекцией (286 на 1000 клеток) [8]. Таким образом, недостатками данного метода гемостаза явились большая зона коагуляционного некроза, низкая эффективность коагуляции сосудов диаметром более 1 мм и высокая частота мочевых свищей.

В исследуемых группах средний балл по шкале R.E.N.A.L. составил $4,2 \pm 0,7$ в 1-й группе и $3,8 \pm 0,6$ — во 2-й ($p = 0,07$). Подобное морфометрическое значение для образования почки обеспечивает отсутствие вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов и ЧЛК, что создает схожие условия выполнения резекции почки без ишемии, формируя сравнимые зоны резекции почки. Кроме того, подобная комплаентность позволяет оценить объем повреждающего воздействия на паренхиму как при биполярной коагуляции,

так и для стандартного хирургического гемостаза, а также степень нарушения суммарной функции почек и частоту развития специфических осложнений резекции почки, таких как кровотечение и несостоятельность ЧЛК.

На основании мониторинга температуры тела и артериального давления в послеоперационном периоде в обеих группах можно предположить, что более частое и более длительное проявление гипертермии у больных раком почки после резекции с наложением гемостатического шва было обусловлено фактом более выраженной ишемии в зоне резецированной паренхимы по сравнению с зоной электрогемостаза. Однако анализ артериальной гипертензии оказался невозможен из-за преобладания больных с гипертонической болезнью и невозможности проследить связь артериальной гипертензии с ишемией.

Среди отобранных больных отсутствовали пациенты с выраженным нарушением выделительной функции органа. Однако в большинстве случаев, несмотря на нормальную исходную предоперационную функцию обеих почек, ее снижение в раннем послеоперационном периоде обусловлено прежде всего функциональными нарушениями, вызванными фактом травмы и управляемой гипотонией, а не потерей части функционирующей паренхимы (как за счет ее хирургического удаления, так и вследствие ишемизации при гемостазе). В обеих исследованных группах больных объем

резекции не вызывал выраженной потери функционирующей паренхимы, что подтверждает восстановление функции уже на 10-е сутки после операции. В опубликованной ранее нами работе было продемонстрировано, что объем сохраненной паренхимы не различался в обеих группах [9]. Таким образом, предложенный вариант гемостаза в отношении влияния на выделительную функцию почек не уступает стандартному методу наложения гемостатического шва.

Заключение

Использование 2 методов хирургической обработки зоны резекции почки методом электрогемостаза с нанесением клеевой композиции и только хирургического шва продемонстрировало надежный контроль над кровотечением в момент оперативного вмешательства, ни одного случая послеоперационного кровотечения не отмечено.

На основании результатов проведенной работы в нашей повседневной практике удалось сформировать показания к применению электрогемостаза зоны резекции с клеевой композицией: данный метод рекомендован в случае, если наложение гемостатического шва затруднено и сопряжено с высоким риском прошивания крупных сосудов почки, и при малом объеме оставшейся паренхимы почки, что подразумевает более высокую частоту повреждения функциональных структур органа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lv J., Song R., Cai H., Lu C. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for elderly patients with localized renal cell carcinoma. J BUON 2019;24(5):2147–54.
2. Переверзев А.С., Антонян И.М., Шукин Д.В. и др. Органосохраняющая хирургия почечно-клеточного рака. Клиническая онкология 2012;6(2):34–6.
Pereverzev A.S., Antonyan I.M., Shchukin D.V. et al. Organ-sparing surgery for renal-cell carcinoma. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;6(2):34–6. (In Russ.).
3. Попков В.М., Потапов Д.Я., Понукалин А.Н. Возможности математического моделирования для сравнения гемостатических швов при резекции почки. Новости хирургии 2015;23(3):320–5.
Popkov V.M., Potapov D.Ya., Ponukalin A.N. The feasibility of mathematical modeling for hemostatic sutures comparison in a partial nephrectomy. Novosti khirurgii = Surgery News 2015;23(3):320–5. (In Russ.).
4. Фигурин К.М., Подрегульский К.Э. Рак почки. Русский медицинский журнал 1998;6(10):665–8.
Figurin K.M., Podregul'skiy K.E. Renal cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 1998;6(10):665–8. (In Russ.).
5. Rubinstein M., Colombo J.R., Finelli A. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for cancer: techniques and outcomes. Int Braz J Urol 2005;31(2):100–4. DOI: 10.1590/s1677-55382005000200002
6. Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н., Калпинский А.С. и др. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции: отдаленные онкологические и функциональные результаты. Медицинский альманах 2005;37(2):35–41.
Alekseev B.Ya., Andrianov A.N., Kalpinskiy A.S. et al. Laparoscopic renal resection with the use of radiofrequency thermoablation: remote oncological and functional results. Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac 2005;37(2):35–41. (In Russ.).
7. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А. и др. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции. Онкоурология 2012;(2):21–7.
Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Polyakov V.A. et al. Laparoscopic nephrectomy using radiofrequency thermal ablation. Onkourologiya = Cancer Urology 2012;(2):21–7. (In Russ.).
8. Nanri M., Udo K., Kawasaki M. et al. Microwave tissue coagulator induces renal apoptotic damage to preserved normal renal tissue following partial nephrectomy. Clin Exp Nephrol 2009;13(5):424–9. DOI: 10.1007/s10157-009-0180-8
9. Носов А.К., Лушина П.А., Мищенко А.В. и др. Метод оценки функционирующей паренхимы почки после выполненного органосохраняющего лечения с целью прогнозирования функции почки в послеоперационный период. Лучевая диагностика и терапия 2017;(3):66–7.
Nosov A.K., Lushina P.A., Mishchenko A.V. et al. A method to assess functioning of the kidney parenchyma after organ-sparing treatment to predict kidney function in the postoperative period. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation Diagnostics and Therapy 2017;(3):66–7. (In Russ.).

Вклад авторов

А.К. Носов, П.А. Лушина: разработка концепции и дизайна исследования;
Э.М. Мамижев: патентный поиск литературы, разработка концепции исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Н.А. Щекутеев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Д.П. Семейко: патентный поиск литературы;
Д.И. Румянцева: анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
М.В. Беркут: разработка концепции исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.K. Nosov, P.A. Lushina: development of research concept and design;
E.M. Mamizhev: patent search of literature, development of research concept, analysis of the obtained data, article writing;
N.A. Shchekuteev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
D.P. Semeyko: patent search of literature;
D.I. Rumyantseva: analysis and interpretation of research results for literature review;
M.V. Berkut: development of research concept, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>
Н.А. Щекутеев / N.A. Shchekuteev: <https://orcid.org/0000-0001-9625-3907>
Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>
М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Превентивный шов при лапароскопической резекции почки без ишемии. Описание методики ГКБ им. С.П. Боткина

А.А. Серегин^{1,2}, А.В. Серегин^{1,2}, К.Б. Колонтарев³, И.В. Серегин^{1,2}, А.И. Махмадалиев², О.Б. Лоран^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 125206 Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 2

Контакты: Александр Александрович Серегин sasha.seregin@gmail.com

Введение. Основные цели выполнения резекции почки с опухолью – радикальное удаление новообразования и максимально возможное сохранение функции почки. Уменьшение времени тепловой ишемии является одним из способов достижения лучшего функционального результата операции.

Цель исследования – представить описание лапароскопической резекции почки без ишемии с применением превентивных гемостатических швов.

Материалы и методы. Перед резекцией непосредственно вокруг опухоли через каждый сантиметр накладывают превентивные швы, создавая умеренное натяжение. Выполняют энуклеорезекцию опухоли между опухолью и наложенными швами в слое визуальной неизменной почечной ткани. Представленная методика выполнена 30 пациентам.

Результаты. Средний размер опухоли составил 3,6 (1,5–7,2) см. У всех пациентов был констатирован отрицательный хирургический край. Пережатие почечной ножки потребовалось 8 (26,7 %) пациентам при среднем времени тепловой ишемии 9 мин. Средняя длительность операции – 115 (65–185) мин. Интра- и послеоперационных осложнений не отмечено. Трифакта достигнута у всех 30 (100 %) пациентов.

Заключение. Данная методика позволяет снизить вероятность тепловой ишемии, улучшить визуализацию во время резекции и достичь лучших онкологических и функциональных результатов.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, превентивный шов, ишемия, лапароскопия

Для цитирования: Серегин А.А., Серегин А.В., Колонтарев К.Б. и др. Превентивный шов при лапароскопической резекции почки без ишемии. Описание методики ГКБ им. С.П. Боткина. Онкоурология 2022;18(3):35–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-35-40

Preventive sutures in nonischemic laparoscopic partial nephrectomy. Description of S.P. Botkin City Clinical Hospital technique

A.A. Seregin^{1,2}, A.V. Seregin^{1,2}, K.B. Kolontarev³, I.V. Seregin^{1,2}, A.I. Makhmadaliev², O.B. Loran^{1,2}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 21 Vucheticha St., Moscow 125206, Russia

Contacts: Aleksandr Aleksandrovich Seregin sasha.seregin@gmail.com

Background. Radical removal of the tumor while maximizing sparing of the renal function are the main goals of the partial nephrectomy. Shortening of the warm ischemia time is one of the best ways to achieve good functional results of the surgery.

Aim. To present our technique of non-ischemic laparoscopic kidney resection with preventive suturing around the tumor.

Materials and methods. Before tumor resection, sutures are placed around tumor spaced by 1 cm with moderate tension. Enucleoresection is performed between tumor and preplaced sutures in visually healthy plane. 30 patients underwent this technique.

Results. Median tumor size was 3.6 (1.5–7.2) cm. All patients had negative surgical margin. Warm ischemia was needed in 8 (26.7 %) patients with a median time of 9 minutes. Median operative time was 115 (65–185) minutes. There were no intra or postoperative complications. Trifecta was achieved in all patients (100 %).

Conclusion. This technique allows to perform the surgery in non-ischemic fashion, decrease bleeding and improve visualization of the resection field and achieve superior oncologic and functional results.

Keywords: kidney cancer, kidney resection, preventive suture, ischemia, laparoscopy

For citation: Seregin A.A., Seregin A.V., Kolontarev K.B. et al. Preventive sutures in nonischemic laparoscopic partial nephrectomy. Description of S.P. Botkin City Clinical Hospital technique. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3): 35–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-35-40

Введение

Резекция почки является методом выбора в лечении локализованного рака почки. Основные цели выполнения резекции почки с опухолью — радикальное удаление новообразования и максимально возможное сохранение функции почки. Для достижения первой цели обязательно хорошая визуализация зоны резекции во время ее проведения, что возможно при создании кратковременной ишемии с помощью выключения почечного кровотока за счет окклюзии почечной ножки либо локально в зоне резекции. Для достижения второй цели, напротив, необходимы минимальные ишемия и повреждение здоровой паренхимы в зоне выполнения резекции.

Минимально инвазивные методики являются предпочтительными с учетом сниженной морбидности и быстрой реабилитации пациентов, но их распространение сдерживается невозможностью достичь адекватной видимости во время резекции и необходимостью длительной тепловой ишемии. В целях снижения вероятности тепловой ишемии почки и улучшения визуализации зоны резекции мы применяем лапароскопическую методику наложения превентивных швов, основанную на разработанной ранее в нашей клинике открытой протективной резекции почки [1].

Цель исследования — представить детальное описание и первые результаты применения лапароскопической методики наложения превентивных швов.

Материалы и методы

Лапароскопическую резекцию почки выполняли под общим комбинированным наркозом в положении пациента на здоровом боку. Карбоксиперитонеум создавали с помощью иглы Вереша. Расположение троакар сильно варьирует в зависимости от расположения опухоли. Чаще мы использовали 4 троакара слева и 5 — справа (еще один 3–5-миллиметровый зажим применяли для отведения печени). Троакар для оптики (5 мм или 10 мм) устанавливали либо в пупке (у худощавых больных и при медиально расположенных опухолях), либо со смещением минимум на 4 см

латеральнее (чтобы избежать ранения *arteria epigastrica inferior*) и на 2–3 см выше. Второй троакар размещали посередине расстояния между *spina iliaca anterior superior* и оптическим троакаром. Третий троакар — по той же линии, что и второй, но отступая 1 см от края реберной дуги. Четвертый троакар, необходимый для наложения швов, устанавливали после выделения опухоли, когда становился четко понятным будущий угол резекции почки для последующего ушивания зоны резекции. Вводили лапароскопические инструменты. Наиболее часто нами применялись биполярные зажимы фирмы Karl Storz (Германия) и ультразвуковой диссектор Harmonic HD фирмы Ethicon (США). После установки троакаров проводили осмотр брюшной полости.

Доступ к почке. Париетальную брюшину рассекали вдоль линии Тольдта, мобилизуя восходящую (справа) или нисходящую (слева) ободочную кишку. Таким образом слева и справа открывается доступ к *musculus psoas* и лежащим у ее медиального края мочеточнику и внутренней семенной (яичниковой) вене. Обычно сначала обнаруживается гонадная вена, а мочеточник лежит сразу под ней.

Выделение почечной ножки. Рассекая последовательно ткани над гонадной веной вверх, доходили до левой почечной вены или нижней полой вены справа, создавая переднюю плоскость диссекции. Далее выделение проводили вдоль *m. psoas*, что обычно удается тупым путем. Следует также избегать скелетирования мочеточника, особенно у нижнего полюса почки, чтобы не допустить его трофических изменений и формирования стриктуры. Таким образом, почечную ножку освобождали спереди снизу и сзади. При тракции нижнего полюса почки вверх и вентрально становится возможным более тщательное выделение почечных сосудов из перивазальных тканей.

Следует отметить, что у пациентов с низким индексом массы тела и небольшим количеством интраперитонеального жира нередко удавалось избежать мобилизации толстого кишечника, так как почечные сосуды хорошо видны под париетальной брюшиной.

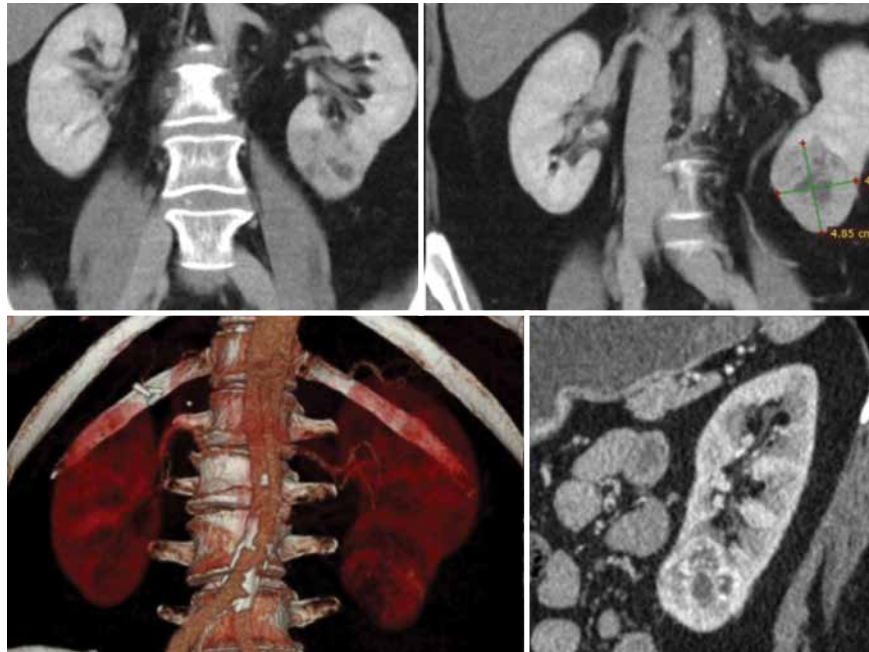


Рис. 1. Опухоль нижнего полюса левой почки стадии T1b, 9 баллов по шкале R.E.N.A.L. (здесь и далее фото А.А. Серегина)
Fig. 1. Tumor of the left lower renal pole, stage T1b, R.E.N.A.L. 9 (here and below photo by A.A. Seregin)

Почечную артерию мобилизовали на достаточном расстоянии для возможного наложения временного эндоскопического зажима. Мы не проводили турникет вокруг почечной артерии, так как вероятность ее перерезания низка.

Обнаружение опухоли. Следующий этап операции заключался в обнаружении опухоли, что представляло сложность в случае ее эндофитного расположения. В подобных ситуациях интраоперационный ультразвук позволял установить расположение, глубину и размер опухоли и, кроме того, исключить мультифокальность. Фасцию Герота вскрывали на некотором расстоянии от опухоли и обнажали собственную капсулу почки последовательно до краев опухоли.

Подготовка к резекции. На данном этапе проводили оценку оптимального расположения троакаров и устанавливали 4 или 5 троакаров, которые использовал либо ассистент, либо хирург. При неудачных углах почка может быть полностью мобилизована и ротирована, например для доступа к опухолям, располагающимся по заднемедиальной поверхности верхнего полюса. Кроме этого, в целях минимизации времени тепловой ишемии мы помещали в брюшную полость заранее заготовленную нить V-Loc 3–0 на игле 5/8 с закрепленной на конце нити клипсой Hem-o-lok XL, фиксируя ее на передней брюшной стенке для удобного одномоментного захвата иглодержателем.

Наложение превентивных швов и резекция почки. Перед резекцией на основании визуальной картины и данных предоперационной компьютерной томографии (рис. 1) и интраоперационного ультразвукового

исследования непосредственно вокруг опухоли, отступая около 0,5 см от края, и через каждый 1 см накладывали превентивные швы нитью викрил N1 на игле 3/8 или 1/2 с фиксацией обоих концов нитей полимерными клипсами Hem-o-lok XL, создавая умеренное натяжение (рис. 2).

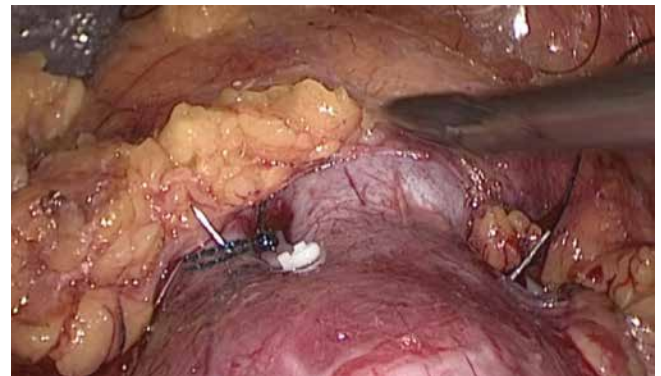


Рис. 2. Наложение превентивных швов вокруг опухоли с фиксацией полимерными клипсами вокруг опухоли нижнего полюса
Fig. 2. Preventive suture is placed around the lower pole tumor with polymeric clip fixation

Выполняли энуклеорезекцию опухоли, минимально отступая от нее, в пределах визуально неизменной почечной ткани. Биполярный зажим позволял прецизионно коагулировать встречающиеся по ходу мелкие и средние сосуды. После выделения части опухоли из зоны первого превентивного шва в случае необходимости (кровотечения) создавали дополнительное натяжение нити за счет перемещения клипсы Hem-o-lok по методике

«скользящих клипс». Резекцию опухоли проводили с 2–3 сторон, двигаясь к ее основанию. Эта методика позволяет сохранять хорошую видимость края резекции (рис. 3). Наиболее часто основные сосуды, питающие опухоль, входят в нее именно в основании, и необходимо быстро полностью отсечь опухоль от основания и приступить к гемостазу.

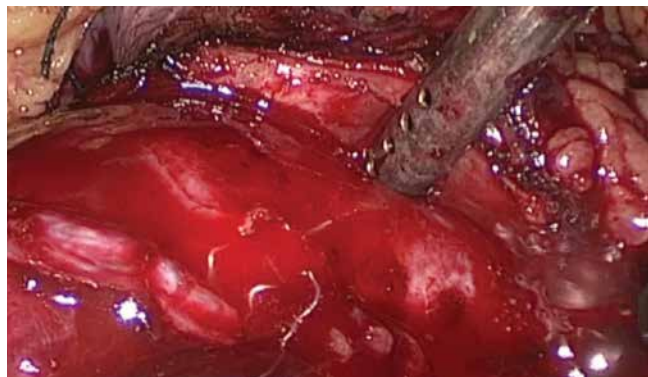


Рис. 3. Энуклеорезекция по краю опухоли. Обращает на себя внимание хорошая видимость в зоне резекции после наложения превентивных швов, без пережатия почечной ножки
Fig. 3. Enucleoresection along the tumor margin. Good visualization of the resection field after preventive sutures placement is noticed

Гемостаз. Выполняли поэтапный и окончательный гемостаз наложением внутреннего ряда швов на кровоточащие сосуды нитью V-Loc 3–0 на игле 5/8 (рис. 4). Ушивание паренхимы почки стягивающими швами второго ряда швов не проводили (рис. 5). Удаленную



Рис. 4. Ушивание кровоточащих сосудов и сообщения с чашечно-лоханочной системой нитью V-Loc 3–0 на игле 5/8. Определяются клипсы Hem-o-lok, фиксирующие превентивные швы
Fig. 4. Suturing of the bleeding vessels is performed with V-Loc 3–0 on 5/8 needle. Hem-o-lok clips fixing preventive sutures are seen

опухоль помещали в контейнер для макропрепарата и удаляли через расширенный 12-миллиметровый порт. Макропрепарат осматривали *ex vivo* на предмет целостности псевдокапсулы. Выполняли контрольную ревизию зоны резекции и дренировали брюшную полость пластинчатым дренажом Blake, троакары удаляли под контролем зрения, порты ушивали.

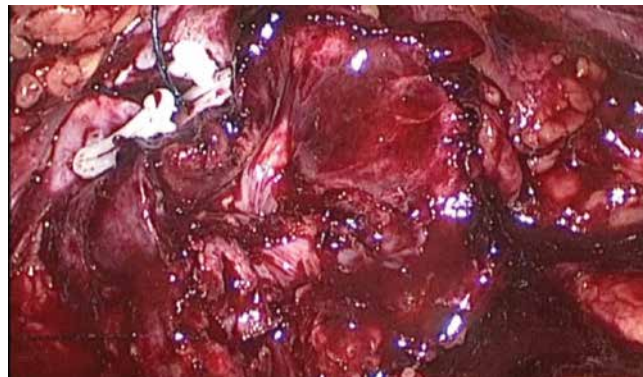


Рис. 5. Заключительный этап операции. Осуществлен гемостаз без ушивания паренхимы почки вторым рядом швов
Fig. 5. Final view of the operative field. Hemostasis is performed without placement of the second layer sutures on renal parenchyma

Результаты

Лапароскопическая резекция почки с применением превентивных швов была выполнена у 30 пациентов с раком почки. У 21 установлена стадия T1a, у 9 – T1b. Средний размер опухоли составил 3,6 (1,5–7,2) см. Средний балл по шкале R.E.N.A.L. – 6,2 (4–9). У всех пациентов был констатирован отрицательный хирургический край. Пережатие почечной ножки потребовалось 8 (26,7 %) пациентам при среднем времени тепловой ишемии 9 мин. Средний объем кровопотери составил 180 (30–350) мл (при стадии T1a – 130 мл, при T1b – 250 мл). Средняя длительность операции – 115 (65–185) мин.

При гистологическом исследовании после операции светлоклеточный рак почки выявлен у 24 (80 %) пациентов, папиллярный рак 2-го типа – у 1 (3,3 %), хромофобный – у 2 (6,7 %), онкоцитома – у 3 (10 %). Высокодифференцированная опухоль (G₁) обнаружена у 20 (74 %) из 27 пациентов, умеренно-дифференцированная – у 2 (7,4 %), низкодифференцированная – у 5 (18,5 %).

Скорость клубочковой фильтрации снизилась у 3 (10 %) пациентов. Интра- и послеоперационных осложнений не отмечено. Трифекта достигнута у всех 30 (100 %) пациентов. Среднее время наблюдения составило 9 (3–14) мес.

Обсуждение

Сокращение объема удаляемой здоровой паренхимы почки и времени тепловой ишемии при отрицательном хирургическом крае является основной целью резекции почки, выполняемой по поводу рака. Не вдаваясь в дискуссию о первостепенной важности того или иного параметра, безусловно, необходим визуальный контроль зоны резекции во время операции. Это достигается или с использованием пережатия почечной ножки и тепловой ишемии, или с помощью локальной ишемии, которую можно создать несколькими

способами, в том числе путем наложения превентивных швов на паренхиму, окружающую опухоль. Указанная методика разработана и широко применяется с 2012 г. в нашей клинике для резекции интрапаренхиматозных и центрально расположенных опухолей [1–3]. Лапароскопическая резекция почки в нашей клинике выполняется с 2015 г. Первоначально оперировали пациентов с несложными опухолями стадии T1a. Частота пережатия почечной ножки при таких операциях не превышала 50 % со средним временем тепловой ишемии 12 мин в тех случаях, когда она была неизбежна. Со временем все более сложные опухоли диктовали необходимость совершенствования методики для создания оптимальной видимости. Первые попытки применения превентивного лапароскопического шва были осложнены трудностью точного пространственного расположения накладываемых швов в связи с отсутствием объемности при лапароскопии. Частота пересечения наложенных швов при резекции составляла около 30 %. В дальнейшем с внедрением тщательного предоперационного трехмерного моделирования и интраоперационного ультразвукового сканирования мы смогли улучшить точность позиционирования швов. Трехмерная лапароскопия еще в большей степени облегчает и повышает качество наложения превентивных швов.

В отличие от предварительно наложенных последовательных швов (sequential preplaced suture renorrhaphy technique), описанных при робот-ассистированной [4] и лапароскопической резекции почки [5, 6] и применяемых авторами преимущественно для резекции небольших поверхностно расположенных опухолей низкой

степени сложности, наша методика разработана для улучшения визуализации при сложных, больших и центрально расположенных образованиях в целях обеспечения хорошего онкологического и функционального результата. Средний размер опухоли в работах E.R. Rizkala Kizkara и соавт. составил 2,2 см, J. Lu и соавт. – 2,4 (1,5–3,3) см, M.G. Sönmez и C. Kara – 2,7 (1,6–4,4) см, в то время как в нашем исследовании – 3,6 (1,5–7,2) см [4–6].

В настоящее время в нашей клинике практически все опухоли стадии T1b резецируются после наложения превентивных швов, при этом частота пережатия почечной ножки не превышает 20 % при лапароскопическом доступе и 5 % при открытом.

Другой клинической ситуацией, когда необходимы превентивные швы, являются небольшие опухоли без четкой границы по данным компьютерной томографии, т. е. без четко сформированной псевдокапсулы. В этом случае 1–2 предварительно наложенных шва позволяют выполнить резекцию почки с хорошей визуализацией без пережатия почечной ножки.

Заключение

Применение превентивных швов при лапароскопической резекции почки позволяет улучшить визуализацию зоны резекции во время операции, снизить риск положительного хирургического края, минимизировать тепловую ишемию и безопасно удалять центрально расположенные опухоли почки больших размеров. Трехмерная лапароскопия и робот-ассистированная техника позволят ускорить и упростить овладение данной методикой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Серегин А.В., Шуститский Н.А. Органосохраняющие операции при раке почки: особенности хирургической техники. *Consilium Medicum* 2012;14(7):63–6.
Seregin A.V., Shustitsky N.A. Nephron-sparing surgery in kidney cancer: surgical technique. *Consilium Medicum* 2012;14(7):63–6. (In Russ.).
2. Лоран О.Б., Серегин А.В., Шуститский Н.А. Технические особенности при выполнении органосохраняющих операций по поводу рака почки. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):197–201.
Loran O.B., Seregin A.V., Shustitsky N.A. Technical peculiarities during organ-preserving surgery for kidney cancer. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medicine Herald* 2013;8(2):197–201. (In Russ.).
3. Серегин А.В., Шуститский Н.А., Индароков Т.Р. и др. Резекция почки с превентивным швом при почечно-клеточном раке. *Анналы хирургии* 2016;21:235–9.
DOI: 10.18821/1560-9502-2016-214-235-239
4. Seregin A.V., Shustitsky N.A., Indarov T.R. et al. Partial nephrectomy with preventive sutures for renal cell carcinoma. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery* 2016;21:235–9. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9502-2016-214-235-239
5. Rizkala E.R., Khalifeh A., Autorino R. et al. Zero ischemia robotic partial nephrectomy: sequential preplaced suture renorrhaphy technique. *Urology* 2013;82(1):100–4.
DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.042
6. Lu J., Zu Q., Du Q. et al. Zero ischaemia laparoscopic nephron-sparing surgery by re-suturing. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014;18(5):355–8.
DOI: 10.5114/wo.2014.41385
7. Sönmez M.G., Kara C. The effect of zero-ischaemia laparoscopic minimally invasive partial nephrectomy using the modified sequential preplaced suture renorrhaphy technique on long-term renal functions. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2017;12(3):257–63.
DOI: 10.5114/wiitm.2017.67136

Вклад авторов

А.А. Серегин: разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.В. Серегин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
К.Б. Колонтарев: разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных;
И.В. Серегин: обзор публикаций по теме статьи;
А.И. Махмадалиев: сбор данных для анализа, написание черновика рукописи;
О.Б. Лоран: идея исследования, редактирование рукописи, формулирование выводов.

Authors' contributions

A.A. Seregin: developing the research design, collection and analysis of the obtained data, article writing;
A.V. Seregin: developing the research design, analysis of the obtained data;
K.B. Kolontarev: developing the research design, collection and analysis of the obtained data;
I.V. Seregin: reviewing of publications of the article's theme;
A.I. Makhmadaliev: obtaining data for analysis, writing a draft manuscript;
O.B. Loran: idea of the research, editing the manuscript, formulating conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Серегин / A.A. Seregin: <https://orcid.org/0000-0002-6627-2266>
К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: <https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>
О.Б. Лоран / O.B. Loran: <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

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 ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Протокол от 06.04.2021.

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 Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 06.04.2021.

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

Оценка качества жизни пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее

С.В. Кострицкий¹, В.И. Широкоград¹, Б.Я. Алексеев^{2,3}, Д.В. Семенов⁴, А.С. Калпинский⁵, Ю.С. Корнева^{6,7,8}

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

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

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

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁵Московский 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;

⁶СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

⁷кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

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

Введение. Тактика лечения олигOMETастатического поражения костей метастазами рака почки в настоящее время дискутабельна. С учетом относительной ограниченности процесса и высокого риска развития skeletal related events (SRE) оценка влияния проведенного лечения на качество жизни у данной категории пациентов является актуальной.

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 больных с солитарными костными метастазами, у которых отмечались симптомы SRE. Пациентам проведено хирургическое лечение по поводу солитарных костных метастазов рака почки в комбинации с таргетной терапией (1-я группа; $n = 25$) и без применения таргетной терапии (2-я группа; $n = 39$). Эффекты после проведенного хирургического лечения для каждого состояния пациента оценивали в соответствии с опросником EORTC-QLQ-C30.

Результаты. В 1-й группе статистически значимых изменений не продемонстрировали 8 из 30 показателей опросника EORTC-QLQ-C30: ограничения в повседневных делах, одышка, снижение аппетита, наличие тошноты, рвоты, усталости, чувства напряженности, финансовых затруднений. Остальные показатели данной шкалы продемонстрировали статистически значимый сдвиг в сторону улучшения. Во 2-й группе 7 из 30 показателей опросника не продемонстрировали статистически значимого изменения: ограничения в повседневных делах, одышка, нарушение сна, снижение аппетита, наличие диареи, чувства напряженности, финансовых затруднений. Остальные показатели опросника также продемонстрировали улучшение (особенно в отношении снижения болевого синдрома). У пациентов 2-й группы до операции и после нее потребность в отдыхе, слабость, снижение аппетита, а также затруднения в выполнении работы были более выражены по сравнению с 1-й группой. Также пациентам этой группы после выполнения оперативного лечения приходилось больше времени проводить в кресле, у них чаще наблюдалась диарея, в то время как до операции они чаще жаловались на тошноту и усталость. Последние 2 параметра, оценивающие качество жизни в целом и за последнюю неделю, были выше до операции и после нее у пациентов 1-й группы, что говорит об изначально лучше самочувствии пациентов данной группы, которое не было отягощено проведением лечения.

Заключение. Таким образом, хирургическое лечение костных метастазов рака почки как в комбинации с таргетной терапией, так и без нее значительно улучшает качество жизни, что подтверждается результатами определения качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациентов в исследуемых группах.

Ключевые слова: рак почки, костный метастаз, олигOMETастаз, тактика ведения

Для цитирования: Кострицкий С.В., Широкоград В.И., Алексеев Б.Я. и др. Оценка качества жизни пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее. Онкоурология 2022;18(3):41–50. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-41-50

Evaluation of quality of life of patients with solitary renal cancer metastases in bones before and after surgical treatment in combination with targeted therapy and without it

S.V. Kostritskiy¹, V.I. Shirokorad¹, B.Ya. Alekseev^{2,3}, D.V. Semenov⁴, A.S. Kalpinskiy⁵, Yu.S. Korneva^{6,7,8}

¹Moscow City Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Moscow Region 143423, Russia;

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

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

⁴City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁵P.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;

⁶City Hospital No. 26; 2 Kostushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;

⁷Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

⁸I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

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

Background. Currently, treatment tactics for oligometastatic renal cancer are a debatable topic due to relatively localized process and high risk of skeletal-related events (SRE). Therefore, the effect of treatment on quality of life of these patients is an important subject.

Aim. To evaluate quality of life of patients with solitary renal cancer metastases in the bones before and after surgical treatment in combination with targeted therapy and without it.

Materials and methods. The study included 64 patients with solitary bone metastases and symptoms of SRE. The patients underwent surgical treatment due to solitary bone metastases of renal cancer in combination with targeted therapy (1st group; $n = 25$) and without targeted therapy (2nd group; $n = 39$). The effects of surgical treatment on patients' condition were evaluated using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire.

Results. In the 1st group, no statistically significant differences were shown for 8 of 30 indicators of the EORTC-QLQ-C30 questionnaire: restrictions in daily activities, dyspnea, appetite loss, nausea, vomiting, fatigue, tension, financial difficulties. The rest of the indicators showed statistically significant shift toward improvement. In the 2nd group, 7 of 30 indicators did not show statistically significant differences: restrictions in daily activities, dyspnea, sleep disorders, appetite loss, diarrhea, tension, financial difficulties. The rest of the questionnaire points also showed improvement (especially in decreased pain syndrome). In patients of the 2nd group before and after surgery, need for rest, fatigue, appetite loss and restrictions in performing work were more pronounced than in the 1st group. Additionally, after surgery patients of this group required more time in the chair and had more frequent diarrhea, while prior to surgery they complained more of nausea and fatigue. The last 2 parameters evaluating overall quality of life were higher in the 1st group before and after surgery which shows better baseline condition of these patients which was not affected by the treatment.

Conclusion. Therefore, surgical treatment of renal cancer bone metastases both in combination with targeted therapy and without it significantly improves quality of life according to the results of quality of life evaluation using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire in patients of the studied groups.

Keywords: renal cancer, bone metastasis, oligo metastasis, management tactics

For citation: Kostritskiy S.V., Shirokorad V.I., Alekseev B.Ya. et al. Evaluation of quality of life of patients with solitary renal cancer metastases in bones before and after surgical treatment in combination with targeted therapy and without it. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):41–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-41-50

Введение

Рак почки (РП) обладает колоссальным метастатическим потенциалом. Поражение костей составляет около 30–35 % всех отдаленных метастазов, вне зависимости от гистологического варианта РП [1]. Возникновение болевого синдрома, угроза патологического перелома, нарушение функции конечностей, сдавление спинного мозга, приводящее к нарушению функции тазовых органов (костные метастазы РП являются причиной 10 % всех патологических переломов и 5 % случаев компрессий спинного мозга [2]), риск развития гиперкальциемии, потребность в паллиативной дистанционной лучевой терапии являются специ-

фической особенностью костного метастазирования РП. В зарубежной литературе данный симптомокомплекс часто обозначается термином skeletal related events (SRE) [3].

Согласно современным методам лечения олигометастатической болезни, которая считается относительно локализованным процессом, особенностью ведения таких пациентов может быть более агрессивный подход в отношении использования тактики локального лечения в сочетании с системной терапией. Другими словами, методы лечения метастазирования аналогичны тем, которые используются для радикальной терапии неметастатического рака [4, 5]. С учетом

специфики течения заболевания при олигометастатическом поражении костей метастазами РП оценка влияния проведенного лечения на качество жизни данной категории пациентов является актуальной, позволяя собрать полную субъективную информацию о состоянии здоровья пациентов с дальнейшей возможностью планирования и коррекции лечебных мероприятий.

Цель исследования — оценить качество жизни пациентов с солитарными метастазами РП в костях до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее.

Материалы и методы

В исследование были включены 64 больных с солитарными костными метастазами, у которых отмечались симптомы SRE, подвергнутых хирургическому лечению в НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена г. Санкт-Петербурга и в Московской городской онкологической больнице № 62 в период с 1992 по 2017 г. Медиана возраста пациентов составила 59 (38–80) лет. Соотношение мужчин и женщин — 2:1.

Пациентам проведено хирургическое лечение по поводу солитарных костных метастазов РП в комбинации с таргетной терапией (1-я группа; $n = 25$ (39 %)) и без применения таргетной терапии (2-я группа; $n = 39$ (61 %)).

Распределение пациентов 1-й группы в зависимости от назначенных препаратов представлено в табл. 1.

В 1-й группе 5 (20,0 %) пациентов получали таргетную терапию перед выполнением метастазэктомии по поводу солитарных костных метастатических очагов в целях уменьшения их объема, в которых преобладал

мягкотканый компонент. У этих пациентов отсутствовали патологический перелом, угроза его возникновения и выраженный болевой синдром, что не требовало использования наркотических анальгетиков. У данных пациентов солитарные метастатические очаги были локализованы в следующих костях: у 2 (8,0 %) — в бедренной, у 1 (4,0 %) — в плечевой, у 2 (8,0 %) — в ребрах. Предоперационная таргетная терапия позволила уменьшить опухоль за счет мягкотканного компонента, предупредить возникновение новых метастазов и тем самым дала возможность выполнить операцию на костных метастатических очагах в меньшем объеме: при метастазах в костях конечностей вместо ампутации выполнена резекция костей с эндопротезированием, а при метастазах в ребрах — резекция ребер в более щадящем объеме.

Несмотря на отсутствие других проявлений метастатической болезни, всем пациентам 1-й группы в послеоперационном периоде продолжена таргетная терапия в целях предупреждения возникновения новых метастатических очагов.

Таким образом, назначение таргетной терапии в предоперационном периоде целесообразно у пациентов с отсутствием патологического перелома и угрозой его возникновения, выраженного болевого синдрома в целях возможного уменьшения мягкотканного компонента и, соответственно, последующего изменения объема хирургического вмешательства в пользу его уменьшения и (нередко) выполнения органосохраняющих операций.

Симптомы поражения костного скелета на момент обращения имелись у всех 64 больных и включали патологические переломы ($n = 41$), угрозу патологического

Таблица 1. Распределение больных с солитарными метастазами рака почки в костях по линиям таргетной терапии в 1-й группе, n (%)

Table 1. Distribution of patients with solitary bone metastases of renal cancer per targeted therapy lines in the 1st group, n (%)

Таргетный препарат Targeted drug	1-я линия 1 st line	2-я линия 2 nd line	3-я линия 3 rd line	4-я линия 4 th line
Сорафениб Sorafenib	9 (36)	2 (8)	—	—
Сунитиниб Sunitinib	8 (32)	3 (12)	1 (4)	—
Пазопаниб Pazopanib	6 (24)	4 (16)	—	—
Акситиниб Axitinib	1 (4)	1 (4)	—	—
Темсиrolimus Temsirolimus	1 (4)	—	—	—
Эверолимус Everolimus	—	2 (8)	—	1 (4)

перелома ($n = 6$), укорочение конечности ($n = 12$), боли в области костного метастаза ($n = 61$), ограничение движений (активных, пассивных) в суставах ($n = 51$), нарушение функции тазовых органов ($n = 14$), свищевой ход в области метастаза ($n = 1$).

Локализация метастазов в костях была следующая: метастазы позвоночника — у 24 пациентов, поражение костей верхних конечностей — у 12, поражение костей нижних конечностей — у 19, костные метастазы в ребрах — у 5, в ключице — у 3, в лопатке — у 1.

Всем 64 больным как при метастазах, так и при синхронных костных метастазах было выполнено хирургическое вмешательство по поводу первичного опухолевого очага: нефрэктомия — у 62, нефрадреналэктомия — у 1, резекция почки — у 1. Периоперационный период пережили все больные. Операции, выполненные для удаления костных метастазов, перечислены в табл. 2. Удаленный материал подвергался морфологическому исследованию в 100 % случаев. Во всех наблюдениях при гистологическом исследовании установлен диагноз почечно-клеточного рака, удаленные костные метастазы имели строение, аналогичное первичной опухоли.

Некоторым больным проводились повторные операции.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника EORTC-QLQ-C30. Это опросник Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC), содержащий 30 вопросов, 5 параметров и параметры общего качества жизни до и после

проведенного лечения. Опросник состоит из 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие), целого ряда шкал симптоматики, а также шкал общих показателей, отражающих качество жизни. Анкета разработана так, чтобы во всех шкалах ответы имели одинаковый диапазон значений от 1 до 4. Высокий ранг (4 балла) ответа в соответствующей шкале отражает наиболее высокую оценку, низкий ранг (1 балл) — самую низкую оценку пациентом своего состояния здоровья по данному признаку.

Эффекты после проведенного хирургического лечения для каждого состояния пациента в соответствии с опросником EORTC-QLQ-C30 были представлены на графиках вида Forest plot.

Пациенты заполняли опросник непосредственно до хирургического лечения (метастазэктомии) и на 21-й день после него. В 1-й группе это выполнялось на фоне таргетной терапии. Таким образом, это субъективная оценка в отношении комбинированного лечения в 1-й группе и хирургического лечения без применения таргетной терапии во 2-й группе.

Для выявления различий между исследуемыми количественными показателями при анализе качества жизни пациентов в 2 связанных выборках (до и после проведения оперативного лечения) использовали критерий Вилкоксона (Т), для сравнения несвязанных выборок (показатели опросника между группами до и после операции) — критерий Манна-Уитни (U) в программе Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Операции, выполненные больным с солитарными метастазами рака почки в костях в комбинации с таргетной терапией и без нее, n (%)
Table 2. Surgeries performed in patients with solitary bone metastases of renal cancer in combination with targeted therapy and without it, n (%)

Операция Surgery	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group
Спондилэктомия Spondylectomy	4 (16)	10 (25,6)
Корпорэктомия Corpectomy	5 (20)	5 (12,8)
Резекция кости с эндопротезированием Bone resection with endoprosthesis	9 (36)	19 (48,7)
Межлопаточно-грудная резекция справа Interscapular-thoracic resection on the right	1 (4)	—
Удаление конечности Limb amputation	2 (8)	3 (7,6)
Другие операции (операции на ключице, ребрах и лонной кости) Other surgeries (on collarbone, ribs, and pubic bone)	6 (24)	5 (12,8)
Всего Total	27	42

Результаты

Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациентов 1-й группы до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией представлены в виде диаграммы Forest plot (рис. 1).

Как видно из рис. 1, 8 из 30 показателей опросника EORTC-QLQ-C30 не демонстрируют статистически значимых изменений. К ним относятся ограничения в повседневных делах, одышка, снижение аппетита, наличие тошноты, рвоты, усталости, чувства напряженности, финансовых затруднений.

Остальные показатели опросника продемонстрировали статистически значимый сдвиг в сторону улучшения. Из представленных данных видно, что по результатам опросника EORTC-QLQ-C30 среди функциональных шкал значения профилей «физическая функция» и «ролевая функция», которые отражают физическую активность пациента и возможность заниматься повседневными делами, стали выше после проведенного лечения. Показатели «когнитивная функция» и «социальная функция» и другие, отвечающие за концентрацию внимания и интерес к окружающему, также стали выше после проведенного лечения. Среди

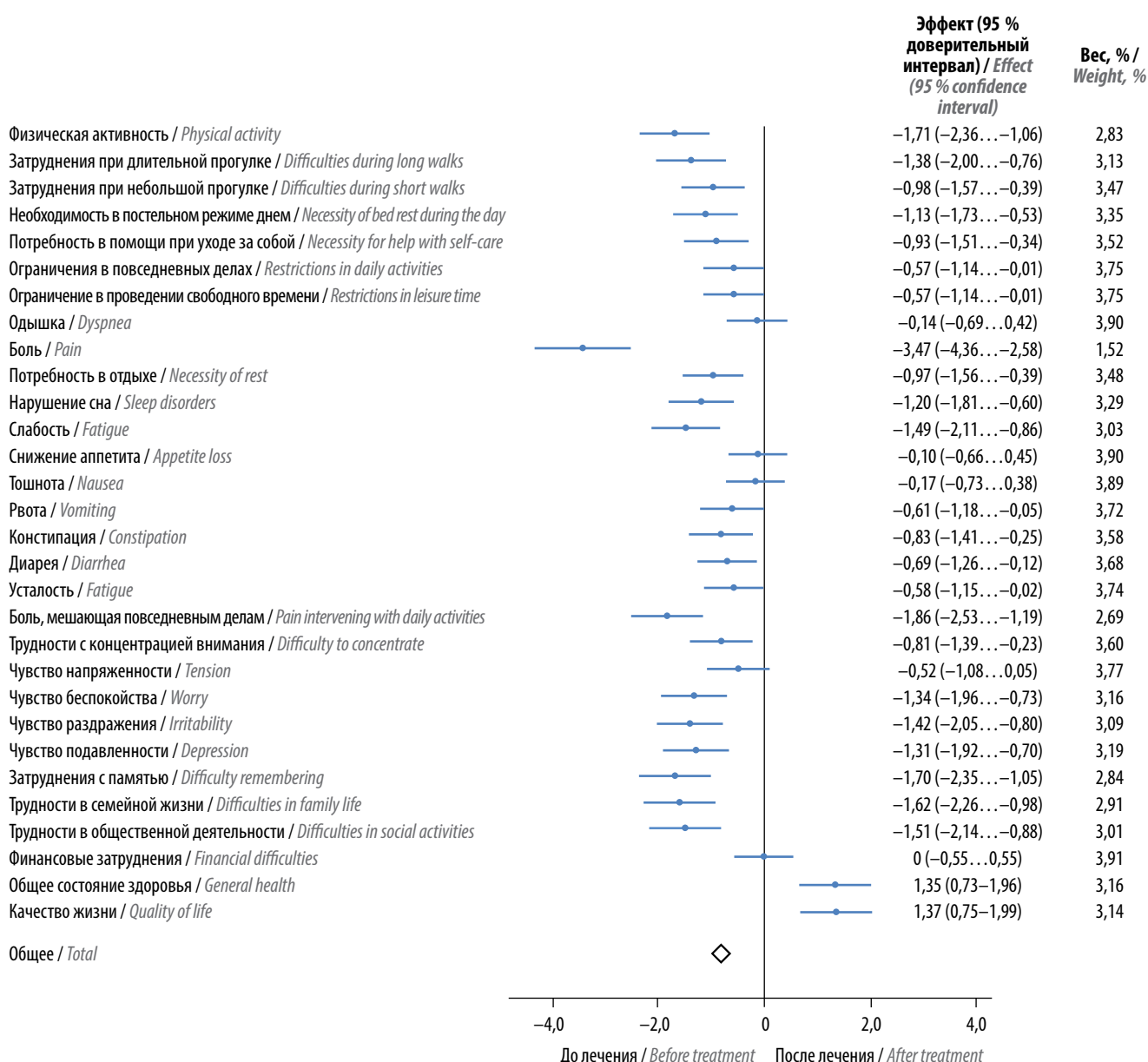


Рис. 1. Результаты сравнения качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после перенесенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией (1-я группа)
Fig. 1. Results of comparison of quality of life per the EORTC-QLQ-C30 questionnaire in patients with solitary bone metastases of renal cancer before and after surgery in combination with targeted therapy (1st group)

симптомов, которые наиболее значимо сказываются на качестве жизни, особенно выделяется боль, отмечено значимое снижение ее интенсивности после проведенного лечения, как и боли при занятии повседневными делами. Полученные данные по шкалам «общее состояние здоровья» и «качество жизни за последнюю неделю», которые отражают оценку здоровья самими пациентами, также продемонстрировали значительное улучшение.

При сравнении результатов тестирования по опроснику EORTC-QLQ-C30 с помощью непараметрического статистического критерия Вилкоксона

для связанных выборок у пациентов 1-й группы лишь 4 из 30 показателей не демонстрируют статистически значимого изменения. К ним относятся одышка, снижение аппетита, наличие тошноты, финансовых затруднений. Остальные 26 показателей опросника продемонстрировали статистически достоверное улучшение качества жизни, что означает хороший эффект после проведенного лечения.

Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациентов с солитарными метастазами РП во 2-й группе представлены на рис. 2.

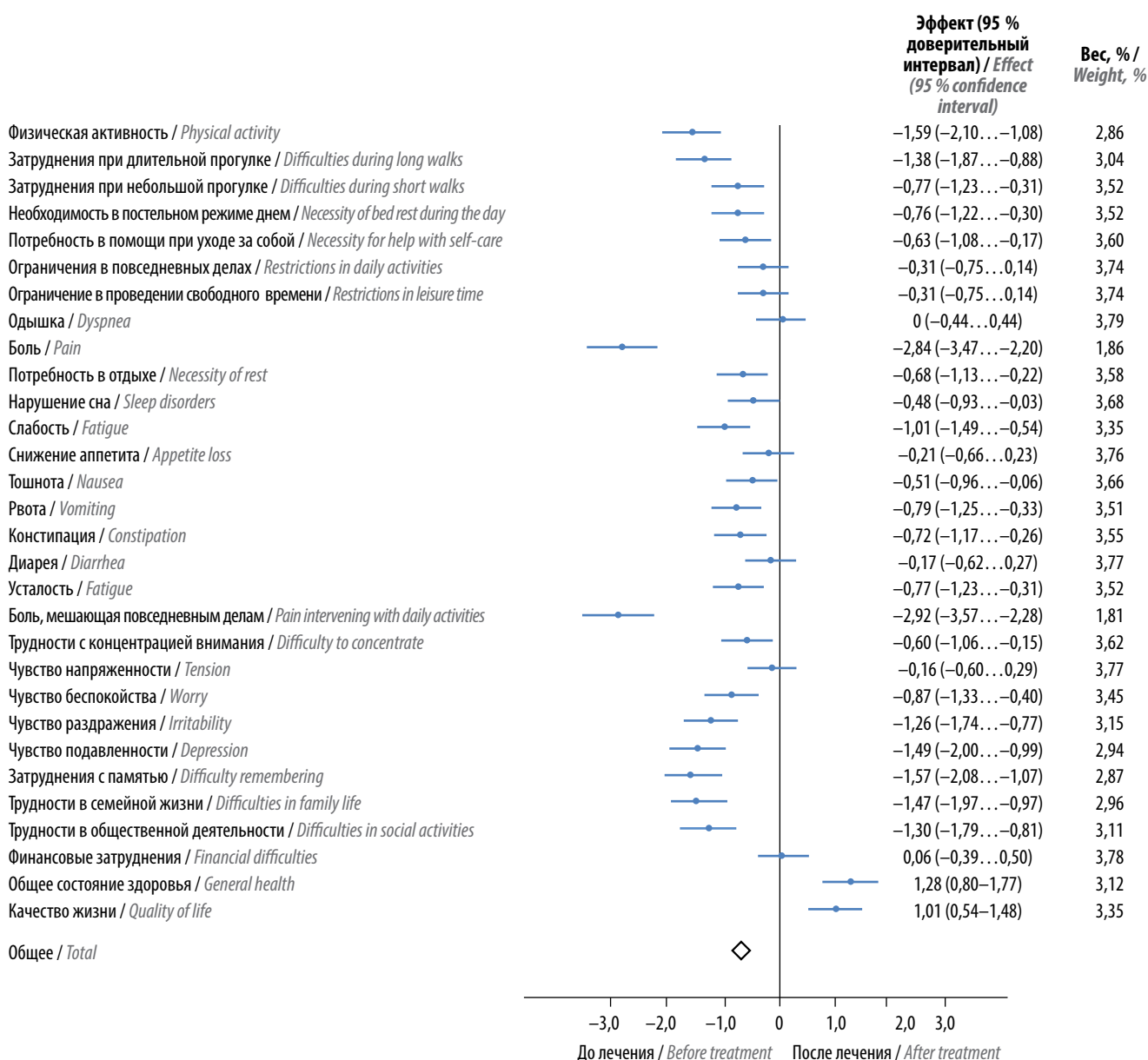


Рис. 2. Результаты сравнения качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после перенесенного хирургического лечения без использования таргетной терапии (2-я группа)

Fig. 2. Results of comparison of quality of life per the EORTC-QLQ-C30 questionnaire in patients with solitary bone metastases of renal cancer before and after surgery without targeted therapy (2nd group)

Как видно, 7 из 30 показателей опросника EORTC-QLQ-C30 не демонстрируют статистически значимых изменений. К ним относятся ограничения в повседневных делах, одышка, нарушение сна, снижение аппетита, наличие диареи, чувства напряженности, финансовых затруднений.

Остальные показатели опросника показали достоверное улучшение (особенно значительное улучшение пациенты отметили в отношении снижения болевого синдрома). Качество жизни и здоровье за последнюю неделю пациенты оценили выше после операции, и общий эффект от проведенного хирургического лечения может быть определен как положительный. По результатам анкетирования среди функциональных шкал значения профилей «физическая функция» и «ролевая функция» стали значимо выше после проведенного лечения. Показатели «когнитивная функция» и «социальная функция» также стали выше после проведенного лечения.

При анализе результатов оценки качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 с помощью непараметрического статистического критерия Вилкоксона у пациентов 2-й группы получены сходные с 1-й группой

результаты. Без значимого изменения после операции остались одышка, диарея, наличие чувства напряженности, т. е. параметры, преимущественно охватывающие общесоматические проявления, а также финансовые затруднения, связанные с временной нетрудоспособностью.

При сравнении качества жизни до и после операции у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены следующие особенности (табл. 3). У пациентов 2-й группы до и после операции потребность в отдыхе, слабость, снижение аппетита и затруднения в выполнении работы были более выражены по сравнению с больными 1-й группы. Также пациентам 2-й группы после выполнения хирургического лечения приходилось больше времени проводить в кресле, у них чаще наблюдалась диарея, в то время как до операции они чаще жаловались на тошноту и усталость. Последние 2 параметра, оценивающие качество жизни в целом и за последнюю неделю, были выше и до, и после операции у пациентов 1-й группы, что говорит об изначально лучшем самочувствии пациентов данной группы, которое не было отягощено проведением лечения.

Таблица 3. Сравнение качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациентов до и после проведенного оперативного лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее (1-я и 2-я группы) (U-критерий Манна–Уитни)

Table 3. Comparison of quality of life per the EORTC-QLQ-C30 questionnaire in patients before and after surgery in combination with targeted therapy and without it (1st and 2nd groups) (Mann–Whitney U test)

№ No.	Показатель опросника Questionnaire indicator	До лечения Prior to treatment		После лечения After treatment	
		U	p	U	p
1	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например когда несете тяжелую хозяйственную сумку? Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	222,0	0*	270,5	0*
2	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку? Do you have any trouble taking a long walk?	351,5	0,08	262,0	0,26
3	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку? Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	382,5	0,19	337,5	0,05
4	Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня? Do you need to stay in bed or a chair during the day?	442,5	0,65	326,5	0,03*
5	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом? Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	355,5	0,09	463,5	0,87
6	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел? Were you limited in doing either your work or other daily activities?	433,5	0,56	458,5	0,82
7	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени? Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	433,5	0,56	458,5	0,82
8	Была ли у Вас одышка? Were you short of breath?	390,5	0,23	367,5	0,13
9	Была ли у Вас боль? Had you had pain?	353,0	0,08	461,0	0,84

Окончание табл. 3
End of table 3

№ No.	Показатель опросника Questionnaire indicator	До лечения Prior to treatment		После лечения After treatment	
		U	p	U	p
10	Нуждались ли Вы в отдыхе? Did you need to rest?	264,5	0*	247,0	0*
11	Был ли у Вас нарушен сон? Have you had trouble sleeping?	421,5	0,45	353,5	0,08
12	Было ли у Вас чувство слабости? Have you felt weak?	254,5	0*	239,0	0*
13	Было ли у Вас снижение аппетита? Have you lacked appetite?	287,5	0*	296,5	0,01*
14	Чувствовали ли Вы тошноту? Have you felt nauseated?	274,5	0*	354,0	0,09
15	Была ли у Вас рвота? Have you vomited?	324,0	0,03*	367,0	0,13
16	Был ли у Вас запор? Have you been constipated?	438,0	0,60	433,5	0,56
17	Был ли у Вас понос? Have you had diarrhea?	390,0	0,23	290,0	0,00*
18	Чувствовали ли Вы усталость? Were you tired?	292,0	0,01*	371,5	0,14
19	Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами? Did pain interfere with your daily activities?	346,0	0,07	457,0	0,80
20	Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например читать газету или смотреть телевизор? Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	415,0	0,40	381,5	0,19
21	Испытывали ли Вы чувство напряженности? Did you feel tense?	404,5	0,32	337,5	0,05
22	Испытывали ли Вы чувство беспокойства? Did you worry?	381,5	0,19	404,0	0,45
23	Испытывали ли Вы чувство раздражения? Did you feel irritable?	444,0	0,66	385,5	0,21
24	Испытывали ли Вы чувство подавленности? Did you feel depressed?	444,0	0,66	455,5	0,78
25	Было ли Вам трудно что-то вспомнить? Have you had difficulty remembering things?	472,0	0,97	418,0	0,42
26	Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни? Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	340,5	0,06	347,0	0,07
27	Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях? Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	340,5	0,06	330,0	0,04
28	Вызывало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение финансовые затруднения? Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	340,5	0,06	353,0	0,08
29	Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю? How would you rate your overall health during the past week?	256,5	0**	237,5	0**
30	Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю? How would you rate your overall quality of life during the past week?	256,5	0**	213,0	0**

*Показатели выше во 2-й группе.

**Показатели выше в 1-й группе.

*Score higher in the 2nd group.

**Score higher in the 1st group.

Обсуждение

Наличие костных метастазов РП является неблагоприятным прогностическим фактором для больных в связи с тем, что они оказывают заметное влияние на течение самой болезни, значительно ухудшают качество жизни пациента. В настоящее время не существует разработанной и единой общепризнанной модели лечения пациентов с олигометастазами РП в костях, а также оценки качества жизни когорты больных с метастазами РП в костях, но хирургическое лечение позволяет добиться улучшения качества жизни более чем у 90 % пациентов [6, 7].

Данные опросника EORTC-QLQ-C30 у пациентов с костными метастазами первичных опухолей различных локализаций, получавших в качестве паллиативного лечения радиотерапию либо химиотерапию, выявили значимое изменение только интенсивности боли, что говорит о том, что радикальная метастазэктомия при олигометастазах после удаления первичной опухоли улучшает качество жизни по многим показателям, а значит, является тактикой выбора [8].

Однако, по данным других авторов, даже проведение нефрэктомии у пациентов с РП отрицательно влияло на общее состояние, функциональную активность, ролевую функцию и усиливало ощущение слабости согласно опроснику EORTC-QLQ-C30 [9]. В то же время 87 пациентов с РП, 2/3 которых получали системную терапию, после прогрессирования основного заболевания отмечали снижение функциональной активности при сохранении эмоционального самочувствия и когнитивных функций, но чаще жаловались на одышку и диарею [10].

Лечение костных метастазов опухолей различных локализаций, осложненных выраженным болевым синдромом, с помощью чрескожной радиочастотной абляции в сочетании с введением цемента продемонстрировало через месяц значительное улучшение следующих показателей шкалы EORTC-QLQ-C30: физическая функция, эмоциональное состояние, общее состояние здоровья, боль и бессонница, хотя после отмены анальгетиков в течение 1-й недели пациенты отмечали усиление болевых ощущений [11].

Таким образом, проведение лечения относительно локализованного метастатического процесса при солитарных метастазах значимо улучшает качество жизни

по многим параметрам. В случае применения таргетной терапии неизменными остаются преимущественно общесоматические проявления, ухудшающие качество жизни, что может быть связано с частым назначением системной терапии в предоперационном периоде, хотя при сравнении параметров между исследуемыми группами общесоматические проявления до и после лечения были более выражены во 2-й группе (без таргетной терапии).

По данным литературы, лечение метастатического РП, резистентного к цитокинам, препаратами 2-й линии (в частности, сорафенибом и сунитинибом) в первые 4 нед значимо отражалось практически на всех показателях опросника EORTC-QLQ-C30, ухудшая их, но через 16 нед большинство показателей возвращалось в норму, сохранялись только слабость, боль, снижение аппетита и диарея [12], но в данном случае в исследование были включены больные с распространенными метастазами, которые в целом значительно хуже влияют на состояние пациента и качество его жизни.

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение костных метастазов РП как в комбинации с таргетной терапией, так и без нее значительно улучшает качество жизни, что подтверждается данными опросника EORTC-QLQ-C30 у пациентов исследуемых групп. Эти результаты говорят о возможности более широкого применения активной хирургической тактики в отношении солитарных костных метастазов с обязательным использованием опросника EORTC-QLQ-C30 как до, так и после операции для наглядной демонстрации эффективности. Проведенный нами сравнительный анализ лечения больных с костными метастазами РП подтвердил нашу гипотезу и убеждение в том, что наиболее рациональным и эффективным методом является активная хирургическая тактика в комбинации с таргетной терапией в отношении солитарных костных метастазов РП. Принципы оптимального отбора пациентов, которые в наибольшей степени выиграли бы от лекарственной противоопухолевой терапии, направленной на борьбу с костными метастазами, значительно влияющими на качество жизни, плохо изучены. На наш взгляд, необходима дополнительная работа по интеграции методов, изучающих молекулярные и генетические факторы, определяющие метастатический потенциал и прогноз пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
2. Wood S.L., Brown J.E. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer Treat Rev* 2012;38(4):284–91. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.011
3. Owari T., Miyake M., Nakai Y. et al. Clinical features and risk factors of skeletal-related events in genitourinary cancer patients with bone metastasis: a retrospective analysis of prostate cancer, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma. *Oncology* 2018;95(3):170–8. DOI: 10.1159/000489218
4. Milano M.T., Biswas T., Simone C.B. 2nd, Lo S.S. Oligometastases: history of a hypothesis. *Ann Palliat Med* 2021;10(5):5923–30. DOI: 10.21037/apm.2020.03.31
5. Okuno Y., Tanaka R., Mikami K., Takeuchi T. Renal cancer tissue after nivolumab/ipilimumab combination therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Hinyokika Kiyo* 2020;66(1):13–7. DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_1_13
6. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4): 618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
7. Семков А.С., Махсон А.Н., Петерсон С.Б. и др. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки. *Онкоурология* 2010;6(4):10–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-4-10-15
8. Semkov A.S., Makhson A.N., Peterson S.B. et al. Surgical treatment for bone metastases of kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;6(4):10–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-4-10-15
9. Mendez L.C., Raman S., Wan B.A. et al. Quality of life in responders after palliative radiation therapy for painful bone metastases using EORTC-QLQ-C30 and EORTC-QLQ-BM22: results of a Brazilian cohort. *Ann Palliat Med* 2017;6(Suppl. 1):S65–70. DOI: 10.21037/apm.2017.04.06
10. Azawi N.H., Tesfalem H., Dahl C., Lund L. Do the different types of renal surgery impact the quality of life in the postoperative period? *Int Urol Nephrol* 2015;47(2):263–9. DOI: 10.1007/s11255-014-0893-9
11. De Groot S., Redekop W.K., Versteegh M.M. et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res* 2018;27(1):115–24. DOI: 10.1007/s11136-017-1704-4
12. Zhao W., Wang H., Hu J.H. et al. Palliative pain relief and safety of percutaneous radiofrequency ablation combined with cement injection for bone metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(8):753–9. DOI: 10.1093/jjco/hyy090
13. Herrmann E., Gerss J., Bierer S. et al. Pre-treatment global quality of health predicts progression free survival in metastatic kidney cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(1):61–7. DOI: 10.1007/s00432-008-0438-7

Вклад авторов

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

Authors' contributions

S.V. Kostritskiy: data accumulation, analysis of the obtained data, article writing;
V.I. Shirokorad: developing the research design, obtaining data for analysis, article editing;
B.Ya. Alekseev: analysis of the obtained data, article editing;
D.V. Semenov: data accumulation, analysis of the obtained data;
A.S. Kalpinskiy: developing the research design;
Yu.S. Korneva: data analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Ю.С. Корнева / Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол № 5 от 25.09.2014.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 5 dated 25.09.2014.

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

Статья поступила: 28.03.2022. **Принята к публикации:** 17.10.2022.

Article submitted: 28.03.2022. **Accepted for publication:** 17.10.2022.

Новая комбинация леватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность

Б.Я. Алексеев^{1,2}, И.М. Шевчук^{2,3}

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

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

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

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Комбинированная иммунотаргетная терапия на сегодняшний день является стандартом лечения больных диссеминированным раком почечной паренхимы. Одновременное ингибирование иммунных контрольных точек запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1)/PD-L1 и передачи сигналов VEGF/VEGFR продемонстрировало синергетический противоопухолевый эффект как на доклинических моделях, так и в клинической практике.

В статье приведены результаты исследования III фазы CLEAR (NCT02811861).

В исследовании III фазы CLEAR (NCT02811861) 1069 больных почечно-клеточным раком с наличием светлоклеточного компонента, ранее не получавших системную противоопухолевую терапию, были рандомизированы 1:1:1 в группы комбинации леватиниба (20 мг/сут внутрь) + пембролизумаб (200 мг внутривенно 1 раз в 21 день), комбинации леватиниба (18 мг/сут внутрь) + эверолимус (5 мг/сут внутрь) и сунитиниба (50 мг/сут внутрь в течение 4 нед с 2-недельным интервалом). В группы были включены 355, 357 и 357 пациентов соответственно. Первичной конечной точкой протокола была оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), контролируемая экспертизой независимого центрального комитета согласно критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v.1.1). Также проводилась оценка общей выживаемости (ОВ) пациентов и переносимости лекарственной терапии.

Медиана ВБП в результате применения леватиниба с пембролизумабом была достоверно выше, чем на фоне приема сунитиниба (23,9 мес против 9,2 мес; отношение рисков (ОР) прогрессирования 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$). Аналогичное преимущество в ВБП отмечалось и при применении леватиниба с эверолимусом по сравнению с сунитинибом (медиана ВБП 14,7 мес против 9,2 мес; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,8; $p < 0,001$). Показатель ОВ также оказался выше на фоне приема комбинации леватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (ОР смерти 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$). Преимуществ в ОВ комбинации леватиниба с эверолимусом по сравнению с сунитинибом не зарегистрировано (ОР смерти 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,5; $p = 0,3$). Частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше среди пациентов, получавших леватиниб + пембролизумаб, леватиниб + эверолимус и сунитиниб, составили соответственно 82,4; 83,1 и 71,8 %.

Комбинация пембролизумаб + леватиниб показала более высокую эффективность при лечении метастатического почечно-клеточного рака в 1-й линии по сравнению с сунитинибом по оценке показателей ВБП и ОВ.

Ключевые слова: леватиниб, пембролизумаб, метастатический почечно-клеточный рак

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новая комбинация леватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность. Онкоурология 2022;18(3):51–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59

New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, I. M. Shevchuk^{2, 3}

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

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

³N.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

Contacts: Irina Musaevna Shevchuk imshevchuk@mail.ru

Currently, combination immunotarget therapy is the treatment standard for patients with disseminated carcinoma of the renal parenchyma. Simultaneous inhibition of immune checkpoints of programmed cell death 1 (PD-1)/PD-L1 and VEGF/VEGFR signal transduction showed synergistic antitumor effect both in preclinical models and clinical practice.

The article presents the results of phase III CLEAR (NCT02811861) trial.

In the phase III CLEAR (NCT02811861) trial, 1069 patients with renal cell carcinoma with clear-cell component who previously did not receive systemic antitumor therapy were randomized 1:1:1 in groups of lenvatinib (20 mg/day *per os*) + pembrolizumab (200 mg intravenously once in 21 days), combination lenvatinib (18 mg/day *per os*) + everolimus (5 mg/day *per os*), and sunitinib (50 mg/day *per os* for 4 weeks with 2-week interval). The groups included 355, 357, and 357 patients respectively. Primary endpoint was progression-free survival (PFS) controlled by expertise of an independent central committee per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v.1.1). Additionally, patient overall survival (OS) and drug therapy tolerability were evaluated.

Median PFS for lenvatinib with pembrolizumab was significantly higher than for sunitinib (23.9 months vs. 9.2 months; progression hazard ratio (HR) 0.39; 95 % confidence interval (CI) 0.32–0.49; $p < 0.001$). Similar advantage in PFS was observed for lenvatinib with everolimus compared to sunitinib (median PFS 14.7 months vs. 9.2 months; HR 0.65; 95 % CI 0.53–0.8; $p < 0.001$).

OS also was higher for lenvatinib and pembrolizumab combination compared to sunitinib (death HR 0.66; 95 % CI 0.49–0.88; $p = 0.005$). No advantages in OS of lenvatinib and everolimus compared to sunitinib were detected (death HR 1.15; 95 % CI 0.88–1.5; $p = 0.3$). Frequency of grade III and higher adverse events among patients receiving lenvatinib + pembrolizumab, lenvatinib + everolimus, and sunitinib were 82.4, 83.1, and 71.8 %, respectively.

Pembrolizumab + lenvatinib combination showed high effectiveness in 1st line treatment of renal cell carcinoma compared to sunitinib per PFS and OS values.

Keywords: lenvatinib, pembrolizumab, metastatic renal cell carcinoma

For citation: Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M. New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):51–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59

Согласно данным мировой статистики, ежегодно регистрируется около 400 тыс. случаев почечно-клеточного рака (ПКР) и 175 тыс. летальных исходов [1]. При первичном обращении у 20–25 % больных ПКР уже определяются отдаленные метастазы, а также у большого числа пациентов метастазы диагностируются при наблюдении после радикального лечения локализованных и местно-распространенных форм заболевания. Таким образом, 50–60 % пациентов нуждаются в системном лечении по поводу метастатического ПКР (мПКР) [2].

За последние 2 десятилетия терапия мПКР претерпела значительные изменения в соответствии с появлением новых эффективных возможностей: лидирующие позиции в настоящее время занимают комбинации иммунотаргетных и иммуноонкологических препаратов

(пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + ленаватиниб, ниволумаб + ипилимумаб). Внедрение комбинированных режимов в терапевтические подходы к лечению мПКР способствовало повышению показателей общей выживаемости (ОВ) данной категории пациентов. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO), Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2021 г. стандартом терапии при всех вариантах прогноза мПКР (благоприятный, промежуточный, плохой) являются именно комбинации препаратов, а монотерапия ингибиторами тирозинкиназ

(сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб) назначается в случае непереносимости ингибиторов контрольных точек [3–5].

Одной из последних зарегистрированных для применения на территории России является комбинация ленватиниба с пембролизумабом в качестве 1-й линии лекарственной терапии у пациентов с мПКР.

Исследования комбинации ленватиниба с пембролизумабом

В крупных исследованиях III фазы KEYNOTE-426, JAVELIN Renal 101, CLEAR, CheckMate 9ER, CheckMate 214 изучались комбинации ленватиниб + пембролизумаб, авелумаб + акситиниб, кабозантиниб + ниволумаб и другие, которые продемонстрировали схожие результаты по основным критериям эффективности лекарственного лечения в качестве 1-й линии терапии мПКР. Однако при анализе этих данных следует учитывать, что ингибирование рецепторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-1/PD-L1) происходит определенными препаратами на разном уровне, а также существенны различия исходных характеристик исследуемых больных [5–10]. Эти протоколы и другие работы, в которых изучались комбинации на основе ингибиторов иммунных контрольных точек в 1-й линии терапии мПКР, вошли в систематический обзор и сетевой метаанализ P. Lombardi и соавт. Было продемонстрировано, что с точки зрения ОВ режим ленватиниба с пембролизумабом представляется с большой вероятностью наиболее эффективным вариантом терапии пациентов с мПКР, в то время как комбинация ниволумаба с кабозантинибом продемонстрировала наилучший ответ у больных с саркоматоидным компонентом опухоли в сравнении с другими возможностями. Авторы систематического обзора сообщают, что для установления более точного рейтинга комбинированных режимов терапии мПКР необходимо провести новые прямые сравнительные исследования, а результаты сетевого метаанализа могут стать отправной точкой для дальнейших работ [11].

Среди описанных рандомизированных исследований CLEAR лидировало по показателю частоты объективных ответов (ЧОО), доле пациентов с полным ответом на лечение и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в результате использования комбинации ленватиниба с пембролизумабом (ЧОО составила 71 %, частота полного ответа – 16 %). CLEAR – многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и безопасность ленватиниба в сочетании с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мПКР. Сунитиниб длительное время являлся «золотым стандартом» лечения пациентов с мПКР. В основу инициации

исследования CLEAR легли данные о том, что ленватиниб как мультикиназный ингибитор и пембролизумаб имеют высокую эффективность при многих опухолях, в том числе при мПКР [12].

В ранних исследованиях Ib/II фазы было продемонстрировано, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом эффективна, в том числе и у пациентов с ПКР, особенно у тех, которые получали предшествующее лечение [6, 13]. В исследование CLEAR были включены 1069 пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР, с хорошим исходным соматическим статусом, без признаков декомпенсации функции органов и систем. Исследуемых распределяли на группы: комбинации ленватиниба с эверолимусом (в дозе 18 и 5 мг 1 раз в сутки внутрь соответственно) и комбинации ленватиниба с пембролизумабом (в дозе 20 мг 1 раз в сутки внутрь и 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед соответственно). В группу сравнения были включены пациенты, принимавшие сунитиниб (в дозе 50 мг 1 раз в сутки внутрь с чередованием 4 нед лечения и 2 нед без лечения).

Первичной конечной точкой исследования была обозначена ВБП, а в качестве вторичных конечных точек оценивались ОВ, ЧОО, безопасность, качество жизни (КЖ), длительность объективного ответа и различные биомаркеры. Следует обратить внимание, что в этом исследовании, по сравнению с другими подобными исследованиями, довольно большое число пациентов относилось к группе промежуточного прогноза. Более 70 % больных относились к группам промежуточного и плохого прогноза. ВБП была статистически значимо выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с группой сунитиниба (9,2 мес против 23,9 мес; отношение рисков (ОР) прогрессирования 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$); аналогичное превосходство отмечено по показателю ОВ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,0049$) и ЧОО (36,1 % в группе сунитиниба против 71 % в группе ленватиниба с пембролизумабом; $p < 0,0001$).

Хорошо известно, что течение мПКР часто осложняется наличием симптомов болезни. Достижение быстрого глубокого противоопухолевого ответа является одной из важных целей, которые специалисты ставят при выборе тактики лечения. По данным исследования, при использовании комбинации ленватиниба с пембролизумабом более чем у 70 % больных мПКР имеется шанс на достижение объективного ответа. При первичном анализе в этой работе было показано, что 16 % больных имели полную регрессию проявлений болезни. Применение ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировало преимущества в показателях ВБП, ОВ и ЧОО перед комбинацией ленватиниба с эверолимусом, а также перед монотерапией сунитинибом (рис. 1) [12].

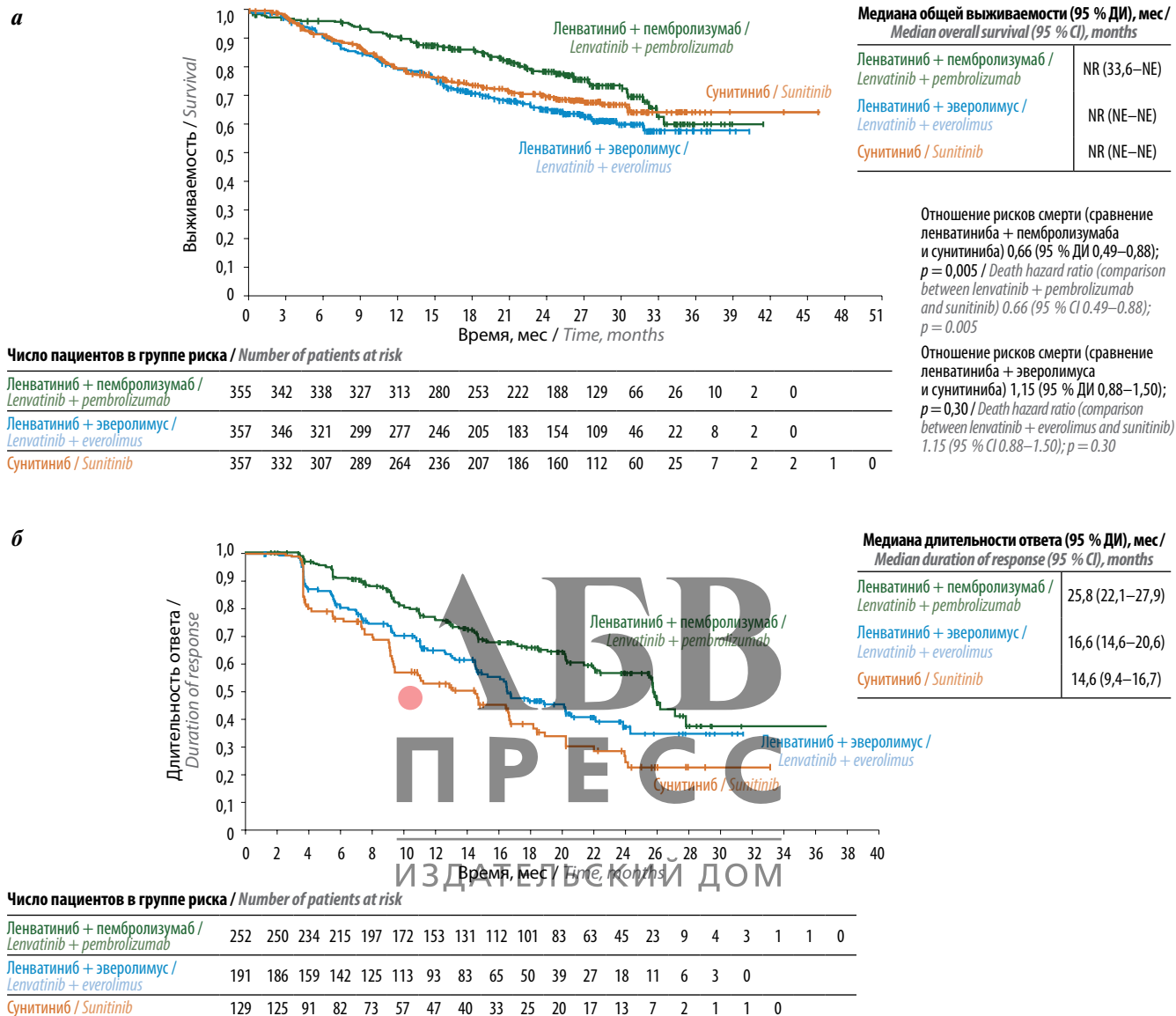


Рис. 1. Результаты исследования III фазы CLEAR: а – общая выживаемость по методу Каплана–Майера; б – длительность ответа по методу Каплана–Майера. Отсечки соответствуют цензурированию данных. ДИ – доверительный интервал; NR – показатель не достигнут; NE – невозможность расчетной оценки [12]

Fig. 1. Results of phase III CLEAR trial: а – overall survival per the Kaplan–Meier method; б – response duration per the Kaplan–Meier method. Tick marks show data censoring. CI – confidence interval; NR – not reached; NE – not evaluated [12]

Подгрупповые анализы исследования CLEAR

На ежегодном конгрессе Американского онкологического общества (ASCO) в 2022 г. были подведены итоги анализа ВБП на фоне терапии следующей линии (ВБП2) и влияния последующей схемы противоопухолевых препаратов на ОВ у пациентов с мПКР групп лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом ($n = 117$) и сунитинибом ($n = 206$) из исследования CLEAR III фазы. При этом также учитывались группы прогноза пациентов по шкалам IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического

рака почки) и MSKCC (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга США). К факторам риска по шкале IMDC относятся соматический статус по шкале Карновского $< 80\%$; концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл; уровень гемоглобина < 13 г/дл; время от постановки диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; уровень нейтрофилов и число тромбоцитов больше верхней границы нормы. Согласно прогностической модели IMDC благоприятному прогнозу соответствует отсутствие факторов риска и 75 % 2-летняя выживаемость;

промежуточному прогнозу — 1 или 2 фактора риска и 53 % 2-летняя выживаемость; плохой прогноз определяется наличием 3 и более факторов риска и 7 % 2-летней выживаемостью. Прогностическая шкала MSKCC разделяет пациентов с мПКР также на 3 группы прогноза: благоприятного (нет факторов риска, медиана выживаемости около 30 мес); промежуточного (1–2 фактора риска, медиана выживаемости около 14 мес); плохого (3 и более фактора риска, медиана выживаемости 6 мес). К факторам риска по шкале MSKCC относят соматический статус <70 % по шкале Карновского; повышение уровня лактатдегидрогеназы >1,5 от верхней границы нормы; уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы; интервал от первичной постановки диагноза ПКР до начала терапии менее года; уровень скорректированного Ca^{2+} аналогичен упомянутому в IMDC [3, 12, 14].

Медиана времени до следующей линии терапии составила 12 и 6,4 мес для групп лenvатиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно. Медиана продолжительности первой последующей противоопухолевой терапии — 5,2 мес в группе комбинированного режима и 6,8 мес в группе монотерапии. По результатам работы оказалось, что ВБП2 была статистически значимо выше в группе больных, получавших в 1-й линии комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, по сравнению с группой пациентов, получавших сунитиниб (ОР 0,50 (0,39–0,65); $p = 0,001$). При этом у пациентов, получавших схему из комбинации препаратов, во 2-й линии терапии был снижен риск прогрессирования заболевания и смерти на 50 % по сравнению с больными, принимавшими сунитиниб. Преимущество комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по ВБП2 наблюдалось независимо от группы риска MSKCC и IMDC [14].

Наиболее распространенным последующим системным противоопухолевым препаратом у пациентов группы комбинации лenvатиниба с пембролизумабом был кабозантиниб (14,9 %), у пациентов, получавших сунитиниб в монотерапии, — ниволумаб (39,8 %). Таким образом, преимущества применения комбинированного режима лenvатиниба с пембролизумабом, наблюдаемые в исследовании CLEAR, оставались неизменными после учета последующих методов лечения [14].

Анализ КЖ больных мПКР на фоне терапии лenvатинибом с пембролизумабом в рамках исследования CLEAR показал, что при использовании комбинированного режима наблюдается аналогичное или лучшее КЖ по данным опросников по состоянию здоровья и КЖ (HRQoL) и наличию и интенсивности симптомов, ассоциированных с заболеванием, что подтверждает сопоставимую переносимость комбинации по сравнению с применением монотерапии сунитинибом. Комбинация лenvатиниба с эверолимусом продемонстрировала аналогичные или более низкие показатели HRQoL по сравнению с группой больных, получавших сунитиниб.

Средний балл по физическому функционированию по стандартным шкалам EORTC (Европейской организации по исследованию и лечению рака) демонстрирует сопоставимое КЖ у пациентов, получавших монотерапию сунитинибом и комбинированный режим иммунотаргетных препаратов. Предположительно это связано с тем, что быстрый противоопухолевый ответ и уменьшение симптомов основного заболевания приводили к приемлемому КЖ у пациентов, несмотря на весь спектр нежелательных явлений, самыми частыми из которых были артериальная гипертензия, диарея, гипотиреоз, утомляемость, снижение аппетита [12, 15]. Также при анализе времени до окончательного ухудшения как по общему физическому состоянию и функционированию, так и по отдельным шкалам оценки глобального КЖ, применение лenvатиниба с пембролизумабом, несмотря на особую переносимость спектра нежелательных явлений и частоту их развития, демонстрировало достоверно большее время до окончательного ухудшения самочувствия и КЖ пациента. Результаты анализа эффективности, безопасности и HRQoL в исследовании CLEAR свидетельствуют в пользу комбинации лenvатиниба с пембролизумабом в качестве терапии 1-й линии для пациентов с мПКР [15].

Показателем субанализ, проведенный V. Grünwald и соавт., в рамках которого была выполнена оценка глубины ответа и эффективности с учетом прогностической модели IMDC (прогнозы благоприятный, промежуточный, плохой) (рис. 2) в группах лечения лenvатинибом с пембролизумабом и сунитинибом, а также взаимосвязи между уменьшением размера опухоли и ОВ. Пациентов, которые были живы через 6 мес после начала терапии, рандомизировали на основе максимального уменьшения опухоли по сравнению с исходным уровнем или подтвержденного полного ответа до 6 мес. В подгруппе промежуточного/плохого прогноза по шкале IMDC медиана ВБП в группе лenvатиниба с пембролизумабом составила 22,1 мес по сравнению с 5,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,28–0,47), в подгруппе благоприятного прогноза — 28,1 и 12,9 мес соответственно (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,28–0,62) (см. рис. 2) [16].

Показатель ОВ в подгруппе промежуточного/плохого прогноза по критериям IMDC на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии превышал таковой при лечении сунитинибом (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,42–0,80), в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC для адекватной оценки ОВ совершенных событий оказалось недостаточно. Комбинированный режим с использованием иммуноонкологического препарата также продемонстрировал преимущество по ЧОО во всех подгруппах прогноза по критериям IMDC по сравнению с монотерапией сунитинибом (72,4 % против 28,8 %; отношение шансов 6,60; 95 % ДИ 4,39–9,90 в подгруппе промежуточного/плохого прогноза по IMDC; 68,2 % против 50,8 %; отношение

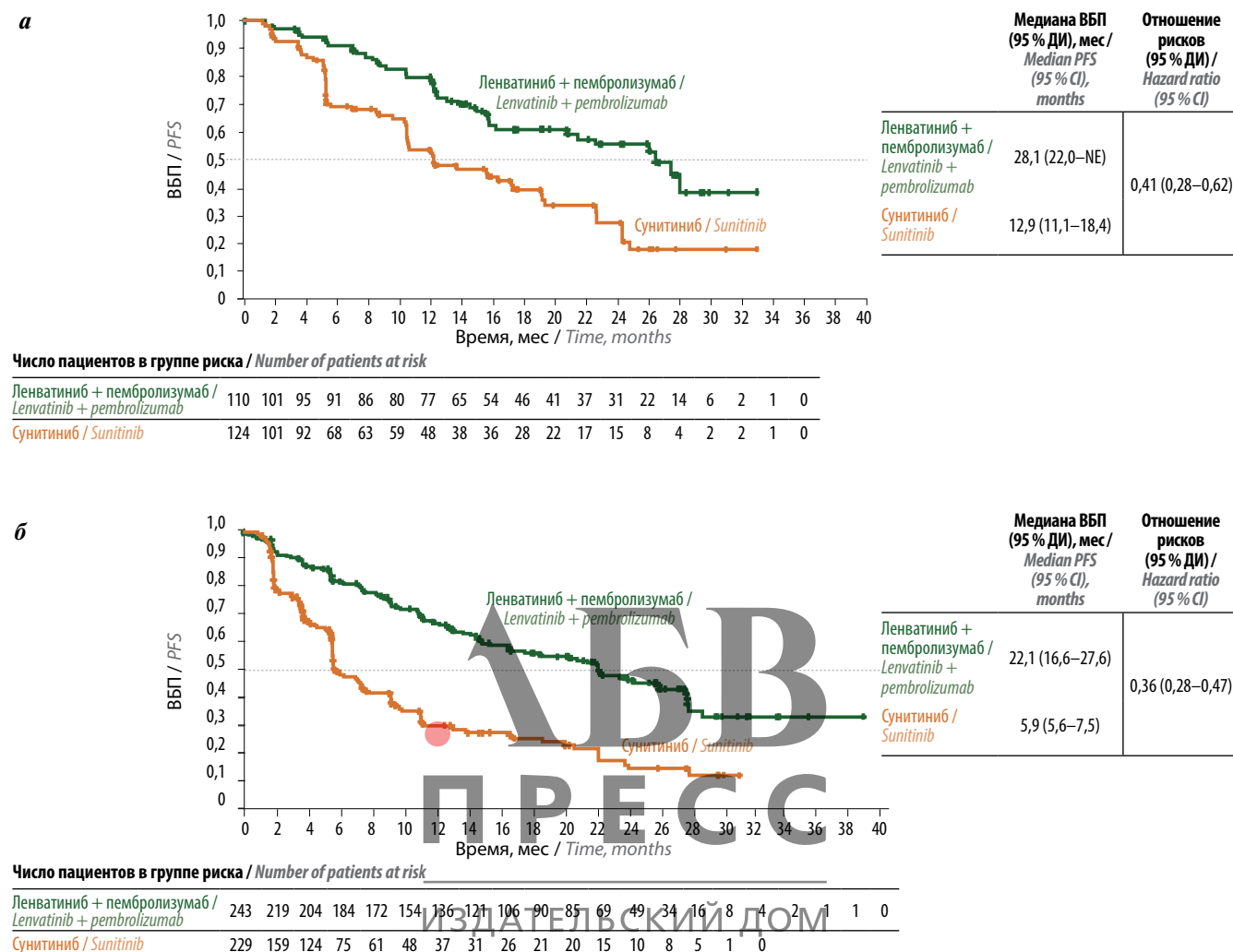


Рис. 2. Сравнительный анализ ВБП (по данным на 28.08.2020) (ленватиниб + пембролизумаб против сунитиниба) при благоприятном (а) и промежуточном/плохом (б) прогнозе согласно критериям IMDC (Международного консорциума по лечению метастатического рака почки). Отсечки соответствуют цензурированию данных. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; NE – невозможность расчетной оценки [14]

Fig. 2. Comparative analysis of PFS (per 28.08.2020 data) (lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib) for favorable (a) and intermediate/poor (b) prognosis using IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) criteria. Tick marks show censored data. PFS – progression-free survival; CI – confidence interval; NE – not evaluated [14]

шансов 2,00; 95 % ДИ 1,17–3,42 в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC). По данным субанализа, при комбинации ленватиниба с пембролизумабом была достигнута более высокая глубина ответа, все пациенты с полным ответом спустя 6 мес на фоне комбинированного режима были живы через 2 года; аналогичные показатели выживаемости наблюдались у больных, у которых была зафиксирована регрессия более 75 % целевых опухолевых очагов [14]. Стоит отметить, что доля пациентов, у которых сохранялся полный ответ через 12, 24 и 36 мес, составила 94,5; 79,3 и 74,3 % соответственно в группе ленватиниба с пембролизумабом и 78,6; 49,1

и NE (not evaluated, невозможность расчетной оценки) в группе сунитиниба. У пациентов, получавших комбинированный режим, продемонстрирована длительность объективного ответа в течение 25,8 мес в подгруппе промежуточного/плохого прогноза IMDC и 26,3 мес в подгруппе благоприятного прогноза IMDC; в группе сунитиниба – 12,9 и 14,7 мес соответственно (см. таблицу).

T. Choueiri и соавт. провели анализ долгосрочного наблюдения показателя ОВ у пациентов из исследования CLEAR (медиана наблюдения составила 33 мес), по результатам которого сохранялось преимущество в показателе ОВ в когорте больных, получавших

Частота объективного ответа в зависимости от группы прогноза согласно критериям IMDC и в общей популяции пациентов [16]
Objective response rate depending on prognosis group per IMDC criteria and in the total patient population [16]

Показатель Characteristic	Промежуточный/плохой прогноз по критериям IMDC Intermediate/poor prognosis per IMDC criteria		Благоприятный прогноз по критериям IMDC Favorable prognosis per IMDC criteria		Общая популяция Total population	
	Ленватиниб + пембролизумаб (n = 243) Lenvatinib + pembrolizumab (n = 243)	Сунитиниб (n = 229) Sunitinib (n = 229)	Ленватиниб + пембролизумаб (n = 110) Lenvatinib + pembrolizumab (n = 110)	Сунитиниб (n = 124) Sunitinib (n = 124)	Ленватиниб + пембролизумаб (n = 355) Lenvatinib + pembrolizumab (n = 355)	Сунитиниб (n = 357) Sunitinib (n = 357)
Частота объективного ответа (95 % ДИ), n (%) Objective response rate (95 % CI), n (%)	176 (72,4) (66,8–78,0)	66 (28,8) (23,0–34,7)	75 (68,2) (59,5–76,9)	63 (50,8) (42,0–59,6)	252 (71,0) (66,3–75,7)	129 (36,1) (31,2–41,1)
Разница (95 % ДИ), % Difference (95 % CI), %	43,6 (35,5–51,7)		17,4 (5,0–29,8)		34,9 (28,0–41,7)	
Отношение шансов (95 % ДИ) Odds ratio (95 % CI)	6,60 (4,39–9,90)		2,0 (1,17–3,42)		4,35 (3,16–5,97)	
Частота наилучшего ответа, n (%): Best response rate, n (%):						
полный ответ complete response	34 (14,0)	9 (3,9)	23 (20,9)	6 (4,8)	57 (16,1)	15 (4,2)
частичный ответ partial response	142 (58,4)	57 (24,9)	52 (47,3)	57 (46,0)	195 (54,9)	114 (31,9)
стабилизация заболевания stable disease	40 (16,5)	93 (40,6)	28 (25,5)	41 (33,1)	68 (19,2)	136 (38,1)
прогрессирование заболевания disease progression	15 (6,2)	42 (18,3)	3 (2,7)	8 (6,5)	19 (5,4)	50 (14,0)
неизвестно unknown	12 (4,9)	28 (12,2)	4 (3,6)	12 (9,7)	16 (4,5)	42 (11,8)
Медиана длительности ответа (95 % ДИ), мес Median duration of response (95 % CI), months	25,8 (20,3–27,2)	12,9 (8,0–18,4)	26,3 (25,5–NE)	14,7 (9,3–19,0)	25,8 (22,1–27,9)	14,6 (9,4–16,7)

Примечание. IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки; ДИ – доверительный интервал; NE – невозможность расчетной оценки.

Note. IMDC – International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; CI – confidence interval; NE – not evaluated.

комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, в сравнении с монотерапией сунитинибом. Преимущество по показателям ВБП, ОВ и ЧОО, ранее зарегистрированное на фоне применения ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом в исследовании CLEAR III фазы, также сохранялось и при более

длительном наблюдении в популяции, получавшей комбинированный режим терапии, что было продемонстрировано у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом по IMDC и MSKCC, однако в подгруппе благоприятного прогноза оценка оказалась ограничена недостаточным количеством событий (рис. 3) [17].

х риска согласно критериям *MSKCC* (Мемориального онкологического центра по лечению метастатического рака почки) [17]. *NE* – *MSKCC* (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) and *IMDC* (Im

Таким образом, проведенные субанализы исследования CLEAR показали, что независимо от возраста, пола, экспрессии PD-L1, отношения к группе риска по распространенности и течению болезни (IMDC и MSKCC), наличия саркоматоидного компонента или его отсутствия, предшествующей нефрэктомии комбинация леватиниба с пембролизумабом демонстрирует достоверное увеличение показателей ВБП, ОВ, ЧОО и длительности объективного ответа и улучшение КЖ по сравнению с сунитинибом. Применение иммуно-

Применение ленватиниба с пембролизумабом демонстрирует необходимость и целесообразность комбинированной терапии в 1-й линии лекарственного лечения больных мПМКР. Комбинация обеспечивает эффективный и быстрый контроль над опухолевым процессом, что позволяет рассматривать ее как новый вариант выбора терапии у больных, ранее не получавших лечения.

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: 0.3322/caac.21660
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
3. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
4. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jncn.2022.0001
5. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
6. Lee J.L., Ziobro M., Suarez C. et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): updated followup for KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 5034):abstract.

7. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
8. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010
9. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
10. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) *versus* sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
11. Lombardi P., Filetti M., Falcone R. et al. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2022;106:102377. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102377
12. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
13. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination n patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, openlabel, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9
14. Voss M., Powles T., McGregor B. et al. Motzer impact of subsequent therapies in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) receiving lenvatinib plus pembrolizumab (LEN + PEMBRO) or sunitinib (SUN) in the CLEAR study. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 16):abstract 4514.
15. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
16. Grünwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting. 04–08 June, 2021. Virtual Format; abstract 4560. *J Clin Oncol* 2021;39:15_suppl:4560.
17. Choueiri T., Powles T., Porta C. A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study). *Materials of KCRS 2021, Version 2.* 10.11.2021. *KidneyCAN*. Pp. 5–6.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

О.А. Маилян¹, А.С. Калпинский², И.В. Решетов¹, Ю.В. Анжиганова³, К.М. Нюшко², А.Д. Каприн²,
М.П. Головащенко², С.П. Кокин⁴, В.А. Стаканов², Б.Я. Алексеев^{2,5}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

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

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

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

Контакты: Овсеп Араатович Маилян osckarmailyan@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. До недавнего времени отсутствовали стратегии лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, основанные на определении биомаркеров и персонализированных подходах к терапии. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрены 2 лекарственных препарата (олапариб, рупартед), действующих на повреждения в генах репарации ДНК.

Цель исследования – оценка частоты мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции.

Материалы и методы. В статье использованы данные 2 центров (НМИЦ радиологии и Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского), включивших наибольшее число пациентов в самое крупное в России многоцентровое проспективное исследование ADAM. Проведено молекулярно-генетическое исследование всех валидных образцов опухоли 113 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в целях определения наличия клинически значимых мутаций в генах репарации ДНК.

Результаты. После проведения секвенирования нового поколения клинически значимые мутации в генах репарации ДНК выявлены у 27 (23,9 %) пациентов: *ATM* – 6 (5,3 %), *BRCA1* – 5 (4,4 %), *BRCA2* – 4 (3,5 %), *CDK12* – 3 (2,6 %), *CHEK2* – 2 (1,8 %), *PALB2* – 2 (1,8 %), *BRIP1* – 2 (1,8 %), *BARD1* – 1 (0,9 %), *RAD51B* – 1 (0,9 %) и *RAD51C* – 1 (0,9 %).

Заключение. Определение мутаций в генах репарации ДНК должно войти в рутинную практику с учетом появления нового патогенетического лекарственного подхода, используемого в лечении пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, мутации в генах репарации ДНК, соматические мутации, мутации в российской популяции

Для цитирования: Маилян О.А., Калпинский А.С., Решетов И.В. и др. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2022;18(3):60–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66

Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

O.A. Mailyan¹, A.S. Kalpinskiy², I.V. Reshetov¹, Yu.V. Anzhiganova³, K.M. Nyushko², A.D. Kaprin², M.P. Golovashchenko²,
S.P. Kokin⁴, V.A. Stakanov², B.Ya. Alekseev^{2,5}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

³A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

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

Contacts: Ovsep Araratovich Mailyan osckarmailyan@mail.ru

Background. Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in men. Tailored treatment approaches to metastatic castration-resistant prostate cancer based on identification of specific biomarkers have been introduced only recently. So far, the Food and Drug Administration has approved two drugs (olaparib and rucaparib) targeting the DNA repair genes.

Aim. To assess the frequency of mutations in the DNA repair genes in the Russian population.

Materials and methods. The article uses data from two centers (National Medical Research Radiological Center and A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary) which included the largest numbers of patients in the largest Russian multicenter prospective trial ADAM. We performed genotyping of all valid tumor samples from 113 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer to identify clinically significant mutations in the DNA repair genes.

Results. Next-generation sequencing demonstrated that 27 patients (23.9 %) had clinically significant mutations in DNA repair genes were, including *ATM* in 6 (5.3 %), *BRCA1* in 5 (4.4 %), *BRCA2* in 4 (3.5 %), *CDK12* in 3 (2.6 %), *CHEK2* in 2 (1.8 %), *PALB2* in 2 (1.8 %), *BRIP1* in 2 (1.8 %), *BARD1* in 1 (0.9 %), *RAD51B* in 1 (0.9 %), and *RAD51C* in 1 patient (0.9 %).

Conclusion. Identification of mutations in the DNA repair genes should become a routine procedure, since a new treatment approach to metastatic castration-resistant prostate cancer is now being introduced.

Keywords: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, mutations in DNA repair genes, somatic mutations, mutations in the Russian population

For citation: Mailyan O.A., Kalpinskiy A.S., Reshetov I.V. et al. Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):60–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2020 г. в России было зарегистрировано 38 223 новых случая РПЖ, 13 456 мужчин умерли от этого заболевания. РПЖ составляет 14,9 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ составил 35,45 случая на 100 тыс. мужского населения, смертности — 12,08 случая на 100 тыс. Прирост показателя смертности за последние 10 лет составил 6,3 %, заболеваемости — 57,9 %. Кумулятивный риск развития РПЖ за 2020 г. составил 4,76 %. Средний возраст больных РПЖ — 69,5 года, однако в возрасте 40–59 лет РПЖ встречается у 11,2 % от общего числа работоспособных мужчин. В 2020 г. на учете в онкологических учреждениях состояли более 269 148 мужчин, из них в течение 5 лет и более — 123 695. Несмотря на то что у большинства (78,7 %) мужчин диагностировали локализованный (I–II стадий) (60,7 %) и местно-распространенный (III стадии) (18 %) процесс, метастатический РПЖ выявили у 20,6 % пациентов. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установки диагноза по-прежнему

остается высокой и составляет 6,8 % [1]. В настоящее время выделены определенные группы, для которых характерны следующие состояния: отсутствие или наличие отдаленных метастазов (метастатический или неметастатический), кастрационно-резистентный или гормоночувствительный РПЖ [2].

М. Oh и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты метаанализа, в котором оценили риск возникновения РПЖ среди носителей мутаций в генах *BRCA* и общую выживаемость больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA*. Риск развития РПЖ оказался в 1,9 раза выше у носителей мутаций в генах *BRCA*, причем в 1,35 раза выше при мутациях в *BRCA1* и в 2,64 раза — в *BRCA2*. Частота мутаций в генах *BRCA* у больных РПЖ составила 0,9 % для *BRCA1* и 2,2 % для *BRCA2*, что выше, чем частота мутаций в общей популяции. По мнению авторов, у больных РПЖ с мутациями в генах *BRCA2* прогноз заболевания менее благоприятный и показатели общей выживаемости хуже. Таким образом, мутации в генах *BRCA* являются значимым прогностическим фактором для стратификации больных РПЖ высокого риска [3].

За последнее десятилетие достигнуты значительные результаты в лечении метастатического РПЖ и кастра-

ционно-резистентного РПЖ, одобрены 4 лекарственных препарата гормональной терапии нового поколения (абиратерона ацетат, энзалутамид, апалутамид, даролутамид) [4–9]. До недавнего времени отсутствовали стратегии лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ), основанные на определении биомаркеров и персонифицированных подходах к терапии [10]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 2 лекарственных препарата (олапариб [11], рупапариб [12, 13]), действующих на повреждения в генах репарации ДНК, а также препарат пембролизумаб при высокой микросателлитной нестабильности [14].

Цель исследования — оценка частоты мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции.

Материалы и методы

Наиболее крупным многоцентровым проспективным исследованием в России является исследование ADAM, в которое включили 300 пациентов с диагнозом мКРРПЖ с последующим выполнением NGS (секвенирования нового поколения) [15].

В статье использованы данные 2 центров, включивших наибольшее число пациентов, НМИЦ радиологии и Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Молекулярно-генетическая часть работы основана на анализе результатов исследования материала опухоли 113 больных мКРРПЖ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование для всех валидных образцов в целях определения наличия клинически значимых вариантов (мутаций) в генах HRR (Homology Recombination Repair, репарация двуцепочечных разрывов с помощью гомологичной рекомбинации): *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

Материалом для исследования явились пробы ДНК, выделенные из фиксированных в 10 % забуференном формалине и залитых в парафин (FFPE) тканей опухоли. Исследование проводили с применением метода NGS.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $67,8 \pm 7,9$ (47–85) года. В анамнезе у 5 (4,4 %) пациентов было второе онкологическое заболевание: рак мочевого пузыря — у 2 (1,7 %), рак лоханки — у 1 (0,8 %), рак прямой кишки — у 1 (0,8 %), рак легкого — у 1 (0,8 %); у 108 (95,5 %) пациентов отсутствовало второе онкологическое заболевание. РПЖ у родственников 1-й линии выявили у 6 (5,3 %) пациентов, другие злокачественные заболевания у родственников 2-й линии — у 31 (27,4 %).

Медиана стартового общего простатического специфического антигена составила 32 нг/мл (интерквартильный размах (ИР) 13–100 нг/мл).

Клиническая стадия cT2a диагностирована у 1 (0,9 %) пациента, cT2b — у 3 (2,7 %), cT2c — у 26 (23,0 %), cT3a — у 32 (28,3 %), cT3b — у 32 (28,3 %) и cT4 — у 19 (16,8 %). Клиническая стадия cN1 диагностирована у 41 (36,3 %) пациента. Клиническую стадию cM1a выявили у 2 (1,8 %) пациентов, cM1b — у 48 (42,4 %), cM1c — у 4 (3,5 %). Первично-неметастатический РПЖ установлен у 59 (52,3 %) пациентов.

По данным трансректальной биопсии предстательной железы высокодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 6 (ISUP 1 (по классификации Международного общества урологических патологов)) верифицирована у 11 (9,8 %) больных, умеренно-дифференцированная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 7 (ISUP 2–3) — у 35 (30,9 %), низкодифференцированная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 (ISUP 4–5) — у 57 (50,4 %); у 10 (8,9 %) пациентов заключения гистологического исследования утеряны (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика опухоли по классификации TNM и шкале Глисона на момент первичной постановки диагноза

Table 1. Tumor characteristics (TNM stage and Gleason score) at the time of initial diagnosis

Характеристика Characteristic	n	%
Клиническая стадия cT: cT stage:		
cT2a	1	0,9
cT2b	3	2,7
cT2c	26	23,0
cT3a	32	28,3
cT3b	32	28,3
cT4	19	16,8
Клиническая стадия cN: cN stage:		
cN0	72	63,7
cN1	41	36,3
Клиническая стадия cM: cM stage:		
cM0	59	52,3
cM1a	2	1,8
cM1b	48	42,4
cM1c	4	3,5
Дифференцировка опухоли, сумма баллов по шкале Глисона: Tumor differentiation, Gleason score:		
6 (ISUP 1)	11	9,8
7 (ISUP 2–3)	35	30,9
8–10 (ISUP 4–5)	57	50,4
неизвестно unknown	10	8,9

Примечание. ISUP — Международное общество урологических патологов.

Note. ISUP — International Society of Urological Pathology.

Предшествующие локальные методы лечения проведены 66 (58,4 %) пациентам: радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией — 30 (26,5 %), радикальная простатэктомия без расширенной тазовой лимфаденэктомии — 3 (2,7 %), дистанционная лучевая терапия — 33 (29,2 %). Предшествующая противоопухолевая лекарственная терапия: гормональная терапия — 113 (100 %), адъювантная или неoadъювантная химиотерапия — 15 (13,2 %).

Среднее время до развития мКРРПЖ составило 39,6 мес, медиана — 36 (4–127) мес, ИР — 18–57. Среднее значение простатического специфического антигена на момент постановки кастрационно-резистентной фазы в первично-неметастатическом РПЖ составило 28,6 (0,27–371) нг/мл, медиана — 9 нг/мл, ИР — 3–26 нг/мл.

Согласно критериям CHAARTED (≥ 4 костных метастазов, включая ≥ 1 метастаза за пределами позвоночника или таза и/или висцеральные метастазы, — высокий риск; остальное — низкий риск) к группе высокого риска отнесены 55 (48,7 %) пациентов, к группе низкого риска — 58 (51,3 %). Пациентов с костными метастазами разделили на группы по количеству пораженных очагов: олигометастатический процесс (до 5 очагов) — 32 (30,7 %) пациента, более 5 очагов в костях — 60 (57,7 %), superscan (поражение более 70 % костной системы) — 12 (11,6 %).

Остеомодифицирующие препараты получали 58 (51,3 %) пациентов: деносумаб — 11 (9,7 %), золедроновую кислоту — 47 (41,5 %). Осложнения на фоне приема остеомодифицирующих препаратов (остеонекроз нижней челюсти) выявили у 5 (4,4 %) больных (табл. 2).

После проведения NGS в общей группе клинически значимые мутации в генах репарации ДНК выявлены у 27 (23,9 %) пациентов: *ATM* — 6 (5,3 %), *BRCA1* — 5 (4,4 %), *BRCA2* — 4 (3,5 %), *CDK12* — 3 (2,6 %), *CHEK2* — 2 (1,8 %), *PALB2* — 2 (1,8 %), *BRIP1* — 2 (1,8 %), *BARD1* — 1 (0,9 %), *RAD51B* — 1 (0,9 %) и *RAD51C* — 1 (0,9 %) (см. рисунок, табл. 3).

За время наблюдения 14 (12,4 %) пациентов умерли: от прогрессирования заболевания — 12 (85,7 %), по другим причинам — 2 (14,3 %). Медиана общей выживаемости в общей группе составила 54 (9–178) мес, ИР — 35–84 мес. Медиана общей выживаемости в группе пациентов без мутаций в генах репарации ДНК составила 56 (9–178) мес, ИР — 35–85 мес; в группе пациентов с мутациями в генах репарации ДНК — 51,5 (13–133) мес, ИР — 35–75 мес.

Обсуждение

В 2019 г. E. Castro и соавт. представили результаты исследования PROREPAIR-B, в которое были включены 419 пациентов с РПЖ в период с января 2013 г. по апрель 2017 г. Средний возраст пациентов составил

Таблица 2. Характеристика пациентов на момент постановки диагноза кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 2. Characteristics of patients at the time of castration-resistant prostate cancer diagnosis

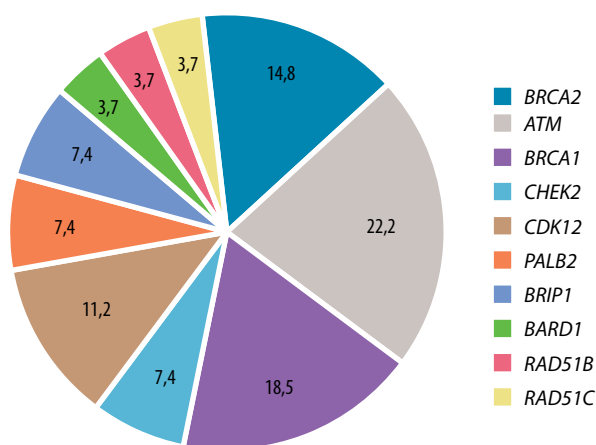
Характеристика Characteristic	n	%
Предшествующая противоопухолевая терапия: Anticancer therapy in the past:		
радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection	30	26,5
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	3	2,7
дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy	33	29,2
гормональная терапия hormone therapy	113	100
адъювантная или неoadъювантная химиотерапия adjuvant or neoadjuvant chemotherapy	15	13,2
Риск по критериям CHAARTED: CHAARTED risk:		
высокий high	55	48,7
низкий low	58	51,3
Количество костных очагов: Number of bone metastases:		
олигометастатические oligometastatic disease	32	30,7
более 5 очагов >5 metastases	60	57,7
superscan	12	11,6
Локализация метастатических очагов: Location of metastases:		
только кости bones only	59	52,2
только лимфатические узлы lymph nodes only	9	7,9
кости и лимфатические узлы bones and lymph nodes	30	26,5
кости, лимфатические узлы и висцеральные bones, lymph nodes, and visceral metastases	15	13,4
Остеомодифицирующие агенты: Bone-modifying agents:		
нет none	55	48,8
золедроновая кислота zoledronic acid	47	41,5
деносумаб denosumab	11	9,7

66,2 (40,8–92,1) года. На момент рандомизации 48,2 % пациентов уже имели метастазы. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2 %) носителей мутаций, включая 14 (3,3 %) — носителей мутаций *BRCA2*, 8 (1,9 %) —

Таблица 3. Результаты проведенного секвенирования нового поколения

Table 3. Results of next-generation sequencing

Мутации в гене Mutations in the gene	<i>n</i>	Процент от положительных мутаций Percentage of positive mutations	Процент от общего числа пациентов Percentage of the total number of patients
<i>ATM</i>	6	22,2	5,3
<i>BRCA1</i>	5	18,5	4,4
<i>BRCA2</i>	4	14,8	3,5
<i>CDK12</i>	3	11,2	2,6
<i>CHEK2</i>	2	7,4	1,8
<i>PALB2</i>	2	7,4	1,8
<i>BRIP1</i>	2	7,4	1,8
<i>BARD1</i>	1	3,7	0,9
<i>RAD51B</i>	1	3,7	0,9
<i>RAD51C</i>	1	3,7	0,9
<i>Всего</i> <i>Total</i>	27	100	23,9



Частота мутаций в генах репарации ДНК в исследуемой популяции, %
Frequency of mutations in the DNA repair genes among the study participants, %

носителей мутаций *ATM*, 4 (0,9 %) — носителей мутаций *BRCA1* [16]. В нашем исследовании в российской популяции доля носителей мутаций в генах репарации ДНК оказалась выше — 27 (23,9 %) из 113 пациентов, но отмечаются другие порядок и частота встречаемости наиболее частых мутаций. Так, *ATM* выявляли чаще всего — у 5,3 % пациентов, *BRCA1* — у 4,4 %, *BRCA2* — у 3,5 %.

В исследовании W. Abida и соавт. изучили данные 451 больного РПЖ с местно-распространенным, метастатическим гормоночувствительным и метастатическим кастрационно-резистентным процессом.

Из 221 пациента, которым провели анализ герминальных изменений, у 42 (19 %) диагностировали известные или вероятно патогенные герминальные мутации в генах *BRCA2* (9 %), *CHEK2* (4 %), *ATM* (2 %), *BRCA1*, *FH*, *PMS2*, *NBN*, *PALB2* и *BRIP1* (по 1 % каждый). Сочетание соматических и герминальных изменений выявили у 27 % больных РПЖ с наиболее частыми мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* или *CHEK2*. Авторы обратили внимание на то, что поиск только герминальных изменений позволил выявить примерно половину этих пациентов и для полноценного анализа мутаций в генах репарации ДНК следует проводить поиск не только герминальных мутаций, но и соматических. Исследователи отметили, что мутации *BRCA2* возникают на ранних стадиях РПЖ, в то время как мутации *ATM* больше характерны для мКРППЖ [17]. В нашем исследовании получены сопоставимые результаты: мутации выявлены у 23,9 % пациентов с мКРППЖ, причем преобладающей в нашей когорте больных мКРППЖ стала именно мутация *ATM*.

В настоящее время наиболее крупным исследованием, опубликованным в литературе, является исследование PROfound, в которое скринировали 4425 обследованных пациентов. Проанализировали опухолевые образцы 4047 пациентов с мКРППЖ методом NGS. Исследовали мутации в 15 генах репарации ДНК: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. Интерпретируемый результат получили у 2792 (69 %) больных. Клинически значимые мутации выявили у 778 (27,9 %) пациентов. Наиболее

часто определялись следующие мутации: *BRCA2* – 8,7 %, *CDK12* – 6,3 %, *ATM* – 5,9 %, *CHEK2* – 1,2 %, *BRCA1* – 1 %, *PPP2R2A* – 1 %, мутации в генах низкой распространенности – 1,7 %. Изменения в нескольких генах диагностировали у 2,1 % пациентов, чаще всего в *BRCA2* ($n = 30$), *CDK12* ($n = 24$) или *ATM* ($n = 13$) [15, 18, 19]. В нашем исследовании в российской популяции доля носителей мутаций в генах репарации ДНК чуть ниже, чем в PROfound, – 23,9 %, также отмечаются другие структура распределения и частота наиболее частых мутаций. Так, *ATM* выявляли чаще всего – у 5,3 % пациентов, *BRCA1* – у 4,4 %, *BRCA2* – у 3,5 %, *CDK12* – у 2,6 %, *CHEK2* – у 1,7 %.

В исследовании PROfound продемонстрировано, что, хотя тестирование NGS при РПЖ возможно, качество образца является ключом к повышению вероятности получения геномного результата. Оптимизация сбора опухолевой ткани, сохранение образцов и обработка могут помочь в получении высококачественных образцов для геномного тестирования.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают эффективность рутинного использования профилирования ДНК опухоли у пациентов с мКРРПЖ в целях дальнейшего лечения таргетными препаратами, а также последующего консультирования семей с повышенным риском злокачественных новообразований.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании в популяции из 113 пациентов с мКРРПЖ мутации в генах репарации ДНК выявлены у 27 (23,9 %) больных. Чаще всего выявляли мутацию *ATM* – 5,3 %, *BRCA1* – 4,4 %, *BRCA2* – 3,5 %.

Полученные данные соответствуют результатам наиболее крупных исследований, представленным в литературе. Определение мутаций в генах репарации ДНК должно войти в рутинную практику с учетом появления нового патогенетического лекарственного подхода, используемого в лечении данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. J Clin Oncol 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702
3. Oh M., Alkhushaym N., Fallatah S. et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. Prostate 2019;79(8):880–95. DOI: 10.1002/pros.23795
4. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. 2010 Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
5. Fizazi K., Shore N., Teuvo L. Tammela et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
6. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
7. 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
8. 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
9. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
10. Ku S.Y., Gleave M.E., Beltran H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer. Nat Rev Urol 2019;16(11):645–54. DOI: 10.1038/s41585-019-0237-8
11. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
12. Abida W., Patnaik A., Campbell D. et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. J Clin Oncol 2020;38(32):3763–72. DOI: 10.1200/JCO.20.01035
13. Abida W., Campbell D., Patnaik A. et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: analysis from the phase II TRITON2 study. Clin Cancer Res 2020;26(11):2487–96. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0394
14. Abida W., Cheng M., Armenia J. et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. JAMA Oncol 2019;5(4):471–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801
15. Alexeev B., Lyubchenko L., Gordiev M. et al. ADAM: a multicenter, non-interventional, prospective cohort study for determination of prevalence of homologous recombination repair genes mutations (HRRm) in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) – Interim analysis. J Clin Oncol 2022;40(6_suppl):169. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.169
16. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/jco.18.00358
17. Abida W., Armenia J. et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline

- and somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO Precis Oncol 2017;2017:PO.17.00029. DOI: 10.1200/PO.17.00029
18. De Bono J.S., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
19. De Bono J.S., Fizazi K., Saad F. et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Ann Oncol 2019;30(suppl_5):v325–55. DOI: 10.1093/annonc/mdz248

Вклад авторов

О.А. Маилян: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Калпинский: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Решетов, Ю.В. Анжиганова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, М.П. Головащенко: получение данных для анализа;
С.П. Кокин, В.А. Стаканов: обзор публикаций по теме статьи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
М.П. Головащенко / M.P. Golovashchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9976>
С.П. Кокин / S.P. Kokin: <https://orcid.org/0000-0002-9783-7530>
В.А. Стаканов / V.A. Stakanov: <https://orcid.org/0000-0002-8970-2505>
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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 16-19 от 04.12.2019.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 16-19 dated 04.12.2019.

Статья поступила: 25.04.2022. Принята к публикации: 08.09.2022.

Article submitted: 25.04.2022. Accepted for publication: 08.09.2022.

Номограммы для прогнозирования местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения

К.М. Ньюшко^{1,2}, В.М. Перепухов¹, Б.Я. Алексеев^{1,2}

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

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

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко Kirandja@yandex.ru

Введение. При наличии положительного хирургического края после проведенной радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы существует необходимость прогнозирования вероятности развития местного рецидива для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Цель исследования – на основе базы данных пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, разработать номограмму, с помощью которой можно спрогнозировать вероятность местного рецидива у пациентов с наличием положительного хирургического края.

Материалы и методы. По результатам планового патоморфологического исследования после проведенного хирургического лечения 2255 больных клинически значимым локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы было выявлено 364 случая положительного хирургического края. С помощью статистического анализа определены наиболее значимые факторы прогноза. На основе отобранных предоперационных факторов с использованием математической модели построена номограмма, прогнозирующая вероятность развития местного рецидива у пациентов с наличием положительного хирургического края резекции.

Результаты. Построенная номограмма обладает точностью прогноза 93 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,9392; $p < 0,005$), чувствительностью 0,99438, специфичностью 0,94545. Наиболее значимые факторы прогноза: процент положительных биоптатов, степень злокачественности по шкале Глисона (градация по критериям ISUP (Международного общества урологической патологии) по данным планового патоморфологического исследования), наличие и протяженность положительного хирургического края.

Заключение. Полученная математическая модель и построенная на ее основе номограмма с высокой точностью предсказывают вероятность развития местного рецидива и могут использоваться для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Ключевые слова: номограмма, рак предстательной железы, прогнозирование, местный рецидив, положительный хирургический край, математическая модель, адъювантная терапия

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. Номограммы для прогнозирования местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. Онкоурология 2022;18(3):67–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-67-75

Nomograms for predicting local recurrence in prostate cancer patients with a positive resection margin

K.M. Nyushko^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, B. Ya. Alekseev^{1,2}

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

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

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko Kirandja@yandex.ru

Background. Prostate cancer patients with a positive resection margin after radical prostatectomy are at risk of developing local recurrence. This risk should be carefully estimated in order to choose an optimal management strategy.

Aim. To develop a nomogram to predict the risk of local recurrence in patients with a positive resection margin using the data on patients who have undergone surgery.

Materials and methods. Routine pathomorphological examination of surgical specimens from 2255 patients with clinically significant local and locally advanced prostate cancer revealed 364 cases of positive resection margin. Statistical analysis allowed us to identify the most significant prognostic factors. Using selected preoperative factors and a mathematical model, we created a nomogram to predict local recurrence in patients with a positive resection margin.

Results. Our nomogram had an accuracy of 93% (area under the ROC curve (AUC) 0.9392; $p < 0.005$), sensitivity of 0.99438, and specificity of 0.94545. The most significant prognostic factors included proportion of positive biopsy specimens, Gleason score (International Society of Urological Pathology (ISUP) grade estimated at routine pathomorphological examination), and presence and length of positive resection margin.

Conclusion. Our mathematical model and the nomogram based on it are highly accurate for predicting local recurrence and can therefore be used for choosing an optimal management strategy.

Keywords: nomogram, prostate cancer, prognosis, local recurrence, positive resection margin, mathematical model, adjuvant therapy

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya. Nomograms for predicting local recurrence in prostate cancer patients with a positive resection margin. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):67–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-67-75

Введение

Согласно отчету о состоянии онкологической помощи населению России, в 2020 г. было впервые выявлено 33707 случаев рака предстательной железы [1]. Одним из основных методов лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия [2–5], при выполнении которой существует риск того, что опухоль может быть удалена не в полном объеме, в результате чего образуется положительный хирургический край резекции (ПХК). Наличие ПХК может значительно повышать шанс развития местного рецидива заболевания. Создание прогностической номограммы может помочь спрогнозировать местный рецидив, что позволит выбрать дальнейшую тактику лечения.

Цель исследования — на основе базы данных пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, разработать номограмму, с помощью которой можно спрогнозировать вероятность местного рецидива у пациентов с наличием ПХК.

Материалы и методы

В исследование были включены 2255 больных клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы, которым выполнено хирургическое лечение (позадилонная радикальная простатэктомия) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии.

Характеристика больных. Возраст пациентов на момент проведения радикальной простатэктомии составил 41–79 лет, средний возраст — $63,1 \pm 6,2$ года, медиана возраста — 63 года. Инициальный (стартовый) уровень простатического специфического антигена (ПСА)

до лечения составил 0,14–113,0 нг/мл, средний уровень ПСА — $15,4 \pm 13,5$ нг/мл, медиана уровня ПСА — 10,9 нг/мл. По данным планового патоморфологического исследования послеоперационного материала у всех больных верифицирована ацинарная аденокарцинома. Распределение больных на группы по шкале Глисона: ≤ 6 баллов — у 1242 (55,1 %) пациентов, 7 (3 + 4) баллов — у 455 (20,2 %), 7 (4 + 3) — у 278 (12,3 %), 8–10 — у 280 (12,4 %). Распределение больных по клинической стадии представлено в табл. 1.

В среднем процент положительных биоптатов составил $47,8 \pm 30,4$ (0,17–100) %, медиана — 41,7 %. Индекс массы тела — $27,8 \pm 5,0$ (17,5–43,1) кг/м², медиана — 27,4 кг/м². В соответствии с классификацией Европейской ассоциации урологов рак предстательной железы низкого риска диагностирован у 306 (14,5 %) больных, промежуточного — у 463 (20,5 %), высокого — у 1486 (65,9 %). В зависимости от градации по критериям ISUP (Международного общества урологической патологии)

Таблица 1. Распределение больных по клинической стадии ($n = 2255$)

Table 1. Distribution of patients by clinical stage of prostate cancer ($n = 2255$)

Стадия рака предстательной железы Stage of prostate cancer	<i>n</i>	%
Локализованный: Local:		
T1a–T2aN0M0	527	23,4
T2bN0M0	319	14,1
T2cN0M0	883	39,2
Местно-распространенный: Locally advanced:		
T3aN0M0	316	14,0
T3bN0M0	210	9,3

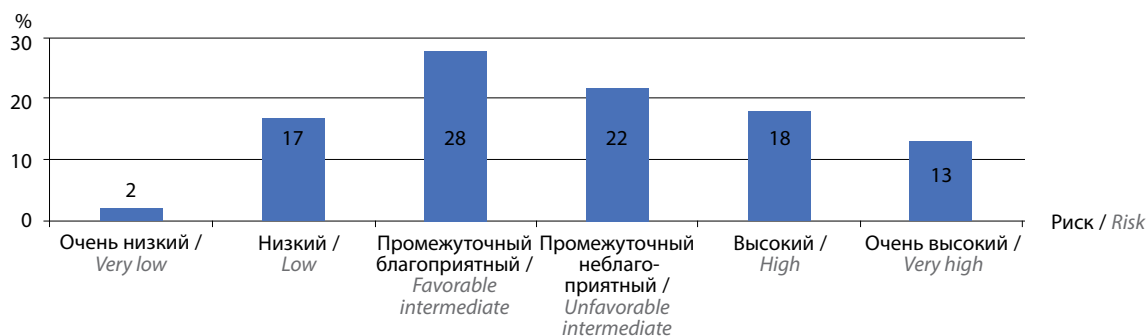


Рис. 1. Распределение больных по группам риска в соответствии с классификацией NCCN (Национальной сети по борьбе с раком)
Fig. 1. Patient risk stratification (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk stratification system)

больные распределились следующим образом: 1-я градуирующая группа верифицирована у 1242 (55,1 %) больных, 2-я — у 455 (20,2 %), 3-я — у 278 (12,3 %), 4-я — у 167 (7,4 %), 5-я — у 113 (5 %). Распределение больных по группам риска в соответствии с классификацией NCCN (Национальной сети по борьбе с раком) представлено на рис. 1.

Статистический анализ. Параметры прогностических факторов выражали в виде минимальных и максимальных значений признака, описывали средние значения и стандартное отклонение среднего, при распределении признака, который отличался от нормального, использовали медиану. Для статистически достоверных различий определен уровень значимости $p < 0,05$. Для независимых переменных проводили однофакторный регрессионный анализ отдельно для каждого предиктора для выявления его влияния на каждый из вариантов исхода. При сравнении независимых групп использовали непараметрические методы: U-метод Манна–Уитни (для 2 групп) и ANOVA Краскела–Уоллиса для количественных признаков, χ^2 -критерий Пирсона, а также таблицы 2×2 для качественных признаков. С помощью корреляционного анализа по Спирмену или таблиц сопряженности (χ^2 -критерий Пирсона, точный критерий Фишера) оценивали взаимосвязь 2 признаков. Метод Каплана–Майера использовали для оценки выживаемости, влияние различных признаков на выживаемость определяли с помощью регрессионного анализа Кокса.

Программное обеспечение. Для работы со статистическими данными использовали различные программные обеспечения. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Отношение шансов (odds ratio) взаимосвязи между предикторами и вариантами исхода рассчитывали в программной среде Python с помощью пакета sklearn [6], данный пакет позволяет построить модель логистической регрессии и подобрать коэффициенты, наилучшим образом описывающие используемые данные. Отношение рисков (hazard ratio) рассчитывали с помощью пакета lifelines [7] и модуля CoxPHFitter. В статистической программной

среде R созданы модели логистической регрессии с использованием пакетов Survival, MASS, car, ggplot2 [8–12], проведен дисперсионный анализ, далее с помощью пакета RMS [13] построены прогностическая номограмма и ROC-кривая.

Результаты

Результаты планового патоморфологического исследования послеоперационного материала

Среди 2255 больных, которым была выполнена радикальная простатэктомия, по данным планового патоморфологического исследования локализованный рак предстательной железы (pT2) выявлен в 1162 (51,5 %) случаях, местно-распространенный рак (pT3a–T4) — в 1093 (48,5 %). По данным предоперационного обследования клинически местно-распространенный процесс диагностирован только у 23,3 % больных, клиническая стадия занижена у 25,2 % пациентов. Экстракапсулярная экстензия выявлена в 490 (21,7 %) случаях, инвазия в семенные пузырьки — в 565 (25,1 %). У 96 (18,3 %) из 526 пациентов с местно-распространенным процессом по данным клинического обследования верифицирован локализованный процесс. Завышение клинической стадии выявлено в 18,3 % случаев, сумма баллов по шкале Глисона увеличилась по сравнению с предоперационными данными у 535 (43,1 %) пациентов.

По данным планового патоморфологического исследования ПХК выявлен у 364 (16 %) больных. Средняя протяженность ПХК составила 3,8 (0,01–20) мм, медиана — 2 мм.

Отдаленные онкологические результаты

Медиана периода наблюдения за пациентами в общей группе составила 60 (3–205) мес. Средняя длительность наблюдения — 63 ± 43 мес. Данные о выживаемости и уровне ПСА после радикальной простатэктомии за этот период времени были доступны у 1581 (70,1 %) больного. Биохимический рецидив (повышение уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл в 3 последовательных измерениях) выявлен у 502 (31,8 %) больных. Пятилетняя

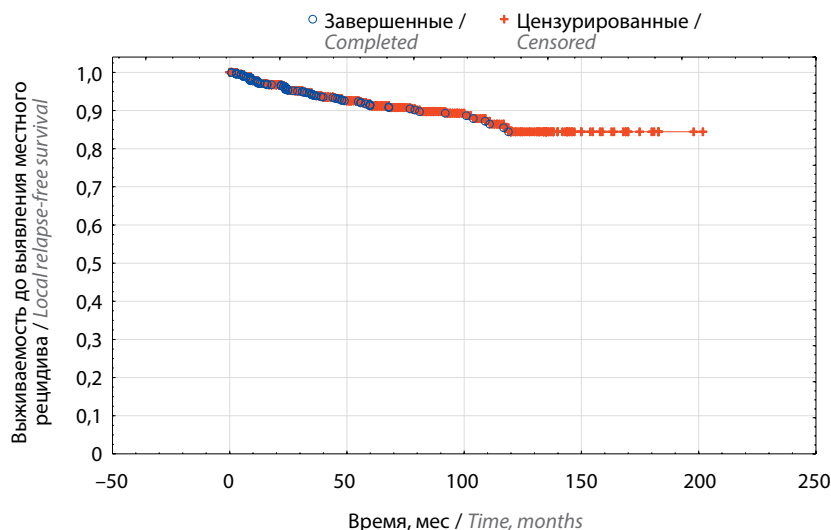


Рис. 2. Выживаемость больных без местного рецидива в общей когорте
 Fig. 2. Local relapse-free survival in the general cohort

ПСА-безрецидивная выживаемость составила $64,3 \pm 1,5$ %, 10-летняя — $45,9 \pm 2,4$ %. Медиана ПСА-безрецидивной выживаемости — 8,3 года. За указанный период наблюдения умерли 158 (10 %) больных, из них в 61 (3,9 %) случае смерть связана с прогрессированием основного заболевания. Пятилетняя общая выживаемость больных составила $94,6 \pm 0,8$ %, 10-летняя — $79,1 \pm 2,7$ %. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость составила $98,1 \pm 0,5$ %, 10-летняя — $92,4 \pm 1,7$ %.

За период наблюдения 60 мес у 128 (8,1 %) пациентов верифицирован местный рецидив. Генерализация заболевания и появление отдаленных метастазов по данным радиологического обследования отмечены у 107 (6,8 %) больных.

В общей группе больных выживаемость до выявления местного рецидива за 5 лет составила $91,5 \pm 0,9$ %, за 10 лет — $84,4 \pm 2,2$ %, медиана не достигнута (рис. 2). Большинство случаев развития местного рецидива (78,9 %) отмечено в течение первых 5 лет наблюдения после проведенной операции.

Факторы прогноза

Факторами прогноза, которые наиболее значимо влияли на вероятность развития местного рецидива по результатам многофакторного анализа, стали процент позитивных биоптатов (абсолютное значение), ПХК резекции и степень злокачественности по шкале Глисона по данным планового патоморфологического исследования.

Процент позитивных биоптатов достоверно коррелировал с вероятностью развития местного рецидива (в 1,56 раза выше у пациентов с >50 % позитивных биоптатов). Так, в группе больных с гистологически подтвержденным местным рецидивом и ≤50 %

позитивных биоптатов 5-летняя выживаемость без выявленного местного рецидива составила $94,5 \pm 1,0$ %, 10-летняя — $88,4 \pm 2,8$ % (медиана не достигнута); в группе больных с >50 % позитивных биоптатов — $87,4 \pm 2,2$ и $80,9 \pm 4,3$ % (медиана также не достигнута) соответственно ($p = 0,0009$).

Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования также оказывала статистически значимое влияние как на риск развития местного рецидива, так и на сроки его выявления. По данным многофакторного регрессионного анализа послеоперационная градация по шкале Глисона достоверно коррелировала с частотой верификации местного рецидива. В табл. 2 представлена частота выявления местного рецидива в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования. Таким образом, по данным многофакторного регрессионного анализа вероятность выявления местного рецидива достоверно увеличивалась в 2,21 раза у больных с наличием низкодифференцированного паттерна опухоли.

Время до появления и верификации местного рецидива также существенно различалось в группах больных, стратифицированных в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования (рис. 3). Так, в группе больных с суммой баллов по шкале Глисона 6 выживаемость без признаков местного рецидива в течение 5 лет составила $96,6 \pm 0,9$ %, в течение 10 лет — также $96,6 \pm 0,9$ %. Таким образом, при длительных сроках наблюдения местный рецидив в группе пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 наблюдался крайне редко. В группе пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) данные показатели составили

Таблица 2. Частота выявления подтвержденного результатами биопсии местного рецидива в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования

Table 2. Local recurrence rate (biopsy confirmed) depending on Gleason score estimated at routine morphological examination

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Число больных без местного рецидива, <i>n</i> (%) Patients without local recurrence, <i>n</i> (%)	Число больных с верифицированным местным рецидивом, <i>n</i> (%) Patients with verified local recurrence, <i>n</i> (%)	<i>p</i> (χ^2)
6 (3 + 3)	504 (22,4)	17 (3,4)	0,6
7 (3 + 4)	612 (27,1)	22 (3,6)	
7 (4 + 3)	456 (20,2)	36 (7,9)	0,002*
8–10	245 (10,9)	51 (20,8)	<0,00001*
Не определена Not assessed	438 (19,4)	2 (0,5)	—
<i>Всего</i> <i>Total</i>	2255 (100)	128 (100)	—

*При сравнении с группой больных с дифференцировкой по шкале Глисона 6.

*Compared to patients with Gleason score 6.

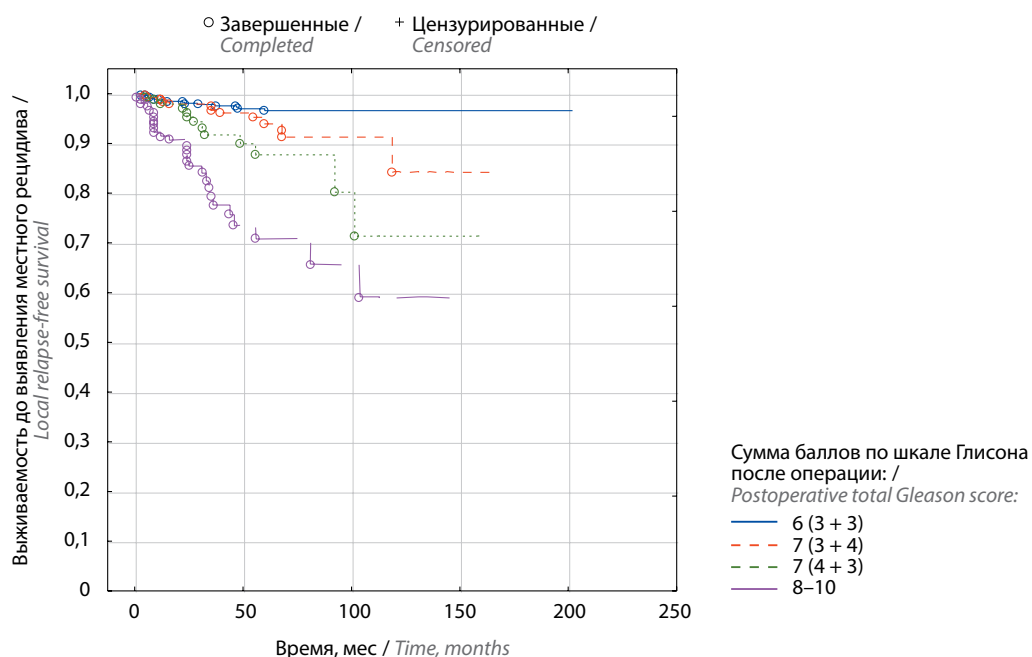


Рис. 3. Выживаемость до выявления местного рецидива в группах больных, стратифицированных в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам планового морфологического исследования

Fig. 3. Local relapse-free survival in patients stratified by Gleason score estimated at routine morphological examination

94,1 ± 1,9 и 84,3 ± 7,1 % соответственно. В группах пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 6 и 7 (3 + 4) различия показателей выживаемости до выявления местного рецидива статистически недостоверны ($p = 0,12$). В группе больных с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) выживаемость без местного рецидива за 5 и 10 лет составила 87,6 ± 3,9 и 71,4 ± 10,9 % соответственно ($p < 0,00001$). В группе больных с дифференцировкой

опухоли по шкале Глисона 8–10 данные показатели составили только 70,7 ± 5,5 и 59,2 ± 8,9 % соответственно ($p < 0,00001$) (см. рис. 3).

Наличие ПХК также было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском выявления местного рецидива. Так, в группе больных с наличием ПХК при последующем наблюдении местный рецидив верифицирован в 76 (59,4 %) случаях, в то время

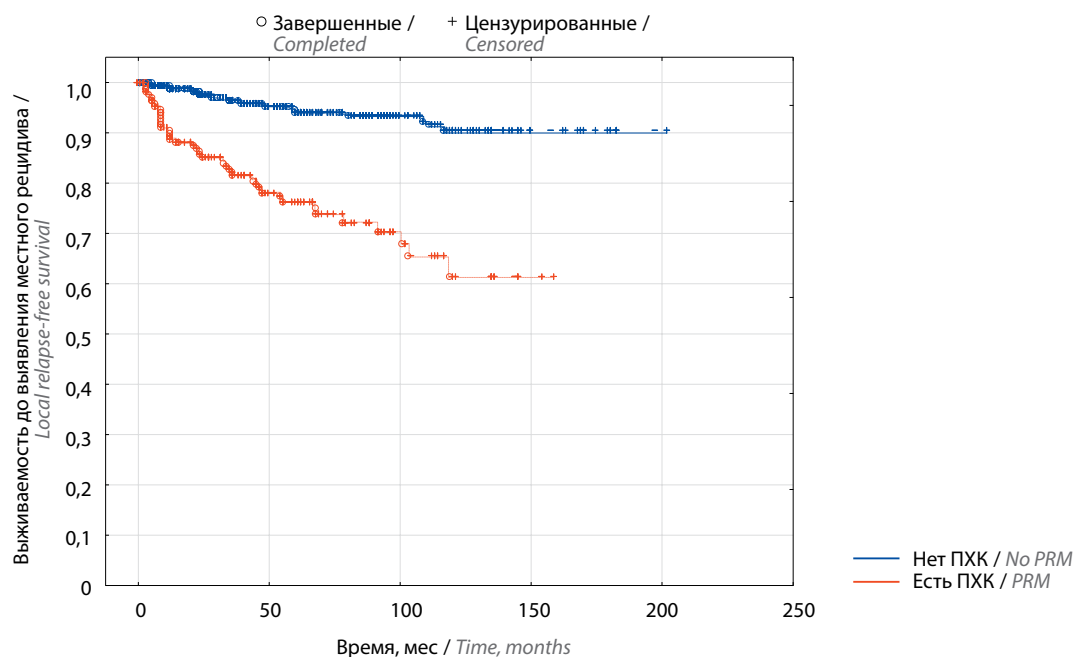


Рис. 4. Выживаемость до выявления местного рецидива в группах больных, стратифицированных с учетом наличия положительного хирургического края (ПХК)
Fig. 4. Local relapse-free survival in patients stratified by the presence of positive resection margin (PRM)

как в группе пациентов с отсутствием ПХК — только в 52 (40,6 %) ($p = 0,003$; χ^2). Выживаемость больных до развития местного рецидива также статистически значимо различалась в группах больных с наличием и отсутствием ПХК по результатам планового морфологического исследования (рис. 4).

Таким образом, в группе больных без ПХК 5-летняя выживаемость без признаков местного рецидива составила $94,5 \pm 0,8$ %, 10-летняя — $89,9 \pm 2,1$ %. В группе больных с наличием ПХК данные показатели составили $76,1 \pm 3,4$ и $60,9 \pm 6,3$ % соответственно ($p < 0,00001$).

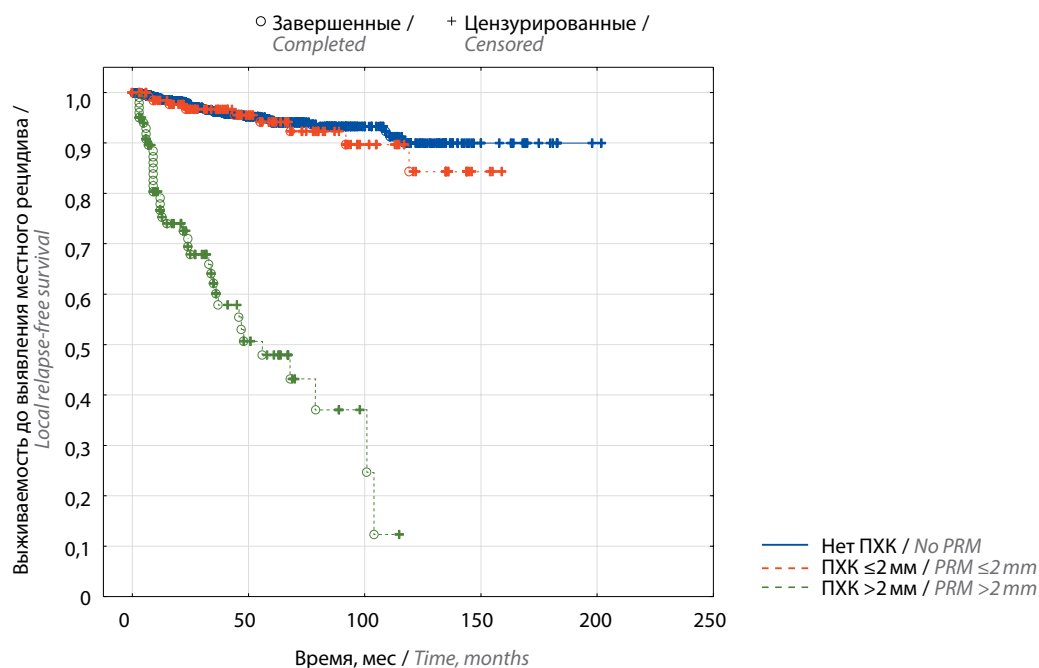


Рис. 5. Выживаемость до выявления местного рецидива в подгруппах больных, стратифицированных в зависимости от протяженности положительного хирургического края (ПХК)
Fig. 5. Local relapse-free survival in patients stratified by the length of positive resection margin (PRM)

Для более детального анализа группы больных с наличием ПХК с учетом рисков выявления подтвержденного местного рецидива мы дополнительно стратифицировали данную когорту на подгруппы в зависимости от протяженности ПХК. В 1-ю подгруппу включены пациенты с протяженностью ПХК ≤ 2 мм, во 2-ю — больные с протяженностью ПХК > 2 мм. Сравнение времени до развития местного рецидива в данных 2 подгруппах проведено с контрольной группой пациентов с отсутствием ПХК. Время до развития местного рецидива в когортах больных, стратифицированных с учетом наличия ПХК и его протяженности, представлено на рис. 5.

На рис. 5 видно, что непротяженный ПХК (≤ 2 мм) статистически значимо не был ассоциирован с увеличением риска выявления местного рецидива и сроков до его обнаружения по сравнению с группой пациентов с отсутствием ПХК. Так, 5-летняя выживаемость без верифицированного местного рецидива в группе больных с отсутствием ПХК составила $94,5 \pm 0,8 \%$, 10-летняя — $89,9 \pm 2,1 \%$; в подгруппе больных с непротяженным ПХК (≤ 2 мм) — $94,1 \pm 2,4$ и $84,3 \pm 6,3 \%$ соответственно ($p = 0,7$). Медиана выживаемости без признаков местного рецидива в данных группах больных не достигнута. В то же время наличие протяженного ПХК (> 2 мм) по результатам планового морфологического исследования достоверно приводило к увеличению количества случаев выявленного

местного рецидива и сокращению сроков до его возникновения. Так, в подгруппе больных с ПХК > 2 мм за 5 лет без местного рецидива живы $47,9 \pm 6,8 \%$ пациентов, за 10 лет — только $12,3 \pm 10,5 \%$ ($p < 0,00001$). Медиана выживаемости без признаков местного рецидива в данной подгруппе больных составила только 46,2 мес, у большинства пациентов местный рецидив реализовался в течение первых 2 лет от момента проведенной операции.

Таким образом, при наличии ПХК вероятность местного рецидива возрастала в 5,25 раза, а большая протяженность ПХК (длина > 2 мм) ассоциировалась с увеличением риска развития местного рецидива в 3,73 раза.

Номограмма для прогнозирования вероятности развития местного рецидива при положительном хирургическом крае резекции

Протяженность ПХК по данным многофакторного анализа наиболее значимо ассоциировалась с вероятностью развития местного рецидива.

Точность математической модели, построенной на основе пред- и послеоперационных факторов прогноза, составляет около 93 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,9392; $p < 0,005$), чувствительность — 0,99438, специфичность — 0,94545 (рис. 6, 7). Значения факторов прогноза для математической формулы приведены в табл. 3.

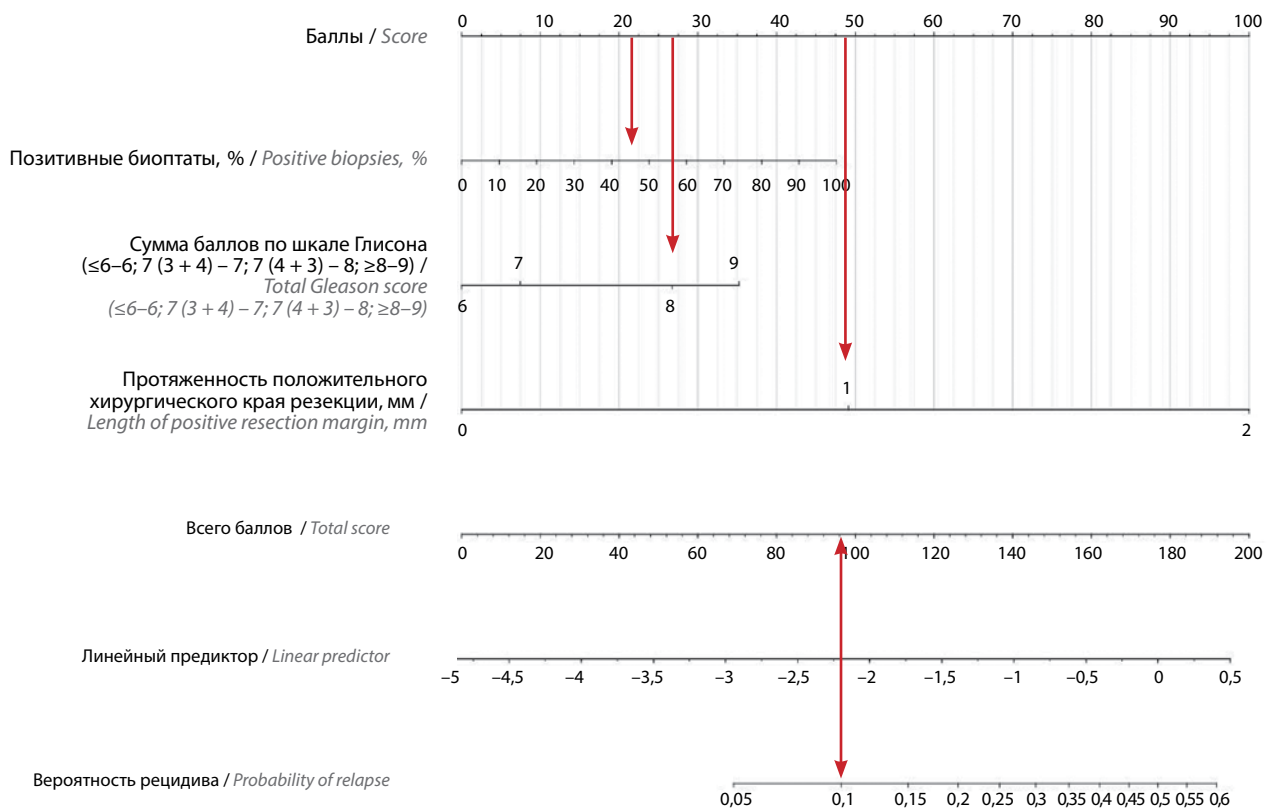


Рис. 6. Номограмма прогнозирования вероятности местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции
Fig. 6. Nomogram for predicting local recurrence in case of positive resection margin

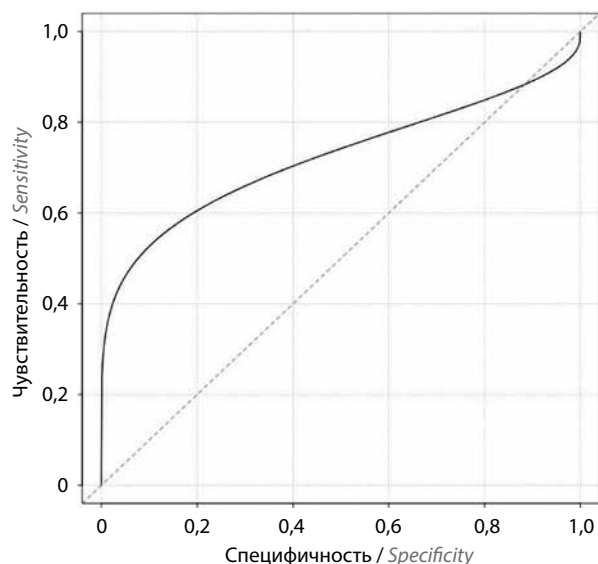


Рис. 7. Площадь под ROC-кривой для номограммы прогнозирования вероятности местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции
Fig. 7. Area under the ROC curve for the nomogram predicting local recurrence in case of positive resection margin

Уравнение гиперплоскости для номограммы:

$$Y = -4,8299 + 0,0130 \times X1 + X2 + X3.$$

Вероятность развития местного рецидива рассчитывается по формуле:

$$\exp(Y)/(1 + \exp(Y)),$$

где Y — линейный предиктор на номограмме. Полученное значение от 0 до 1 соответствует вероятности развития рецидива от 0 до 100 %.

Для того чтобы рассчитать вероятность развития местного рецидива по номограмме, необходимо суммировать баллы для каждого фактора прогноза, провести прямую вертикальную линию от суммы баллов к вероятности события, где значение 1 соответствует 93 %.

Клинический пример. У пациента по данным биопсии выявлено 45 % позитивных биоптатов, 7 (4 + 3) баллов по шкале Глисона по результатам планового патоморфологического исследования, протяженность положительного хирургического края 2 мм. В сумме получается около 97 баллов, что соответствует примерно 10 % вероятности развития местного рецидива с точностью прогноза 93 %.

Таблица 3. Значения параметров для номограммы прогнозирования вероятности местного рецидива при наличии положительного хирургического края резекции

Table 3. Nomogram parameters for predicting local recurrence in case of positive resection margin

Значение Value	Параметр Parameter
X1	0—100 Процент позитивных биоптатов Proportion of positive biopsy samples
X2	0 Сумма баллов по шкале Глисона 6 Total Gleason Score 6
	0,2027 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) Total Gleason Score 7 (3 + 4)
	0,7299 Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Total Gleason Score 7 (4 + 3)
	0,9611 Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Total Gleason Score ≥ 8
X3	0 Отсутствие положительного хирургического края No positive resection margin
	1,3417 Длина положительного хирургического края ≤ 2 мм Length of positive resection margin ≤ 2 mm
	2,7297 Длина положительного хирургического края > 2 мм Length of positive resection margin > 2 mm

Заключение

Таким образом, протяженный ПХК > 2 мм ассоциирован с высоким риском возникновения местного рецидива. Пациенты с наличием данного неблагоприятного прогностического фактора нуждаются в проведении дополнительных методов терапии, в частности дистанционной лучевой терапии на ложе предстательной железы, для снижения вероятности развития рецидива. Кроме этого, по результатам нашего исследования, от назначения адъювантной дистанционной лучевой терапии на ложе предстательной железы после проведенного хирургического лечения могут иметь потенциальную пользу больные с наличием агрессивных опухолей с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) и выше, а также с наличием экстракапсулярной экстензии опухоли за пределы капсулы предстательной железы. Номограмма прогнозирования вероятности местного рецидива у пациентов с наличием ПХК резекции имеет высокую точность прогноза и может быть использована для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Электронная версия номограмм «Номограммы Ньюшко. Рак простаты»® доступна в AppStore® и PlayMarket® для бесплатной загрузки и установки на мобильное устройство и может функционировать на планшетах или смартфонах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer – 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379(24):2319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801
3. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
4. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
5. Hegarty J., Beirne P.V., Walsh E. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub2
6. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V. Scikit-learn: machine learning in python. *JMLR* 2011;12:2825–30.
7. CamDavidsonPilon/lifelines: v0.21.0. (2019) Available at: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.2638135>
8. Therneau T.M., Lumley T., Atkinson E., Crowson C. A package for survival analysis in R. R package version 3.2-11. (2021). Available at: <https://CRAN.Rproject.org/package=survival>.
9. Therneau T.M., Grambsch P.M. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer, 2000.
10. Venables W.N., Ripley B.D. Modern applied statistics with S. 4th edn. New York: Springer, 2002. Available at: <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>.
11. Fox J., Weisberg S. An R companion to applied regression. 3rd edn. Sage Publications, 2019. Available at: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>.
12. Wickham H. ggplot2: elegant graphics for data analysis. New York: Springer, 2016. Available at: <https://ggplot2.tidyverse.org>.
13. Zhang Z., Kattan M.W. Drawing nomograms with R: applications to categorical outcome and survival data. *Ann Transl Med* 2017;5(10):211. DOI: 10.21037/atm.2017.04.01

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

K.M. Nyushko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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 радиологии» Минздрава России. Протокол № 26 от 17.10.2018.

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 National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 26 dated 17.10.2018.

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

Статья поступила: 27.02.2022. Принята к публикации: 22.03.2022.

Article submitted: 27.02.2022. Accepted for publication: 22.03.2022.

Плотность простатического специфического антигена как прогностический фактор безрецидивной выживаемости у больных локализованным раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение

А.Ю. Кнеев¹, М.И. Школьник¹, О.А. Богомолов¹, Н.Д. Вердиев², Г.М. Жаринов¹

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А

Контакты: Алексей Юрьевич Кнеев alexmedspb@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Комбинированная гормонолучевая терапия относится к основным методам радикального лечения рака предстательной железы. У 30 % мужчин возникает прогрессирование заболевания в течение 10 лет после радикального лечения.

Цель исследования – определение значимости плотности простатического специфического антигена (ПСА) в качестве предиктора безрецидивной выживаемости после перенесенного комбинированного гормонолучевого лечения у больных локализованным раком предстательной железы.

Материалы и методы. В целях оценки клинической и прогностической значимости параметра плотности ПСА проведено ретроспективное исследование результатов лечения 272 пациентов, перенесших комбинированную гормонолучевую терапию в период с января 1996 г. по декабрь 2016 г.

Результаты. Установлено прогностическое значение плотности ПСА у больных локализованным раком предстательной железы, получивших комбинированное гормонолучевое лечение. С помощью ROC-анализа определено пороговое значение показателя плотности ПСА – 0,376 нг/мл/см³, превышение которого связано со статистически значимым снижением уровня безрецидивной выживаемости. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,711 (95 % доверительный интервал 0,653–0,764; $p < 0,0001$). Риск возникновения рецидива возрастал по мере увеличения показателя плотности ПСА.

Заключение. Плотность ПСА, обладая высокими показателями клинической и прогностической значимости, представляет собой надежный инструмент оценки риска возникновения рецидива рака предстательной железы у пациентов, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение.

Ключевые слова: рак предстательной железы, комбинированная гормонолучевая терапия, безрецидивная выживаемость, плотность простатического специфического антигена

Для цитирования: Кнеев А.Ю., Школьник М.И., Богомолов О.А. и др. Плотность простатического специфического антигена как прогностический фактор безрецидивной выживаемости у больных локализованным раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение. Онкоурология 2022;18(3):76–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-76-84

Prostate-specific antigen density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy of localized prostate cancer

A.Yu. Kneev¹, M.I. Shkol'nik¹, O.A. Bogomolov¹, N.D. Verdiev², G.M. Zharinov¹

¹A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondrat'evskiy Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia

Contacts: Alexey Yurievich Kneev alexmedspb@gmail.com

Background. Prostate cancer is amongst one of the most prevalent cancers in men worldwide. Combined hormonal-radiation therapy has become a standard of care for localized prostate cancer definitive treatment. As many as 30 % of men are at risk for disease progression within 10 years following radical treatment.

Aim. To assess the significance of prostate-specific antigen (PSA) density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy in patients with localized prostate cancer.

Materials and methods. We conducted a retrospective study of 272 patients with clinically localized prostate cancer treatment results who received combined hormonal-radiation therapy between January 1996 and December 2016.

Results. On the basis of our study, we confirmed high prognostic value of PSA density among patients with localized prostate cancer who received combined hormonal-radiation treatment. We utilized ROC-analysis in order to determine the threshold value of the PSA density index – 0.376 ng/ml/cm³, exceeding of which was associated with statistically significant reduction in the recurrence-free survival rate. The area under the curve was 0.711 (95 % confidence interval 0.653–0.764; $p < 0.0001$). The risk of recurrence increased with rising of PSA density.

Conclusion. PSA density has proven to be a reliable tool for assessing the risk of prostate cancer recurrence among patients with localized prostate cancer who have undergone combined hormonal-radiation therapy.

Keywords: prostate cancer, combined hormonal-radiation therapy, recurrence-free survival, prostate-specific antigen density

For citation: Kneev A.Yu., Shkol'nik M.I., Bogomolov O.A. et al. Prostate-specific antigen density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy of localized prostate cancer. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2022;18(3):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-76-84

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 1,6 млн случаев РПЖ, 366 тыс. мужчин погибают от данной патологии [1]. Упомянутое обстоятельство обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования и оптимизации подходов к диагностике и лечению РПЖ.

Диагноз, как правило, строится на совокупности клинических и морфологических данных, таких как результаты пальцевого ректального исследования, гистологического исследования микропрепаратов, полученных в ходе мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ), сывороточная концентрация простатического специфического антигена (ПСА), а также по данным, полученным при компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии органов малого таза [2]. В некоторых случаях первичная оценка распространенности опухолевого процесса может быть дополнена методами радионуклидной диагностики. Сочетание указанных критериев с незначительными отличиями лежит в основе большинства алгоритмов стратификации пациентов с РПЖ по группам риска прогрессирования [3–5].

К основным вариантам лечения локализованного РПЖ относят радикальную простатэктомию и дистанционную лучевую терапию (ДЛТ)/комбинированную гормонолучевую терапию. Несмотря на высокую эффективность указанных подходов к терапии, приблизительно 30 % мужчин сталкиваются с рецидивом заболевания в течение 10 лет после радикального лечения [6–8].

Столь высокая частота наступления рецидивов отчасти может быть обусловлена недостатками существующих алгоритмов стратификации пациентов с РПЖ по группам риска прогрессирования. Несмотря на то что совокупность клинико-патологических параметров, применяемых на практике, как правило, обеспечивает приемлемую стратификацию риска, она не всегда отвечает требованиям современной медицины. Например, нередко у пациентов, изначально отнесенных к группе низкого риска, по результатам радикальной простатэктомии выявляются так называемые морфологические факторы риска прогрессирования (ухудшение клинической стадии, снижение гистологической дифференцировки опухоли, а также вовлечение регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс), что может отрицательно влиять на прогноз заболевания [9].

Внедрение в современную клиническую практику новых маркеров прогрессирования РПЖ потенциально может положительно повлиять на выбор наиболее оптимальных подходов к лечению и оценке риска наступления рецидива.

Плотность ПСА (пПСА) играет важную роль в определении показаний к выполнению биопсии ПЖ [10]. Однако значение данного фактора в оценке риска наступления рецидива у пациентов, перенесших комбинированную гормонолучевую терапию по поводу локализованного РПЖ, до сих пор однозначно не установлено в связи с ограниченным числом исследований, направленных на изучение данного вопроса.

Цель исследования — определение значимости параметра пПСА в качестве предиктора безрецидивной

выживаемости (БРВ) после комбинированного гормонолучевого лечения у больных локализованным РПЖ.

Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование результатов лечения более 5500 пациентов, перенесших комбинированную гормонолучевую терапию в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова в период с января 1996 г. по декабрь 2016 г. В исследование вошли пациенты с локализованным РПЖ (сT1–2N0M0), которые находились под динамическим наблюдением и в отношении которых имела вся необходимая информация. Объем выборки составил 272 пациента.

Диагноз устанавливался на основании результатов пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования ПЖ либо магнитно-резонансной томографии органов малого таза, а также гистологического исследования микропрепаратов, полученных в ходе биопсии ПЖ. Для оценки наличия отдаленных метастазов пациентам выполнялись рентгенография легких, остеосцинтиграфия. За наступление рецидива РПЖ принималось повышение уровня сывороточного ПСА более 2 нг/мл от надира.

Плотность ПСА рассчитывалась как отношение исходной концентрации сывороточного ПСА (нг/мл) к объему ПЖ (см³).

Всем пациентам проводилась комбинированная гормонолучевая терапия. Медиана суммарной очаговой дозы на область органа-мишени (ПЖ и семенные пузырьки) составила 73,0 (межквартильный размах (IQR) 71,0–75,0) Гр. Гормональная терапия проводилась агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и/или антиандрогенными препаратами. Части пациентов в целях достижения кастрационного уровня тестостерона была выполнена двусторонняя орхиэктомия.

Статистический анализ проводили с применением пакета программ статистической обработки данных MedCalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400, Бельгия). Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение (М) и стандартное отклонение (s), для характеристики порядковых и интервальных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, — медиану (Me) и IQR (1-й и 3-й квартили). Для оценки нормальности распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки различий между группами, не подчинявшихся нормальному распределению, — U-критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона и точный критерий Фишера. В целях определения порогового значения пПСА, делящего выборку на группы, значимо различающиеся по показателям

выживаемости, применяли метод ROC-анализа. Безрецидивную выживаемость оценивали с помощью построения таблиц дожития методом Каплана–Мейера, сравнение проводили с использованием критерия *log-rank*. При оценке влияния совокупности факторов на выживаемость применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

На начальном этапе проведена сравнительная оценка групп в зависимости от факта наступления рецидива после комбинированной гормонолучевой терапии. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. В связи с тем что за время наблюдения число больных с рецидивом РПЖ не превысило 50 %, медиана наблюдения не достигнута. Среднее время наблюдения составило 256,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) 244,58–268,27) мес. За время наблюдения рецидив РПЖ зафиксирован у 52 (19,12 %) пациентов. Группы статистически достоверно различались по возрасту, времени наблюдения, показателям исходной концентрации сывороточного ПСА, времени удвоения ПСА и пПСА. Сумма баллов по шкале Глисона была определена у 200 пациентов. Низкодифференцированные опухоли достоверно чаще выявлялись у больных с рецидивом РПЖ, высокодифференцированные опухоли — у больных без рецидива.

Далее с помощью ROC-анализа установлено пороговое значение признака, превышение которого было связано со статистически достоверным снижением показателей БРВ. Для этого использовали метод ROC-анализа (рис. 1, табл. 2).

Согласно полученным данным, оптимальное значение признака, при котором показатель пПСА соответствует 0,376 нг/мл/см³, находилось на уровне чувствительности и специфичности 65,38 и 72,27 % соответственно.

В дальнейшем мы использовали данное значение признака для разделения больных на группы низкой и высокой пПСА (табл. 3).

Из результатов сравнительного анализа следует, что у больных группы низкой пПСА достоверно чаще выявлялся высокодифференцированный РПЖ. Исходная концентрация сывороточного ПСА была достоверно ниже в группе низкой пПСА. Также мы продемонстрировали, что с увеличением показателя пПСА время удвоения ПСА сокращалось.

Проведено сравнение показателей БРВ в группах низкой и высокой пПСА. Результаты представлены на рис. 2.

В связи с тем что за период наблюдения кумулятивная доля больных с рецидивом не превысила 50 %, медиана БРВ не достигнута. Средняя БРВ в группе низкой пПСА составила 264,86 (95 % ДИ 255,33–274,39) мес, в группе высокой пПСА — 234,43 (95 % ДИ 217,06–251,80) мес. В группах низкой и высокой пПСА

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с учетом показателей безрецидивной выживаемости

Table 1. Patient characteristics in relation to recurrence-free survival

Показатель Parameter	Пациенты с рецидивом (n = 52) Patients with recurrence (n = 52)	Пациенты без рецидива (n = 220) Patients without recurrence (n = 220)	p
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	63,62 (58,75–68,54)	67,79 (62,29–72,12)	<0,05 ¹
Медиана времени наблюдения (IQR), мес Median follow-up (IQR), months	51,02 (22,31–79,28)	171,53 (147,17–226,27)	0,0001 ¹
Медиана концентрации ПСА (IQR), нг/мл Median PSA concentration (IQR), ng/ml	21,85 (16,00–36,40)	15,69 (9,73–26,00)	0,0005 ¹
Медиана плотности ПСА (IQR), нг/мл/см ³ Median PSA density (IQR), ng/ml/cm ³	0,74 (0,42–1,48)	0,41 (0,22–0,72)	0,0001 ¹
Медиана времени удвоения ПСА (IQR), мес Median PSA doubling time (IQR), months	10,35 (3,15–38,33)	36,66 (12,70–48,10)	0,01 ¹
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):			0,0012 ²
<7	7 (13,46)	93 (42,27)	0,00005 ³
7	15 (28,84)	53 (24,09)	>0,05 ⁴
>7	13 (25,0)	19 (8,63)	0,001 ⁴
неизвестно unknown	17 (32,69)	55 (25,0)	>0,05 ⁴
Локальное облучение, медиана суммарной очаговой дозы (IQR), Гр Local irradiation, median total dose (IQR), Gy	72,00 (72,00–74,00)	73,00 (71,00–73,00)	>0,05 ¹

¹U-критерий Манна–Уитни.

²Тест Кокрана–Армитиджа для тренда.

³Точный критерий Фишера.

⁴Критерий χ^2 Пирсона.

Примечание. IQR – межквартильный размах; ПСА – простатический специфический антиген.

¹Mann–Whitney U test.

²Cochran–Armitage test for trend.

³Fisher's exact test.

⁴Pearson's χ^2 test.

Note. IQR – interquartile range; PSA – prostate specific antigen.

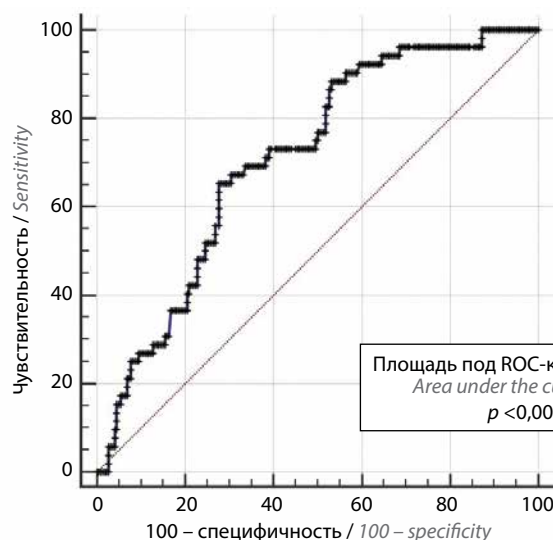


Рис. 1. ROC-кривая плотности простатического специфического антигена

Fig. 1. ROC-curve of prostate-specific antigen density

Таблица 2. Характеристика ROC-кривой

Table 2. ROC-curve characteristics

Площадь под ROC-кривой Area under the curve	Стандартная ошибка Standard error	<i>p</i>	Оптимальный критерий Optimal criteria	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
0,711	0,0364	<0,0001	0,376	0,246–0,462

Таблица 3. Характеристика пациентов и опухолевого процесса с учетом плотности ПСА

Table 3. Patient and tumor process parameters according to PSA density

Показатель Parameter	Высокая плотность ПСА (<i>n</i> = 165) High PSA density (<i>n</i> = 165)	Низкая плотность ПСА (<i>n</i> = 107) Low PSA density (<i>n</i> = 107)	<i>p</i>
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	66,75 (60,92–70,77)	68,50 (62,75–72,43)	<0,05 ¹
Медиана времени наблюдения (IQR), мес Median follow-up (IQR), months	160,30 (107,30–227,03)	161,33 (140,20–183,70)	>0,05 ¹
Медиана концентрации ПСА (IQR), нг/мл Median PSA concentration (IQR), ng/ml	23,85 (16,15–33,50)	10,00 (6,82–13,92)	<0,0001 ¹
Медиана времени удвоения ПСА (IQR), мес Median PSA doubling time (IQR), months	23,53 (8,37–40,00)	40,00 (24,96–65,84)	<0,001 ¹
Сумма баллов по шкале Глисона, <i>n</i> (%): Gleason score, <i>n</i> (%):			<0,0001 ²
<7	35 (21,21)	65 (60,74)	<0,0001 ³
7	51 (30,9)	17 (15,88)	0,005 ³
>7	23 (13,93)	9 (8,41)	>0,05 ⁴
неизвестно unknown	56 (33,93)	16 (14,95)	0,0005 ³
Локальное облучение, медиана суммарной очаговой дозы (IQR), Гр Local irradiation, median total dose (IQR), Gy	73,00 (71,00–73,00)	73,00 (71,00–75,00)	>0,05 ¹

¹U-критерий Манна–Уитни.

²Тест Кокрана–Армитиджа для тренда.

³Критерий χ^2 Пирсона.

⁴Точный критерий Фишера.

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; IQR – межквартильный размах.

¹Mann–Whitney U test.

²Cochran–Armitage test for trend.

³Pearson's χ^2 test.

⁴Fisher's exact test.

Note. PSA – prostate specific antigen; IQR – interquartile range.

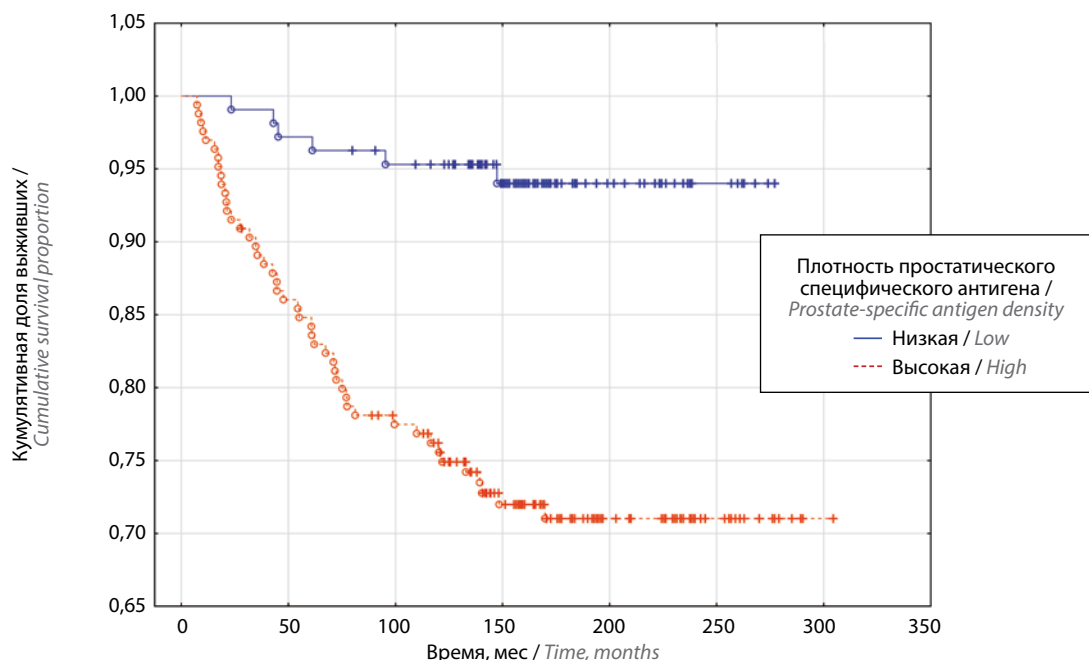


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость с учетом плотности простатического специфического антигена
Fig. 2. Recurrence-free survival rate according to the prostate-specific antigen density

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа

Table 4. Multivariate analysis results

Показатель Parameter	b	SE	Тест Вальда Wald test	p	Exp (b)	95 % доверительный интервал для Exp (b) Exp (b) 95 % confidence interval
Высокая плотность простатического специфического антигена High prostate specific antigen density	2,201	1,078	4,166	0,0412	9,041	1,091–74,899
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Gleason score ≥ 8	2,870	1,228	5,461	0,0194	17,643	1,588–195,905

5-летняя БРВ составила $97,2 \pm 1,6$ и $84,2 \pm 2,8$ %, 10-летняя БРВ — $95,3 \pm 2,0$ и $76,2 \pm 3,3$ % соответственно.

Таким образом, результаты однофакторного анализа свидетельствуют в пользу того, что пациенты с меньшим значением пПСА демонстрировали лучшие показатели БРВ. Различия носили статистически достоверный характер ($\log\text{-rank } p < 0,0001$).

С помощью модели пропорциональных рисков Кокса проведен анализ БРВ в группе больных локализованным РПЖ. В качестве переменных прогноза учитывали признаки, оказывающие наибольшее влияние на показатели БРВ по результатам однофакторного анализа: возраст, исходная концентрация сывороточного ПСА, время удвоения ПСА, пПСА, гистологическая дифференцировка опухоли.

По результатам анализа установлено, что независимыми прогностическими факторами, оказывавшими влияние на БРВ, были высокая пПСА и сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 (табл. 4). Относительный риск наступления рецидива опухоли у больных локализованным РПЖ с высокой пПСА возрастал в 9,041 раза (95 % ДИ 1,091–74,899). Результаты носили статистически достоверный характер ($p = 0,0002$).

Обсуждение

Заболеваемость РПЖ существенно возросла с внедрением в программу скрининга анализа сывороточного ПСА [11, 12]. По разным оценкам, комбинированному гормонотерапевтическому воздействию подвергаются до половины всех пациентов с РПЖ [13, 14]. С учетом того что многие

из них сталкиваются с прогрессированием заболевания, существует высокая потребность в определении маркеров РПЖ, способных точно прогнозировать характеристики опухолевого процесса и потенциальные исходы лечения [15].

Плотность ПСА изначально нашла применение в области определения показаний к выполнению биопсии ПЖ. В частности, пПСА выше 0,15 нг/мл/см³ может указывать на высокий риск РПЖ, а более низкие значения, как правило, характеризуются наличием доброкачественного процесса [16].

В настоящее время доступно незначительное число исследований, направленных на определение роли пПСА в качестве прогностического фактора БРВ больных локализованным РПЖ, которые были подвергнуты ДЛТ.

I. Aref и соавт. оценили влияние пПСА на показатели БРВ у 205 пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ после ДЛТ. Авторы установили, что превышение пПСА >0,3 нг/мл/см³ сопровождалось статистически значимым увеличением риска наступления биохимического рецидива. В то же время результаты многофакторного анализа не подтвердили прогностическую значимость данного параметра в качестве независимого предиктора риска наступления рецидива РПЖ [17].

A.C. Ingenito и соавт. изучали роль ПСА, пПСА и суммы баллов по шкале Глисона в качестве предикторов биохимического рецидива у 175 пациентов, перенесших ДЛТ. Было установлено, что только гистологическая дифференцировка опухоли оказывала независимое влияние на риск наступления биохимического рецидива в исследуемой когорте пациентов. Важным недостатком работы является разнородный характер исследуемой группы, поскольку помимо пациентов с локализованными формами РПЖ значимую часть выборки (40,6 %) составили пациенты с местно-распространенными формами заболевания. Также заслуживает упоминания тот факт, что рецидив РПЖ констатировался в случае повышения уровня сывороточного ПСА на 1 нг/мл от надира, что не соответствует современным стандартам [18].

D'Amico и соавт. изучали прогностическую значимость основных клинико-морфологических параметров (ПСА, пПСА, суммы баллов по шкале Глисона, расчетного объема опухолевой ткани) в качестве предикторов БРВ у 175 пациентов с РПЖ, перенесших ДЛТ. Они установили, что только расчетный объем и гистологическая характеристика опухоли оказывали независимое влияние

на риск наступления биохимического рецидива [19]. При этом, как и в вышеупомянутых работах, к слабым сторонам публикации стоит отнести неоднородный характер исследуемой когорты пациентов, а также сравнительно короткий период наблюдения (медиана наблюдения не превышала 14 мес).

Прогностическая роль пПСА в качестве предиктора БРВ также не получила подтверждения в исследовании B.W. Corn и соавт. с участием 186 пациентов, перенесших ДЛТ по поводу локализованного РПЖ. Авторы установили, что только исходная концентрация сывороточного ПСА и степень дифференцировки опухоли являются независимыми предикторами наступления биохимического рецидива [20]. Однако относительно малый размер исследуемой группы, существенную часть которой (26,1 %) составляли пациенты с местно-распространенными формами РПЖ, а также короткий период наблюдения (медиана 20 мес) не позволяют с уверенностью экстраполировать полученные данные на условия современной клинической практики.

Обобщая основные итоги анализа профильных научных публикаций, стоит отметить отсутствие единых взглядов специалистов на роль пПСА в качестве предиктора биохимического рецидива у больных локализованным РПЖ, перенесших ДЛТ. При этом к основным недостаткам приведенных работ следует отнести неоднородный характер исследуемых групп пациентов, отсутствие общепринятого подхода к определению наступления биохимического рецидива, а также сравнительно короткий период наблюдения.

В настоящем исследовании на большой когорте больных, получивших лечение по единым протоколам в условиях одного центра, при длительном периоде наблюдения мы продемонстрировали, что пПСА является независимым предиктором наступления рецидива у пациентов с локализованным РПЖ, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение.

Заключение

Полученные результаты позволяют предполагать, что пПСА является надежным инструментом оценки риска наступления рецидива среди больных локализованным РПЖ, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение. Определение пПСА в повседневной клинической практике может положительно отразиться на результатах лечения больных с профильной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rider J.R., Wilson K.M., Sinnott J.A. et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016;70(6):974–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.027
2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2021;10(3s2–1):556–72. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical Guidelines for Prostate Cancer Drug Treatment. *Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. RUSSCO Practical Guidelines* 2021;10(3s2–1):556–72. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33
3. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(2):263–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046
4. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer, version 2.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
6. Hull G.W., Rabbani F., Abbas F. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528–34. DOI: 10.1097/00005392-200202000-00018
7. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(2):517–23. DOI: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
8. Mottrie A., De Naeyer G., Novara G. et al. Robotic radical prostatectomy: a critical analysis of the impact on cancer control. *Curr Opin Urol* 2011;21(3):179–84. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328344e53e
9. Park J.S., Koo K.C., Choi I.Y. et al. Stratification based on adverse laboratory/pathological features for predicting overall survival in patients undergoing radical prostatectomy: a K-CaP registry-based analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(45):e17931. DOI: 10.1097/MD.00000000000017931
10. Bruno S.M., Falagario U.G., d'Altilia N. et al. PSA density help to identify patients with elevated PSA due to prostate cancer rather than intraprostatic inflammation: a prospective single center study. *Front Oncol* 2021;11:693684. DOI: 10.3389/fonc.2021.693684
11. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156–61. DOI: 10.1056/NEJM199104253241702
12. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
13. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129–37. DOI: 10.1002/cncr.21324
14. Begg A.C., Stewart F.A., Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer* 2011;11(4):239–53. DOI: 10.1038/nrc3007
15. Kupelian P.A., Mahadevan A., Reddy C.A. et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology* 2006;68(3):593–8. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.075
16. 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
17. Aref I., Eapen L., Agboola O. et al. Is prostate specific antigen density an important prognostic indicator for patients with prostate cancer treated with external beam therapy? *Br J Radiol* 1998;71(848):868–71. DOI: 10.1259/bjr.71.848.9828800
18. Ingenito A.C., Ennis R.D., Hsu I.C. et al. Re-examining the role of prostate-specific antigen density in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50(1):73–8. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00202-1
19. D'Amico A.V., Propert K.J. Prostate cancer volume adds significantly to prostate-specific antigen in the prediction of early biochemical failure after external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(2):273–9. DOI: 10.1016/0360-3016(95)02389-5
20. Corn B.W., Hanks G.E., Lee W.R. et al. Prostate specific antigen density is not an independent predictor of response for prostate cancer treated by conformal radiotherapy. *J Urol* 1995;153(6):1855–9. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)67331-2

Вклад авторов

А.Ю. Кнеев: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
М.И. Школьник: разработка дизайна исследования, техническое редактирование рукописи;
О.А. Богомолов: анализ полученных данных;
Н.Д. Вердиев: техническое редактирование текста, обзор публикаций по теме статьи;
Г.М. Жаринов: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.Yu. Kneev: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
M.I. Shkol'nik: developing the research design, technical text editing;
O.A. Bogomolov: data analysis;
N.D. Verdiev: technical text editing, reviewing of publications of the article's theme;
G.M. Zharinov: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Кнеев / A.Yu. Kneev: <https://orcid.org/0000-0002-5899-8905>
М.И. Школьник / M.I. Shkol'nik: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>
О.А. Богомолов / O.A. Bogomolov: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>
Н.Д. Вердиев / N.D. Verdiev: <https://orcid.org/0000-0002-4365-6064>
Г.М. Жаринов / G.M. Zharinov: <https://orcid.org/0000-0002-6034-2040>

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 радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Протокол 02-09/2021 от 30.09.2021.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia. Protocol 02-09/2021 dated 30.09.2021.

Кардиоваскулярная безопасность гормонотерапии рака предстательной железы

Д.А. Андреев¹, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Контакты: Дмитрий Анатольевич Андреев AndreevDA@zdrav.mos.ru

Введение. По данным за 2019 г., рак предстательной железы (РПЖ) является 2-й наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью у мужчин (15,7 % среди случаев злокачественных новообразований, выявленных за год), проживающих в России. Сердечно-сосудистая патология, в частности атеросклеротического генеза, считается 2-й по значимости причиной смерти больных РПЖ.

Цель исследования — изучение кардиоваскулярной безопасности противоопухолевой гормонотерапии РПЖ на примере агонистов/антагонистов гормона рилизинг-гормона (леупролид и дегареликс), антиандрогенов 2-го поколения (энзалутамид), ингибиторов стероидогенеза (абиратерон).

Материалы и методы. Проведено научное исследование оригинальных (первичных) результатов прямого изучения кардиоваскулярной безопасности гормонотерапии РПЖ, опубликованных в PubMed в 2020–2021 гг. В данное оригинальное научное исследование не включали результаты других метаанализов и систематических обзоров.

Поиск научных публикаций выполняли с использованием базы данных PubMed и системы Google. В запросы включали следующие ключевые слова: prostate cancer, cardiovascular risks, cardiovascular safety, outcomes, atherosclerosis и др. Временной горизонт поиска включал период с января 2020 г. по январь 2022 г. Источники на английском и русском языках отбирали вручную, фильтры не применяли.

Результаты. Изучены результаты наиболее современных и актуальных прямых оценок кардиоваскулярной безопасности ключевых представителей инновационных классов лекарственных средств для гормонотерапии РПЖ. Большинство исследований в последнее время проводится путем изучения показателей клинической практики, регистрируемых в высокоспециализированных канцер-регистрах.

Применение гормонотерапии сопровождается кардиотоксическими эффектами, приводящими к повышению риска смертельных исходов у онкологических больных, не связанных с прогрессированием РПЖ. Постепенно накапливаются новые, иногда противоречивые сведения, позволяющие выдвинуть предположение о лучшем профиле кардиоваскулярной безопасности антагониста (дегареликс) по сравнению с агонистом (леупролид) гормона рилизинг-гормона и энзалутамида по сравнению с абиратероном. Необходим дальнейший поиск прогностических биомаркеров у больных РПЖ.

Заключение. Расширение объемов исследований высокого качества с изучением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных РПЖ, регистрируемых в цифровой экосистеме реальной онкоурологической практики, является следующим шагом на пути к идентификации преимуществ одних противоопухолевых фармакологических средств по сравнению с другими. Это решит многие проблемы выбора оптимальных и безопасных алгоритмов применения гормонотерапии РПЖ, что будет способствовать дальнейшему увеличению общей выживаемости онкологических больных.

Ключевые слова: клиническое исследование, регистр, рак предстательной железы, гормонотерапия, антиандроген

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Кардиоваскулярная безопасность гормонотерапии рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(3):85–91. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-85-91

Cardiovascular safety of hormone therapy for prostate cancer

D.A. Andreev¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia;

²State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Dmitriy Anatol'evich Andreev AndreevDA@zdrav.mos.ru

Background. As of 2019, prostate cancer (PCa) is the second most common malignancy in men living in Russia (15.7 % of all cancer cases detected in 2019). Cardiovascular diseases, in particular atherosclerosis, are believed to be the second most frequent cause of death in PCa patients.

Aim. To evaluate cardiovascular safety of hormone therapy for PCa on the example of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists (leuprolide and degarelix), second-generation antiandrogens (enzalutamide), and steroidogenesis inhibitors (abiraterone).

Materials and methods. We analyzed the results of original studies assessing cardiovascular safety of hormone therapy in PCa patients published in 2020–2021 and indexed in PubMed. The results of other meta-analyses and systematic reviews were not included.

The search for publications was performed using the PubMed database and the Google system. The following key words were used for searching: prostate cancer, cardiovascular risks, cardiovascular safety, outcomes, atherosclerosis, etc. We analyzed studies published between January 2020 and January 2022. Articles in English and Russian were selected manually; no filters were applied.

Results. We examined the results of the latest and most relevant original studies assessing cardiovascular safety of key innovative hormone therapies for PCa. The majority of recent studies were based on routine clinical practice; they were registered in highly specialized cancer registers.

Hormone therapy is associated with cardiotoxicity, which increases the risk of non-cancer related death in PCa patients. New, sometimes conflicting evidence is being constantly accumulated. This evidence suggests that the GnRH antagonist (degarelix) has a better cardiovascular safety profile than the GnRH agonist (leuprolide); enzalutamide is safer than abiraterone. Further search for prognostic biomarkers in PCa patients is needed.

Conclusion. More high-quality studies analyzing adverse cardiovascular events in PCa patients conducted in routine clinical practice and registered in the online databases are the next stage to identify benefits of one antitumor drug over another. This will help to choose optimal hormone therapy algorithms for PCa patients and, therefore, increase their overall survival.

Keywords: clinical trial, registry, prostate cancer, hormone therapy, antiandrogen

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Cardiovascular safety of hormone therapy for prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-85-91

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной онкоурологической проблемой в связи с сохраняющимися высокими показателями заболеваемости данной патологией. По данным за 2019 г., РПЖ — 2-я наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у мужчин (15,7 % среди случаев злокачественных новообразований, диагностированных за год), проживающих в России [1]. В России значительна доля больных с запущенными (III–IV) стадиями РПЖ на момент постановки диагноза — до 50 % [2, 3].

Тактика лечения РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. При этом лекарственная терапия, направленная на супрессию эндогенного тестостерона, остается «золотым стандартом» лечения больных с метастатическим процессом [4]. В современных условиях с учетом результатов последних крупных рандомизированных исследований больным данной когорты может быть показано проведение лекарственной андрогендепривационной терапии (агонисты (аналоги), а также антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)) в комбинации с другими методами: 1) химиотерапия на основе доцетаксела, или 2) терапия антиандрогенами 2-й генерации (энзалутамид или апалутамид), или 3) терапия ингибиторами биосинтеза андрогенов (абирастерон) [2, 5, 6]. Длительное применение антиандрогенов

1-го поколения (флутамид, бикалутамид и др.) в комбинации с андрогендепривационной терапией в настоящее время не рекомендуется.

При проведении лекарственной андрогендепривационной терапии у больных РПЖ одной из проблем остается повышение риска развития кардиоваскулярных осложнений, особенно ассоциированного с продолжительным использованием препаратов, направленных на снижение уровня тестостерона.

По данным научных исследований, не менее чем у 2/3 больных РПЖ отмечается повышенный кардиоваскулярный риск и у 1/4 больных выявляется атеросклероз кровеносных сосудов [7, 8]. Сердечно-сосудистая патология, часто атеросклеротического генеза, считается 2-й по значимости причиной смерти больных РПЖ [9]. Применение андрогендепривационной терапии сопровождается развитием ряда метаболических эффектов, отчасти напоминающих классический «метаболический синдром» и повышающих риск сердечно-сосудистой смерти даже при отсутствии исходной ишемической болезни сердца и диабета у пациентов [10].

Среди препаратов нового поколения, применяемых при гормонотерапии в клиниках, часто назначают абирастерон и энзалутамид [11]. Эти препараты демонстрируют широкий профиль нежелательных кардиоваскулярных эффектов. Оба препарата увеличивают риск развития

артериальной гипертензии, кроме этого, применение абиратерона ассоциируется с повышенной вероятностью развития сердечной недостаточности. Профили безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы 2 препаратов различаются, что обозначено в инструкциях по применению. Так, терапия абиратероном связана с риском аритмии и появлением дискомфорта в груди, для энзалутамида типичны нежелательные явления (НЯ) в виде ишемической болезни сердца [12]. Очевидны различия в кардиоваскулярной токсичности между лекарственными средствами для гормонотерапии РПЖ [13]. В мире активно проводятся различные исследования кардиоваскулярной безопасности лекарственных средств [14], в том числе путем анализа регистрационных данных о РПЖ, представленных в медицинских информационных системах.

Цель исследования — оценка кардиоваскулярной безопасности противоопухолевой гормонотерапии РПЖ с применением агонистов или антагонистов ГнРГ (леупролид и дегареликс), антиандрогенов 2-го поколения (энзалутамид), ингибиторов стероидогенеза (абиратерон) путем проведения таргетного (целевого) обзора оригинальных и наиболее актуальных исследований, представленных в базе данных PubMed. Анализ производных систематических обзоров и разбор мета-анализов по исследуемой теме не были основной целью данной научной работы.

Кроме этого, в настоящее время по итогам ряда клинических исследований продолжается внедрение в широкую мировую онкологическую практику новых ингибиторов андрогенного сигнала (апалутамид и даролутамид), а также регистрация сведений о безопасности их применения в рутинных условиях. Авторы планируют изучение характеристик кардиоваскулярной безопасности апалутамида и даролутамида в отдельном исследовании (вне рамок данной статьи), опираясь на сведения из повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Изучены результаты анализа кардиоваскулярной безопасности гормонотерапии РПЖ на примере агониста/антагониста ГнРГ (леупролид и дегареликс), антиандрогена 2-го поколения (энзалутамид) и ингибитора стероидогенеза (абиратерон), опубликованные в PubMed в 2020–2021 гг. В данное научное исследование не были включены результаты метаанализов и систематических обзоров.

Поиск научных публикаций выполняли с использованием базы данных PubMed и системы Google по следующим ключевым словам: prostate cancer, cardiovascular risks, cardiovascular safety, outcomes, atherosclerosis и др. Временной горизонт включал период с января 2020 г. по январь 2022 г. Источники отбирали вручную, фильтры не применяли.

Результаты

Агонисты/антагонисты ГнРГ (леупролид и дегареликс) для индукции состояния андрогенной депривации. В 2021 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового проспективного открытого рандомизированного исследования PRONOUNCE, в котором проводилось непосредственное сравнение профиля кардиотоксичности дегареликса и леупролида у больных РПЖ (рандомизация 1:1) с установленной кардиоваскулярной патологией атеросклеротического генеза [15].

Всего были включены 545 больных из 12 стран. Медиана возраста пациентов составила 73 года. У 26,3 % пациентов был диагностирован местно-распространенный, у 20,4 % — метастатический РПЖ. В связи с медленным набором пациентов и несущественным числом первичных конечных событий процесс реализации исследования был приостановлен.

Серьезные нежелательные кардиоваскулярные события были зарегистрированы у 15 (5,5 %) и 11 (4,1 %) пациентов, получавших дегареликс и леупролид (отношение рисков (ОР) 1,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–2,79; $p = 0,53$) соответственно. Режимы терапии: 1) дегареликс в начальной дозе 240 мг подкожно с последующими 11 инъекциями поддерживающих доз в объеме 80 мг каждые 28 дней; 2) внутримышечная инъекция леупролида в начальной дозе 22,5 мг с последующими 3 аналогичными инъекциями каждые 84 дня [15, 16]. В составной параметр (большие кардиоваскулярные события) входили: смерть, вызванная любой причиной, инфаркт миокарда и инсульт на протяжении 12 мес. Исследование PRONOUNCE не позволило сделать однозначных выводов об относительных преимуществах изученных лекарственных средств при анализе кардиотоксичности, хотя подтвердило необходимость обязательного наблюдения больных РПЖ кардиологом.

J.D. Wallach и соавт. изучали подходы к моделированию и прогнозированию результатов прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований (в частности, клинического исследования PRONOUNCE) на основании первичных данных из повседневной клинической практики. В этом когортном исследовании изучались 2226 сопоставимых по характеристикам клинических случаев РПЖ [17].

Прием дегареликса был ассоциирован с более высоким риском смертельных исходов, обусловленных любыми причинами (ОР 1,48; 95 % ДИ 1,01–2,18), за исключением инфаркта миокарда (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,60–2,25), инсульта (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,45–1,85) и стенокардии (ОР 1,36; 95 % ДИ 0,43–4,27). Таким образом, в модели не выявлено статистически значимой разницы в риске развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между пациентами, получавшими леупролид и дегареликс [17]. Тем не менее этот вывод противоречит предположениям, основанным

на результатах ряда клинических наблюдений, свидетельствовавших в пользу меньших кардиоваскулярных рисков, возникающих в условиях применения дегареликса по сравнению с леупролидом.

Анализ данных реальной онкологической практики в Великобритании, представленный в работе Р. Davey и соавт., показал, что относительный риск возникновения сердечных событий был значительно ниже при приеме дегареликса, антагониста ГнРГ, по сравнению с агонистами ГнРГ (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,191–0,799; $p = 0,01$) [18].

В работе К. W. Zhang и соавт. приведены результаты обсервационного анализа сведений о профилях кардиоваскулярной безопасности агонистов/антагонистов ГнРГ из системы отчетности о НЯ Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, накопленных за период с января 2000 г. по апрель 2020 г. По сравнению с агонистами ГнРГ назначение антагонистов ГнРГ ассоциировалось с меньшим количеством сообщений о НЯ кардиоваскулярного профиля со стороны сердечно-сосудистой системы в качестве монотерапии (скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,84; $p < 0,001$) и комбинированной терапии (ОШ 0,47; 95 % ДИ 0,34–0,67; $p < 0,0001$), что обусловлено снижением числа сосудистых событий. Дизайн клинического исследования и подробные результаты опубликованы в соответствующей работе [19].

По мнению К. W. Zhang и соавт., применение антагонистов ГнРГ коррелирует с меньшим числом сообщений об общих сердечно-сосудистых событиях, чем использование агонистов ГнРГ. Авторы подчеркивают, что необходимо проведение дополнительных расширенных и подтверждающих исследований для определения оптимальных стратегий снижения сердечно-сосудистых рисков среди мужчин, страдающих РПЖ и получающих гормонотерапию в монорежиме и комбинированном режиме [19].

Схожие заключения были сделаны по результатам достаточно крупного итальянского ретроспективного когортного исследования первичных сведений из повседневной онкологической практики, касающихся применения агонистов/антагонистов ГнРГ у больных РПЖ. В исследование были включены 9785 пациентов (средний возраст $76,8 \pm 8,5$ года), из них 9158 (93,6 %) получали агонисты ГнРГ и 627 (6,4 %) – антагонисты ГнРГ. Частота сердечно-сосудистых событий была статистически значимо выше у пациентов, получавшими агонисты, по сравнению с пациентами, применявшими антагонисты ГнРГ: 8,8 % против 6,2 % ($p = 0,002$). В обеих группах среднее время до сердечно-сосудистого события превышало 1 год. В многовариантном регрессионном анализе риск сердечно-сосудистых событий был статистически значимо ниже у пациентов, получавших антагонисты, по сравнению с пациентами, применявшими

агонисты ГнРГ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,60–0,95; $p = 0,018$). Данные результаты были подтверждены в подгруппе пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых событий. Авторы заключили, что антагонисты ГнРГ, по-видимому, имеют лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности, чем агонисты ГнРГ [20].

Абиратерон и энзалутамид. За последние 2 года (2020–2021 гг.) опубликованы результаты новых исследований кардиоваскулярной безопасности абиратерона и энзалутамида.

В работе А. Bjartell и соавт. изучены данные повседневной клинической практики об эффективности и безопасности применения абиратерона в 1-й и 2-й линиях у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Показано, что использование абиратерона не приводит к развитию каких-либо неожиданных НЯ, в том числе среди пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Некоторые характеристики профиля кардиоваскулярной безопасности абиратерона представлены в таблице.

Серьезные НЯ были зарегистрированы примерно у 40 % пациентов во всех группах. В целом терапия абиратероном в 1-й линии ассоциировалась с большей частотой НЯ, чем терапия 2-й линии после доцетаксела. Это могло быть обусловлено отбором в группу доцетаксела онкологических пациентов с лучшим общим состоянием [21].

Сравнительная оценка рисков инсульта и инфаркта миокарда, обусловленных применением антиандрогенной терапии 2-го поколения (абиратерон и энзалутамид) в реальной практике, была проведена А. А. Kulkarni и соавт. Клиницисты ретроспективно проанализировали административные базы данных, аккумулировавших сообщения за период с 1 января 2013 г. по 30 сентября 2018 г. Первичной комбинированной конечной точкой было развитие острого инфаркта миокарда или инсульта. Вторичными исходами явились индивидуальные риски инфаркта миокарда или инсульта [22].

В окончательный анализ были включены 6294 пациента с метастатическим РПЖ. Среди них 4017 (63,8 %) пациентов получали абиратерон, 2277 (36,2 %) – энзалутамид. За исследуемый период первичные конечные точки наступили в 255 (6,3 %) случаях. Многофакторный анализ применения абиратерона продемонстрировал повышение риска инфаркта миокарда или инсульта на 31 % по сравнению с использованием энзалутамида (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,05–1,63; $p = 0,01$). Эти результаты повседневной практики свидетельствовали в пользу наблюдений, обнаруженных в рамках других клинических исследований. Авторы пришли к выводу о том, что выбор энзалутамида является более предпочтительным, чем назначение абиратерона, у больных РПЖ с высоким кардиоваскулярным риском [22].

Результаты исследования Е. В. Cone и соавт. также подкрепляют выводы других клиницистов. Авторы

Частота нежелательных явлений кардиоваскулярного профиля в группах пациентов, получавших лечение абиратероном (адаптировано из [21], лицензия Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), n (%)

Incidence of adverse cardiovascular events in patients receiving abiraterone (adapted from [21], Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Абиратерон Abiraterone		Абиратерон после доцетаксела Abiraterone after docetaxel	
	Все пациенты (n = 754) All patients (n = 754)	Пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (n = 504) Patients with concomitant cardiovascular diseases (n = 504)	Все пациенты (n = 394) All patients (n = 394)	Пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (n = 234) Patients with concomitant cardiovascular diseases (n = 234)
Заболевания сосудов Vascular diseases	69 (9,2)	42 (8,3)	26 (6,6)	18 (7,7)
Заболевания сердца Heart diseases	55 (7,3)	39 (7,7)	16 (4,1)	9 (3,8)

изучали данные международной базы по безопасности лекарств VigiBase (база Всемирной организации здравоохранения). Проанализированы кардиоваскулярные события у пациентов с РПЖ, принимавших: 1) агонисты ГнРГ (леупролид, гозерелин, трипторелин, гистрелин), но не абиратерон или энзалутамид; 2) абиратерон, но не энзалутамид; 3) энзалутамид, но не абиратерон. Идентифицировано 2433 кардиоваскулярных НЯ с более высокой вероятностью их наступления при применении абиратерона по сравнению со всеми другими изученными вариантами гормонотерапии: общие кардиоваскулярные события (ОШ 1,59; 95 % ДИ 1,48–1,71), инфаркт миокарда (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,16–1,58), аритмии (ОШ 2,04; 95 % ДИ 1,82–2,30) и сердечная недостаточность (ОШ 3,02; 95 % ДИ 2,60–3,51). У больных, получавших лечение агонистами ГнРГ, также отмечался высокий риск развития общих сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,21; 95 % ДИ 1,12–1,30), инфаркта миокарда (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,61–2,03) и сердечной недостаточности (ОШ 2,06; 95 % ДИ 1,76–2,41) [23].

Полученные предварительные результаты исследования E. V. Cone и соавт. могут свидетельствовать в пользу предпочтительного выбора энзалутамида, а не абиратерона для проведения гормонотерапии у больных РПЖ с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [23].

Обсуждение

Большинство исследований в последнее время проводится путем изучения показателей повседневной клинической практики, регистрируемых в высокоспециализированных канцер-регистрах.

Очевидно, что гормонотерапия РПЖ сопровождается кардиотоксическими эффектами, приводящими к повышению риска смертельных исходов у онкологических больных, не связанных с прогрессией злокачественной опухоли. Постепенно накапливаются

новые, иногда противоречивые сведения, позволяющие выдвинуть предположение о лучшем профиле кардиоваскулярной безопасности антагониста (дегареликс) по сравнению с агонистом (леупролид) ГнРГ, а в группе антиандрогенов 2-го поколения — энзалутамида по сравнению с абиратероном. Противоречивость и недостаточность полных сведений о спектре кардиотоксических эффектов гормонотерапии РПЖ обосновывают цели и задачи последующих клинических наблюдений [24].

Перед назначением гормонотерапии пациентов с РПЖ следует стратифицировать в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и образа жизни, а также рекомендуется рассмотреть назначение лекарственных средств для профилактики, медикаментозной коррекции патогенетических процессов и снижения вероятности наступления кардиоваскулярных событий [25]. Особенно это касается больных РПЖ с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и предшествовавшими тяжелыми осложнениями. Переоценку факторов кардиоваскулярного риска и мониторинг симптомов у пациентов необходимо проводить на регулярной основе, через определенные предустановленные промежутки времени. Оценивание кардиоваскулярных рисков у конкретных больных РПЖ в рамках работы мультидисциплинарных бригад и профессиональных онкологических консилиумов представляется обязательным [26]. Актуализируются вопросы дальнейшего поиска прогностических и предиктивных биомаркеров кардиотоксичности назначаемой гормонотерапии у больных РПЖ [27].

Пациентов группы высокого кардиоваскулярного риска целесообразно включать в исследования. Однако, как правило, к участию в экспериментальных клинических испытаниях допускаются больные, соответствующие критериям включения, а протоколы выполнения таких исследований могут значительно отличаться от способов организации медицинских процессов

в реальной онкологической сети, в том числе маршрутизация и алгоритмы ведения пациентов. Кроме этого, относительная стоимость таких исследований выше, чем, например, ретроспективных/обсервационных. В связи с этим растет роль медицинских информационных систем, специализированных канцер-регистров по РПЖ и методам противоопухолевого лечения, а также электронных административных баз данных (об оказанной онкологической помощи, сообщениях о НЯ и др.), позволяющих изучать эффективность и безопасность затратных лекарств в реальной ситуации с включением в мониторинг целостного потока пациентов [28].

Заключение

Расширение объемов исследований высокого качества с изучением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных РПЖ, регистрируемых в цифровой экосистеме реальной онкоурологической практики, является следующим шагом на пути к однозначной идентификации преимуществ одних противоопухолевых фармакологических средств по сравнению с другими. Это решит многие вопросы выбора оптимальных и безопасных алгоритмов применения гормонотерапии РПЖ, что будет способствовать дальнейшему увеличению общей выживаемости онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. Shchazadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
2. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Говоров А.В. и др. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: новые перспективы лекарственной терапии. Российский медицинский журнал 2019;25(1):49–58. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58 Andreev D.A., Zavyalov A.A., Govorov A.V. et al. Castration-resistant prostate cancer: new perspectives in pharmacological treatment. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation 2019;25(1):49–58. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58
3. Маркова А.С. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2013;(2):73–7. Markova A.S. Current possibilities of drug therapy for castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(2):73–7. (In Russ.).
4. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Козлова П.С. и др. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):190–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-190-197 Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kozlova P.S. et al. Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):190–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-190-197
5. Yang X., Chen H., Xu D. et al. Efficacy and safety of Androgen Deprivation Therapy (ADT) combined with modified docetaxel chemotherapy versus ADT combined with standard docetaxel chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: study protocol for a multicentre prospective randomized controlled trial. BMC Cancer 2022;22(1):177. DOI: 10.1186/s12885-022-09276-y
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2022. May 10, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed June 28, 2022).
7. Gong J., Payne D., Caron J. et al. Reduced cardiorespiratory fitness and increased cardiovascular mortality after prolonged androgen deprivation therapy for prostate cancer. JACC CardioOncol 2020;2(4):553–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
8. Smith M.R., Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. J Urol 2011;186(5):1835–42. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.035
9. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W. et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 2006;24(12):1868–76. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7423
10. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288(21):2709–16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709
11. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/12_3 (10.01.2022). Clinical Guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of the Russia, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/12_3 (accessed January 10, 2022). (In Russ.).
12. Narayan V., Vaughn D.J., Ky B. Cardiovascular toxicities of therapy for genitourinary malignancies. Urol Oncol 2020;38(3):121–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.04.029
13. Cereda V., Falbo P.T., Manna G. et al. Hormonal prostate cancer therapies and cardiovascular disease: a systematic review. Heart Fail Rev 2022;27(1):119–34. DOI: 10.1007/s10741-020-09984-2
14. Boland J., Choi W., Lee M., Lin J. Cardiovascular toxicity of androgen deprivation therapy. Curr Cardiol Rep 2021;23(8):109. DOI: 10.1007/s11886-021-01561-9
15. Lopes R.D., Higano C.S., Slovin S.F. et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. Circulation 2021;144(16):1295–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810
16. Melloni C., Slovin S.F., Blemings A. et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide for advanced prostate cancer: the PRONOUNCE trial study design. JACC CardioOncol 2020;2(1):70–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.004
17. Wallach J.D., Deng Y., McCoy R.G. et al. Real-world cardiovascular outcomes associated with degarelix vs leuprolide for prostate cancer treatment. JAMA Netw Open 2021;4(10):e2130587. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.30587
18. Davey P., Kirby M.G. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. World J Urol 2021;39(2):307–15. DOI: 10.1007/s00345-020-03433-3
19. Zhang K.W., Reimers M.A., Calaway A.C. et al. Cardiovascular events in men with prostate cancer receiving hormone therapy:

- an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). J Urol 2021;206(3):613–22. DOI: 10.1097/JU.0000000000001785
20. Perrone V., Degli Esposti L., Giacomini E. et al. Cardiovascular risk profile in prostate cancer patients treated with gnrh agonists *versus* antagonists: an italian real-world analysis. Ther Clin Risk Manag 2020;16:393–401. DOI: 10.2147/TCRM.S249208
21. Bjartell A., Lumen N., Maroto P. et al. Real-world safety and efficacy outcomes with abiraterone acetate plus prednisone or prednisolone as the first- or second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: data from the prostate cancer registry. Target Oncol 2021;16(3):357–67. DOI: 10.1007/s11523-021-00807-4
22. Kulkarni A.A., Rubin N., Tholkes A. et al. Risk for stroke and myocardial infarction with abiraterone *versus* enzalutamide in metastatic prostate cancer patients. ESMO Open 2021;6(5):100261. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100261
23. Cone E.B., Reese S., Marchese M. et al. Cardiovascular toxicities associated with abiraterone compared to enzalutamide-A pharmacovigilance study. EClinicalMedicine 2021;36:100887. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100887
24. Freedland S., Abrahamsson P.A. Androgen deprivation therapy and side effects: are GnRH antagonists safer? Asian J Androl 2021;23(3):3–10. DOI: 10.4103/aja.aja_22_20
25. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. Eur J Heart Fail 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehf.1920
26. Challa A.A., Calaway A.C., Cullen J. et al. Cardiovascular toxicities of androgen deprivation therapy. Curr Treat Options Oncol 2021;22(6):47. DOI: 10.1007/s11864-021-00846-z
27. Margel D., Peer A., Ber Y. et al. Cardiovascular morbidity in a randomized trial comparing GnRH agonist and GnRH antagonist among patients with advanced prostate cancer and preexisting cardiovascular disease. J Urol 2019;202(6):1199–208. DOI: 10.1097/JU.000000000000384
28. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи: перспективные направления развития. Вестник РАМН 2021;76(5S):554–9. DOI: 10.15690/vramn1618
Andreev D.A., Zavyalov A.A. Medical informatics in ensuring quality control of cancer care: promising directions of development. Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2021;76(5S):554–9. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1618

Вклад авторов

Д.А. Андреев: исследование данных, написание текста рукописи;

А.А. Завьялов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование и одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

D.A. Andreev: data research, article writing;

A.A. Zavyalov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing and approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Андреев / D.A. Andreev: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

А.А. Завьялов / A.A. Zavyalov: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.02.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022.

Article submitted: 09.02.2022. **Accepted for publication:** 12.07.2022.

Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря

О.Б. Карякин¹, Н.В. Воробьев², И.Н. Заборский¹, А.Г. Мурадян², К.Н. Сафиуллин¹, И.А. Тараки²,
Г.А. Демяшкин¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Введение. Рак мочевого пузыря занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований в мире. Скрытые метастазы к моменту постановки диагноза являются основной причиной того, что мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря имеет плохой прогноз. Даже после радикальной цистэктомии мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря в основном прогрессирует в течение 2 лет с частотой рецидива более 50 %. При II–IV стадиях заболевания показано лекарственное лечение до радикальной цистэктомии. Основная цель неоадъювантной химиотерапии — воздействие на микрометастазы, которые могут быть к началу развития заболевания. Реакция на проводимую химиотерапию может служить прогностическим фактором отдаленной выживаемости.

Цель исследования — повышение эффективности лечения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование был включен 231 больной РМП. Основной контингент составили мужчины старше 60 лет с местно-распространенными опухолями стадии T2–T4, без регионарных и отдаленных метастазов (NOM0). Лекарственную терапию проводили в неоадъювантном режиме до оперативного лечения. Использовали стандартные схемы: цисплатин + гемцитабин и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). После 4 курсов неоадъювантной химиотерапии оценивали результаты. При полной нормализации состояния больного решался вопрос о проведении хирургического лечения — радикальной цистэктомии с одним из видов деривации мочи.

Результаты и заключение. Срок наблюдения за больными после лечения составил 62 мес. У больных, которым была проведена неоадъювантная химиотерапия, медиана общей выживаемости составила 44,9 мес, у пациентов без неоадъювантного лечения — 36,8 мес. В группе неоадъювантной химиотерапии по сравнению с группой без нее показатели безрецидивной выживаемости улучшились с 32,5 до 39,8 мес ($p = 0,08$). Общая выживаемость после неоадъювантной химиотерапии увеличилась на 8,1 мес ($p = 0,09$).

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, неоадъювантная химиотерапия, радикальная цистэктомия, выживаемость

Для цитирования: Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н. и др. Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(3):92–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98

Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer

O.B. Karyakin¹, N.V. Vorobyov², I.N. Zaborskiy¹, A.G. Muradyan², K.N. Safiullin¹, I.A. Taraki², G.A. Demyashkin¹,
S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

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

Contacts: Oleg Borisovich Karyakin karyakin@mrrc.obninsk.ru

Background. Bladder cancer is the ninth most common malignant neoplasm worldwide. Hidden metastases at the time of diagnosis are the main reason muscle-invasive bladder cancer has poor prognosis. Even after radical cystectomy, muscle-invasive bladder cancer mostly progresses within 2 years with a recurrence rate of over 50 %. At stages II–IV of the disease, drug treatment is indicated before radical cystectomy. The main goal of neoadjuvant chemotherapy is to affect micrometastases, which may be present at the beginning of disease development. The response to ongoing chemotherapy can serve as a predictor of long-term survival.

Aim. To increase effectiveness of bladder cancer treatment.

Materials and methods. A total of 231 patients with bladder cancer were included in the study. The main contingent consisted of men over 60 years old with locally advanced tumors at stage T2–T4. Drug therapy was carried out in neoadjuvant mode before surgical treatment. Standard regimens were used: cisplatin + gemcitabine and MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin). After four courses of neoadjuvant chemotherapy, the results were evaluated. With complete normalization of a patient's condition, the issue of surgical treatment – radical cystectomy with one of the types of urinary diversion – was decided.

Results and conclusion. The follow-up period for patients after treatment was 62 months. In patients who underwent neoadjuvant chemotherapy, the median overall survival was 44.9 months, in patients without neoadjuvant treatment – 36.8 months with improvement in recurrence-free survival from 32.5 to 39.8 months ($p = 0.08$). Overall survival after neoadjuvant chemotherapy improved by 8.1 months ($p = 0.09$).

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, radical cystectomy, survival

For citation: Karyakin O.B., Vorobyov N.V., Zaborskiy I.N. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):92–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98

Введение

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) – агрессивное злокачественное новообразование со склонностью к раннему метастазированию.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин и 9-е – у пациентов обоих полов. В 2020 г. в мире было зарегистрировано более 550 тыс. новых случаев РМП, в России – 14 622 случая. Показатель заболеваемости РМП у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин. Доля больных МИРМП стадии T2–T4 составляет 44,6 %. Пятилетняя выживаемость больных РМП варьирует от 97 % (I стадия) до 22 % (IV стадия) [1, 2].

Скрытые метастазы на момент постановки диагноза являются основной причиной неблагоприятного прогноза МИРМП. Даже после радикальной цистэктомии (РЦЭ) у большинства пациентов наблюдается прогрессирование заболевания в течение 2 лет с частотой рецидива более 50 % [3].

Основным методом лечения МИРМП является РЦЭ. Рецидив заболевания после хирургического вмешательства выявляют у 5–15 % больных, прогрессирование заболевания – у 20–50 % [4]. Применение платиносодержащих схем химиотерапии с последующим проведением РЦЭ считается предпочтительным методом лечения МИРМП. Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) все больше используется в специализированных учреждениях [5]. Важным условием ее проведения являются статус коморбидности и сохранная функция почек, при этом у 40–50 % пациентов невозможно проведение химиотерапии [6].

В настоящее время не определен наиболее оптимальный режим НАПХТ. Необходима оценка отдаленных результатов исследований по сравнению различных схем химиотерапии.

Цель исследования – повышение эффективности лечения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

В исследование всего был включен 231 больной, которому проводили лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиалах НМИЦ радиологии. Приведенные данные носят ретроспективный характер.

В отборе больных для оценки полученных данных использовали одинаковые критерии включения и исключения. Соотношение мужчин и женщин составило 4,9:1 (192 (83,1 %) мужчины, 39 (16,9 %) женщин). Средний возраст больных составил 62,5 года (мужчин – 62,1 года, женщин – 63,7 года), следовательно, преобладали мужчины старше 60 лет.

По данным обследования сопутствующие заболевания выявлены у 66 % пациентов. Чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, хронические заболевания почек и др. У 35 % больных было нарушение функции почек различной степени выраженности (чрескожная пункционная нефростомия проводилась при обструкции верхних мочевыводящих путей).

Объем обследования для оценки распространенности опухолевого процесса включал проведение магнитно-резонансной томографии или компьютерной

Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия неoadъювантной полихимиотерапии
Patient distribution depending on the administration of neoadjuvant polychemotherapy

Характеристика Characteristic	Неoadъювантное лечение (n = 86) Neoadjuvant treatment (n = 86)	Без неoadъювантного лечения (n = 145) Without neoadjuvant treatment (n = 145)	Всего (n = 231) Total (n = 231)
Средний возраст, лет Mean age, years	62,0	63,8	62,5
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	68 (79,0)	124 (85,5)	192 (83,1)
женский female	18 (21,0)	21 (14,5)	39 (16,9)
Распространенность первичного очага (категория Т по классификации TNM), n (%): Primary lesion staging (T category per the TNM classification), n (%):			
T1	11 (12,8)	32 (22,1)	43 (18,6)
T2	19 (22,1)	85 (58,6)	104 (45,0)
T3	47 (54,6)	24 (16,5)	71 (30,8)
T4	9 (10,5)	4 (2,8)	13 (5,6)

томографии органов малого таза (при невозможности проведения магнитно-резонансной томографии), компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфию. Больных с регионарными и отдаленными метастазами в исследование не включали.

Всего в группу РЦЭ с НАПХТ вошли 86 больных, в группу РЦЭ без НАПХТ — 145. Поскольку исследование было ретроспективное нерандомизированное, мы не приводим раздельной характеристики по группам в зависимости от типа проведенного лечения (см. таблицу).

Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Больше половины пациентов группы НАПХТ имели распространенность первичного очага T3–T4, группу без дооперационного лечения преимущественно составили больные с распространенностью опухоли T1–T2 ($p < 0,01$). Следовательно, основную когорту составили мужчины старше 60 лет с местно-распространенными опухолями стадии cT2–cT4.

Лекарственную терапию проводили в неoadъювантном режиме до оперативного лечения. Планировали расчет препаратов с учетом функции почек, печени, данных лабораторных исследований. Использовали стандартные схемы: CG (цисплатин + гемцитабин) и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). У подавляющего большинства применяли комбинацию CG. В случае нарушения функции почек в лечении корректировали дозы препаратов. При клиренсе креатинина < 60 мл/мин НАПХТ не проводили. Отбор в группы с НАПХТ и без нее выполняли случайным образом параллельно в каждом из участвующих Центров. Обмен

информацией осуществляли постоянно в период проводимого исследования.

Количество курсов НАПХТ колебалось от 1 до 9 и в среднем составило 4,2. Количество курсов 1–2 объяснялось либо неприемлемой токсичностью полихимиотерапии, либо отказом пациента от продолжения лечения. Проведение более 4 курсов было в случае выраженной регрессии опухоли, которая позволяла надеяться на полную резорбцию опухоли, или временного отказа пациента от планируемого хирургического лечения.

В период проведения НАПХТ выполняли мониторинг общего состояния, клинического и биохимического анализов крови. В случаях нейтропении проводили терапию колониестимулирующими факторами, увеличивали интервал между курсами до нормализации показаний. Интервал между курсами в среднем составил около 3 нед. После проведения 2 и 4 курсов НАПХТ выполняли контрольное обследование с последующим хирургическим лечением в объеме РЦЭ с одним из видов деривации мочи.

В данной работе мы не проводили дальнейший разбор хирургического лечения (РЦЭ), а лишь анализировали его как этап комбинированного лечения. В связи с этим выполнялся лишь обмен данными по этому виду лечения.

Патологоанатомическая регрессия опухоли в настоящее время используется в качестве суррогатного показателя оценки эффективности проводимого лечения. Для оценки степени лечебного патоморфоза мы применяли классификацию Г.А. Лавниковой [7], включающую 4 степени: I степень — более 50 % опухоли сохранено;

II степень — сохранено 20–50 % опухоли; III степень — до 20 % опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень — полное отсутствие опухоли.

В последующем проводили динамическое наблюдение за больными, оценку противоопухолевого эффекта и продолжительности жизни в течение 5 лет. Кроме этого, определяли безрецидивный период от начала лечения до появления рецидива.

Показатель безрецидивной выживаемости (БВ) в группе НАПХТ определяли от первого дня первого цикла неоадьювантной терапии, в группе больных без системной неоадьювантной терапии — от выполнения хирургического этапа лечения. Для оценки показателей общей выживаемости (ОВ) и БВ использовали метод Каплана–Майера.

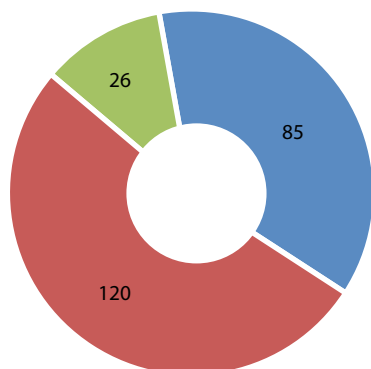
При анализе данных применяли *log-rank*-тест, различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всем больным ($n = 231$) была выполнена РЦЭ. Ортотопическая пластика мочевого резервуара проведена у 85 (36,8 %) больных, гетеротопическая, включая операцию Брикера, — у 120 (52 %), уретерокутанеостомия — у 26 (11,2 %) (рис. 1).

Оценку эффективности НАПХТ проводили через 15–20 дней после ее окончания согласно критериям ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Полный ответ зарегистрирован у 9 (10,5 %) пациентов, частичный — у 35 (40,7 %), стабилизация и прогрессирование заболевания — у 36 (41,9 %) и 6 (7,0 %) пациентов соответственно.

После проведенной РЦЭ патоморфоз I степени зарегистрирован у 25 (29,0 %) больных, II степени (слабый) — у 28 (32,6 %), III степени (умеренный) — у 24 (27,9 %), IV степени (полный) — у 9 (10,5 %).



■ Ортотопическая пластика / Orthotopic neobladder
■ Гетеротопическая пластика + операция Брикера / Heterotopic urinary diversion + Bricker bladder
■ Уретерокутанеостомия / Ureterocutaneostomy

Рис. 1. Распределение пациентов по видам деривации мочи
Fig. 1. Distribution of patients by type of urinary diversion

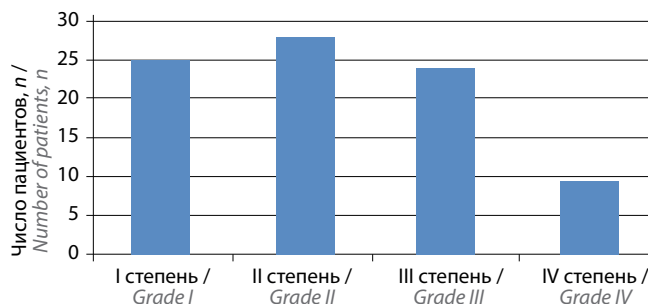


Рис. 2. Диаграмма оценки степени лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой

Fig. 2. Diagram of evaluation of the grade of treatment pathomorphosis per G.A. Lavnikova

Следовательно, выраженный патоморфоз в различной степени выявили у 51 (59,3 %) из 86 больных (рис. 2).

За первые 90 сут после хирургического лечения зарегистрировано 6 (2,6 %) летальных исходов в связи с развитием различных послеоперационных осложнений. От прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении умерли 67 из 231 больного, что составило 29,0 % от общего числа пациентов, включенных в исследование.

Медиана времени наблюдения за больными составила 62 мес. У больных, которым была проведена НАПХТ, медиана ОВ составила 44,9 мес, у пациентов без НАПХТ — 36,8 мес (рис. 3).

Показатель БВ в группе НАПХТ составил 39,8 мес, у пациентов без НАПХТ — 32,5 мес ($p = 0,08$) (рис. 4).

Группу НАПХТ преимущественно составили пациенты с неблагоприятным прогнозом: распространенность первичной опухоли T3–T4 в 56 случаях

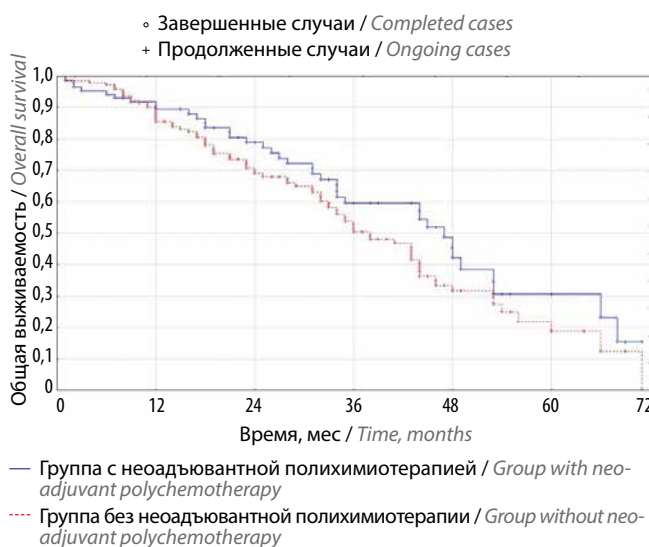


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, включенных в исследование (график Каплана–Майера)

Fig. 3. Overall survival of patients included in the study (Kaplan–Meier method)

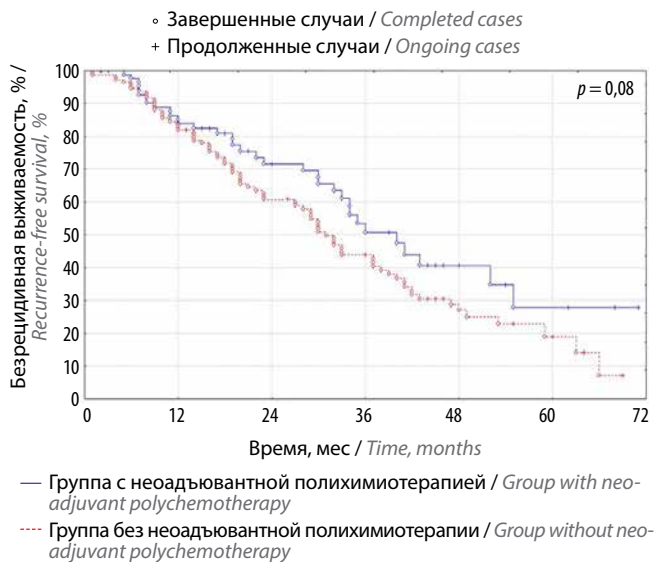


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование (график Каплана—Майера)

Fig. 4. Recurrence-free survival of patients included in the study (Kaplan—Meier curve)

и T1—T2 в 30 случаях; в группе без НАПХТ — 28 и 117 случаев соответственно ($p < 0,01$). При оценке выживаемости отмечается тенденция к улучшению результатов лечения пациентов, получавших НАПХТ, заключающемуся в увеличении БВ до 39,8 мес по сравнению с 32,5 мес в группе пациентов, не получивших НАПХТ ($p = 0,08$), и в увеличении ОВ на 8,1 мес ($p = 0,09$).

Таким образом, дальнейшее изучение влияния неоадьювантной системной противоопухолевой терапии у пациентов с МИРМП на большем количестве материала может доказать достоверное увеличение показателей как БВ, так и ОВ.

Обсуждение

Около 45 % случаев РМП на момент постановки диагноза являются мышечно-инвазивными. Особенно следует обратить внимание на сохраняющуюся высокую смертность в течение 1 года с момента установки диагноза, которая составляет 14 % [1].

После РЦЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией 5-летняя ОВ составляет около 50 % в случае отсутствия выхода опухоли в окружающую клетчатку. При большей распространенности опухоли или поражении лимфатических узлов данный показатель снижается до 30 %. Микрометастазы в лимфатических узлах могут быть подвергнуты эффективному воздействию к моменту РЦЭ на фоне НАПХТ. В большом метаанализе, включившем 13 391 пациента, по оценке эффективности НАПХТ на основе платиносодержащих режимов показано увеличение ОВ через 5 лет наблюдения на 5 % [4].

Несмотря на рекомендации по проведению НАПХТ с последующей РЦЭ при лечении МИРМП, такая ком-

бинация используется явно недостаточно. При оценке результатов, приведенных A.R.A.N. Hamid и соавт., было продемонстрировано, что только у 21,5 % из 13 391 больного МИРМП выполняли НАПХТ [4]. Несмотря на дискуссию, которая проводится в рамках «за» и «против» по данному виду лечения, можно выдвинуть ряд аргументов в пользу НАПХТ у больных МИРМП:

- Системная полихимиотерапия в большинстве случаев лучше переносится до операции, чем после нее (можно использовать более высокие дозы и большее количество циклов, чем после операции).
- Пациенты с местно-распространенным заболеванием, вероятно, будут получать выигрыш значительно чаще, чем в случае выявления более массивного поражения лимфатических узлов.
- НАПХТ снижает частоту перехода местно-распространенных опухолей в метастатические формы, позволяя повысить вероятность отрицательного хирургического края (R0), который является известным предиктором местного рецидива после РЦЭ.
- НАПХТ позволяет клиницисту оценить ответ опухоли на лечение и таким образом помогает в определении стратегии адьювантной терапии путем выявления малоэффективных препаратов, которых следует избегать в послеоперационном периоде.
- Последующие молекулярно-генетические исследования в пред- и послеоперационном периодах позволяют оценить чувствительность к различным препаратам и представить наиболее эффективные комбинации лекарственных препаратов.

Следует сказать, что использование НАПХТ не коррелирует с повышенным риском осложнений в послеоперационном периоде, повторных операций, инфекционных осложнений. Таким образом, в настоящее время существует несколько режимов, которые чаще всего используют для НАПХТ: CG и классический MVAC. У пациентов со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) замена цисплатина на карбоплатин не является равнозначной альтернативой. Нет клинических исследований, поддерживающих эффективность применения карбоплатина как режима НАПХТ.

В нашем исследовании у 9 (10,5 %) из 86 пациентов отмечен полный ответ (согласно критериям RECIST 1.1), лечебный патоморфоз IV степени — у 9 (10,5 %). Ранее ОВ применялась в качестве первичной конечной точки для оценки НАПХТ. Несмотря на то что этот показатель до сих пор остается основным для оценки конечной точки, используются и другие параметры, которые можно проанализировать за более короткий период.

В различных исследованиях распределение категории pT после НАПХТ варьирует вследствие ряда причин. Это зависит от дизайна исследования, критериев включения, использования различных режимов

и доз препаратов. Приведенные нами данные о категории pT у 86 пациентов позволяют за короткий период проанализировать предварительные результаты и прогнозировать их в более отдаленные сроки после НАПХТ. Помимо эффективности проводимого лечения существенную роль играют токсичность и качество жизни в период лечения и после его окончания. Наиболее распространенными побочными эффектами являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, рвота и диарея. Анемия I–II степеней — допустимое изменение, которое может быть связано как с проявлением самого заболевания, так и с токсичностью лечения.

В последние годы наблюдается интерес к использованию dose-dense химиотерапии (химиотерапия с сокращенными интервалами/уплотненная химиотерапия), позволяющей вводить более высокие дозы цитостатиков с сокращенными интервалами между введениями.

В настоящий момент не определен наиболее оптимальный режим НАПХТ при МИРМП. Необходима оценка отдаленных результатов рандомизированных исследований по сравнению режима dose-dense MVAC и CG [8, 9].

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования GETUG/AFU V05 VESPER RCT по оценке режимов dose-dense MVAC и CG у 493 пациентов (НАПХТ — 437 пациентов, адъювантная химиотерапия — 56). Полученные результаты были сопоставимы по патоморфологическому ответу опухоли (ypT0M0) у пациентов группы ddMVAC (42 %) и группы CG (36 %) ($p = 0,2$).

Частота достижения статуса <ypT2N0 составила 63 и 50 % в группах ddMVAC и CG соответственно [9].

В реальной клинической практике отдается предпочтение режиму CG, dose-dense MVAC может рассматриваться как альтернативный вариант у молодых пациентов с функциональным статусом ECOG 0–1 и отсутствием выраженных сопутствующих заболеваний [10].

Заключение

Полученные результаты показали преимущество НАПХТ и РЦЭ по сравнению только с РЦЭ. Данные литературы в большинстве случаев также подтверждают целесообразность этой комбинации. В настоящий момент нет практических инструментов стратификации и отбора пациентов для проведения платиносодержащих режимов полихимиотерапии. Такой подход позволит выделить больных, которые получают преимущество от проводимого комбинированного лечения.

Важным прогностическим фактором является достижение полного лечебного патоморфоза (ypT0) после НАПХТ.

Проводимые клинические исследования с использованием новых лекарственных препаратов (иммунотерапия, таргетная терапия и др.) и разработка номограмм на основе полученных результатов позволяют надеяться на последующее улучшение результатов лечения с применением органосохраняющих методик как в отношении продолжительности жизни, так улучшения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. 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.).
3. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
4. Hamid A.R.A.H., Ridwan F.R., Parikesit D. et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. BMC Urol 2020;20(1):158. DOI: 10.1186/s12894-020-00733-z
5. Mir M.C., Marchioni M., Zargar H. et al. Nomogram predicting bladder cancer-specific mortality after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: results of an international consortium. Eur Urol Focus 2021;7(6):1347–54. DOI: 10.1016/j.euf.2022.01.009
6. Narain T.A., Mohan Tosh J., Gautam G. et al. Neoadjuvant therapy for cisplatin ineligible muscle invasive bladder cancer patients: a review of available evidence. Urology 2021;154:8–15. DOI: 10.1016/j.urology.2021.03.010
7. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. 13 с. Lavnikova G.A. Histological method of quantitative evaluation of therapeutic tumor damage. Moscow: Metodicheskie Rekomendatsii, 1979. 13 p. (In Russ.).
8. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol 2022;40(18):2013–22. DOI: 10.1200/JCO.21.02051
9. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. Eur Urol 2021;79(2):214–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.024

10. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):523–9.
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32

Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practical guidelines on drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2021;11(3s2):523–9. (In Russ.).
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32

Вклад авторов

О.Б. Карякин, Н.В. Воробьев: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
И.Н. Заборский: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;

А.Г. Мурадян, К.Н. Сафиуллин, И.А. Тараки, Г.А. Демьяшкин: сбор и обработка материала;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ полученных данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.B. Karyakin, N.V. Vorobyov: developing the research concept and design, article writing, article editing;

I.N. Zaborskiy: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;

A.G. Muradyan, K.N. Safiullin, I.A. Taraki, G.A. Demyashkin: collection and processing of material;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>

И.Н. Заборский / I.N. Zaborskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>

А.Г. Мурадян / A.G. Muradyan: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

К.Н. Сафиуллин / K.N. Safiullin: <https://orcid.org/0000-0002-3029-9213>

И.А. Тараки / I.A. Taraki: <https://orcid.org/0000-0002-1870-3607>

Г.А. Демьяшкин / G.A. Demyashkin: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

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 и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиалов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center and P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branches of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 21.04.2022. Принята к публикации: 18.10.2022.

Article submitted: 21.04.2022. Accepted for publication: 18.10.2022.

Опыт применения фотодинамической терапии при ранних стадиях рака полового члена

В.Н. Капинус, О.Б. Карякин, Е.В. Ярославцева-Исаева, О.Е. Поповкина, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Виктория Николаевна Капинус kapinus70@mail.ru

Введение. Рак полового члена — одна из редких онкологических патологий. В связи с интимностью данной зоны поражения и большой значимостью органа для психоэмоционального состояния пациента при выборе метода лечения заболевания ранних стадий предпочтение отдается органосохраняющим опциям, позволяющим минимизировать влияние на качество жизни больного без отражения на онкологических результатах.

Цель исследования — оценка эффективности лечения рака полового члена ранних стадий методом фотодинамической терапии (ФДТ) с производными хлорина Е6.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2021 г. по поводу ранних стадий рака полового члена ФДТ с производными хлорина Е6 была проведена 15 пациентам в возрасте от 29 до 84 лет (средний возраст 56,4 года). По распространенности опухоли соответствовали *Tin situ*–T1bN0M0. ФДТ проводили с предварительным введением фотосенсибилизатора фотолон или фоторан. Лазерное воздействие на опухолевые очаги осуществляли через 3 ч после введения фотосенсибилизатора на лазерном аппарате «Латус-2» (662 нм), световая доза — 200–300 Дж/см², плотность мощности — 0,21–0,41 мВт/см².

Результаты. После проведения 1-го сеанса ФДТ полная регрессия зарегистрирована у 11 (73,3 %) пациентов, частичная — у 4 (26,7 %) больных, которым через 2 мес был проведен 2-й сеанс ФДТ с полным эффектом. Таким образом, у всех больных достигнута полная регрессия новообразований. Длительность наблюдения составила 6–56 мес. Рецидив диагностирован у 1 (6,7 %) пациента через 36 мес после проведения ФДТ, 14 (93,3 %) пациентов наблюдаются без признаков местного рецидива, из них более 4 лет — 3 мужчин, более 3 лет — 1, более 2 лет — 3, более 1 года — 4 и более 6 мес — 3. За время наблюдения ни у одного пациента регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

Заключение. ФДТ с производными хлорина Е6 — эффективный органосохраняющий способ лечения рака полового члена ранних стадий с удовлетворительными онкологическими результатами без ухудшения качества жизни пациента. У 93,3 % больных не отмечено местного рецидива заболевания, за период наблюдения ни у одного пациента отдаленного метастазирования не выявлено. Необходимо отметить удовлетворительные косметические результаты лечения: у всех пациентов сформировались эластичные недеформирующие рубцы с полным сохранением анатомических структур полового члена, не отмечены нарушения эректильной функции и акта мочеиспускания после ФДТ.

Ключевые слова: рак полового члена, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотолон, фоторан

Для цитирования: Капинус В.Н., Карякин О.Б., Ярославцева-Исаева Е.В. и др. Опыт применения фотодинамической терапии при ранних стадиях рака полового члена. Онкоурология 2022;18(3):99–106. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-99-106

Experience of using photodynamic therapy in early stages of penile cancer

V.N. Kapinus, O.B. Karyakin, E.V. Yaroslavtseva-Isaeva, O.E. Popovkina, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Viktoriya Nikolaevna Kapinus kapinus70@mail.ru

Background. Penile cancer is a rare oncological pathology. Due to the intimate nature of the affected area and high significance of the organ for psycho-emotional state of the patient, at the early stages of the disease organ-sparing operations are preferred allowing to minimize the effect on patient's quality of life without affecting oncological results.

Aim. To evaluate the effectiveness of treatment of early stages penile cancer using photodynamic therapy (PDT) with chlorin E6 derivatives.

Materials and methods. Between 2017 and 2021, PDT with chlorin E6 derivatives to treat early-stage penile cancer was performed in 15 patients between the ages of 29 and 84 years (mean age 56.4 years). Tumor stage was *Tin situ*–1bNOMO. PDT was performed with preliminary administration of Photolon and Photoran photosensitizers. Laser exposure on the tumor lesions was performed 3 hours after photosensitizer administration using laser device Latus-2 (662 nm), light dose 200–300 J/cm², power density 0.21–0.41 mW/cm².

Results. After 1 PDT session, full regression was observed in 11 (73.3 %) patients, partial regression in 4 (26.7 %) patients who underwent 2nd session 2 months later with full effect. Therefore, in all patients full regression of the tumors was achieved. Follow-up duration was 6–56 months. Recurrence was diagnosed in 1 (6.7 %) patient 36 months after PDT, 14 (93.3 %) patients are under observation without signs of local recurrence, among them for more than 4 years – 3 men, more than 3 years – 1, more than 2 years – 3, more than 1 year – 4 and more than 6 months – 3. During the follow-up, no regional or distant metastases were observed in any of the patients.

Conclusion. PDT with chlorin E6 derivatives is an effective organ-sparing treatment method for early-stage penile cancer with satisfactory oncological results without negative effect on patients' quality of life. In 93.3 % of patients, local recurrence of the disease was not observed; during follow-up no distant metastases were diagnosed. It is necessary to point out satisfactory cosmetic results of the treatment: in all patients, elastic non-deforming scars were formed with full preservation of anatomical structures of the penis, no erectile dysfunction or disruption of urination were observed after PDT.

Keywords: penile cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, Photolon, Photoran

For citation: Kapinus V.N., Karyakin O.B., Yaroslavl'tseva-Isaeva E.V. et al. Experience of using photodynamic therapy in early stages of penile cancer. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2022;18(3):99–106. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-99-106

Введение

Рак полового члена — одна из редких онкологических патологий, однако отмечается некоторый рост числа заболевших. Так, в 2010 г. в России было зарегистрировано 499 новых случаев заболевания, в 2020 г. — 637 [1].

Общеизвестны факторы риска развития рака полового члена. Наличие крайней плоти в 3 раза увеличивает риск у мужчин по сравнению с теми, которым была выполнена циркумцизия в детстве. При фимозе отмечается 7–10-кратное увеличение риска, вероятно из-за хронического воспаления. Курение табака повышает риск в 5 раз. Проведение фототерапии псораленом и ультрафиолетом А для лечения псориаза увеличивает риск развития рака полового члена у мужчин в 286 раз, чем в общей популяции [2]. Вирусы папилломы человека онкогенных 16, 6, 18-го типов определяются у 70–100 % пациентов при внутриэпителиальной неоплазии и у 30–40 % — при инвазивном раке [3–6].

Такие патологические состояния, как интраэпителиальная неоплазия (*carcinoma in situ*), эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна, склерозирующий лихен, кожный рог, лейкоплакия и гигантские остроконечные кондиломы, являются факультативными предраковыми заболеваниями, требующими лечения во избежание трансформации в неоплазии [7].

В связи с интимностью данной зоны поражения и большой значимостью органа для психоэмоционального состояния пациента в современной клинической практике при выборе метода лечения, особенно

предраковых состояний и начальных стадий заболевания, предпочтение отдается органосохраняющим видам терапии. Такой подход позволяет минимизировать влияние на качество жизни больного, при этом не отражается на онкологических результатах.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) при начальных стадиях заболевания (Tis, Ta, T1a (G₁, G₂)) возможно применение таких органосохраняющих методов лечения, как лазерная абляция (углекислый (CO₂) лазер, неодимовый (Nd:YAG) лазер), криотерапия, аппликации 5-фторурацила, хирургическое/микрохирургическое удаление по методу Mohs с циркумцизией, удаление головки с реконструкцией или без нее, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, а также фотодинамическая терапия (ФДТ) [8].

Однако в связи с низкой частотой рака полового члена и отсутствием рандомизированных исследований в данной области нет единого мнения по поводу оптимальной тактики ведения этой категории больных.

Одна из современных технологий — ФДТ, основанная на фотохимической реакции, развивающейся в результате взаимодействия лазерного излучения и фотосенсибилизатора (ФС), накопившегося в патологических тканях. Более 3 десятилетий метод успешно применяется для лечения онкологических и неонкологических заболеваний [9]. При этом ФДТ имеет ряд преимуществ, таких как минимальное повреждение окружающих здоровых тканей в связи с избирательным нако-

плением ФС, отсутствие лимитирующих доз ФС и светового воздействия. Вследствие этого имеется возможность многократного повторения процедуры, сохранения структуры коллагеновых волокон, что обеспечивает минимальные рубцовые изменения и сохранение анатомо-функциональной целостности тканей.

В течение последних десятилетий в отечественных и зарубежных публикациях освещаются данные по применению ФДТ при интраэпителиальной неоплазии (*carcinoma in situ*), эритроплазии Кейра и начальных стадиях рака полового члена, но, как правило, это сообщения о единичных [10–15] или малочисленных наблюдениях [16–19].

Так, L. Feldmeyer и соавт. сообщают об 11 пациентах с эритроплазией Кейра, у которых была применена ФДТ с предварительной аппликацией метиламинолевулиновой кислоты, что позволило у 3 больных получить полную регрессию, сохраняющуюся в течение 24–51 мес, у 4 мужчин — частичную ремиссию, сохраняющуюся в течение 2–45 мес, у 4 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания [16].

В обзоре E.L. Maranda и соавт. проанализированы 10 сообщений о результатах ФДТ с топическим применением метиламинолевулиновой и аминолевулиновой кислоты в малочисленных группах (от 1 до 23 пациентов), всего у 67 пациентов с эритроплазией Кейра. Полная ремиссия была достигнута у 30 (62,5 %) из 48 пациентов, получавших ФДТ с метиламинолевулиновой кислотой; ФДТ с аминолевулиновой кислотой показала частоту ремиссии 58,3 % [17].

Группа китайских исследователей сообщила о 4 случаях лечения веррукозной карциномы полового члена, которым проводилась многокурсовая топическая ФДТ с применением аминолевулиновой кислоты в сочетании с кюретажем. В результате использования данной методики у 3 (75 %) из 4 мужчин в течение 5 лет признаков рецидива заболевания не отмечено [18].

Коллектив российских авторов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии представил данные об опыте успешного применения ФДТ у 11 пациентов с предраком и раком полового члена, у 9 из них лечение проводилось по поводу первично выявленного рака, у 1 — продолженного роста после химиолучевой терапии, у 1 — рецидива после циркумизии.

У части больных ФДТ проводилась с аппликационным ФС аласенс (средство на основе 5-аминолевулиновой кислоты, НИОПИК, Россия), у части использовался ФС для внутривенного введения радахлорин (на основе хлорина Е6, Рада-Фарма, Россия), световая доза составляла от 200 до 350 Дж/см².

Полная регрессия была достигнута у 9 пациентов (у 8 пациентов с первичной опухолью и у 1 больного с рецидивом), частичная регрессия — у 2, которым через 3 мес после ФДТ было проведено хирургическое лечение. Период наблюдения за пациентами составил

от 5 до 32 мес. Рецидив возник через 20 мес в зоне ФДТ у 1 пациента, которому была проведена ФДТ по поводу рецидива опухоли после хирургического лечения. У другого пациента через 9 мес диагностирован рецидив заболевания в виде нового очага поражения за пределами зоны ФДТ, был выполнен повторный курс ФДТ, в течение 11 мес наблюдения рецидива заболевания не отмечено. Кроме этого, не зафиксировано побочных реакций и осложнений, связанных с проведением ФДТ. Данное лечение позволило сохранить анатомо-функциональную целостность органа у всех пациентов [19].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что в качестве органосохраняющего метода лечения при предраке и начальном неинвазивном раке полового члена может быть с определенным успехом использована ФДТ, однако в большей части сообщений она проводилась с аппликационным (топическим) применением таких ФС, как метиламинолевулиновая кислота и аминолевулиновая кислота.

Цель исследования — оценить эффективность лечения ранних стадий рака полового члена методом ФДТ с внутривенным введением ФС производных хлорина Е6.

Материалы и методы

В отделе фотодинамической диагностики и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии в период с 2017 по 2021 г. по поводу ранних стадий рака полового члена ФДТ была проведена 15 пациентам в возрасте от 29 до 84 лет (средний возраст 56,4 года).

Распределение пациентов по возрасту и клиническим особенностям опухоли (локализация, размер, клиническая форма) представлено в таблице.

Все новообразования имели морфологическую верификацию, по распространенности опухоли соответствовали *Tin situ*–T1bN0M0. Для уточнения распространенности процесса были выполнены стандартные обследования, включающие ультразвуковое исследование, спиральную компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, магнитно-резонансную томографию органов малого таза; данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Проведена диагностика папилломавирусной инфекции (ДНК вирусов папилломы человека 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68-го типов) с помощью полимеразной цепной реакции; ДНК вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов обнаружена у 4 (26,7 %) мужчин.

Фотодинамическую терапию проводили после предварительного внутривенного введения раствора ФС. Информированное согласие получено от всех пациентов.

Для проведения ФДТ использовали ФС, производные хлорина Е6: у 13 пациентов — фотолон (комплекс

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of patient

Характеристика Characteristic	n	%
Возраст, лет: Age, years:		
18–44	5	33,3
45–60	1	6,7
61–75	7	46,7
76–90	2	13,3
Стадия заболевания (Т): Stage of the disease (T):		
Tin situ	3	20,0
T1a	11	73,3
T1b	1	6,7
Размер опухолевого очага, см: Size of tumor, cm:		
<2,0	6	40,0
2,0–4,0	7	46,7
>4,0	2	13,3
Клиническая форма: Clinical form:		
поверхностная superficial	5	33,3
экзофитная exophytic	7	46,7
язвенная ulcerative	3	20,0
Локализация опухолевого очага: Localization of tumors:		
головка полового члена the glans penis	9	60,0
головка и крайняя плоть glans and prepuce penis	6	40,0

тринатриевой соли хлорина Е6 и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона, РУП «Белмед-препараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012) в дозе 1,0–1,17 мг/кг массы тела; у 2 больных — фоторан (тринатриевая соль хлорина Е₆, ООО «РАНФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-004885 от 13.06.2018) в дозе 1,0–1,1 мг/кг массы тела.

Рассчитанные дозы ФС растворяли в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин.

После введения ФС пациенты соблюдали световой режим в течение 2–3 сут, случаев проявлений кожной фототоксичности не зарегистрировано.

Лазерное облучение опухоли проводили через 3 ч после введения ФС светом длиной волны 662 нм на лазерном аппарате «Латус-2» с плотностью мощности 0,21–0,41 мВт/см² по полипозиционной методике, плотность световой энергии при лечении рака полового

члена составила 200–300 Дж/см². В зависимости от клинических особенностей процесса и ответа опухоли на лечение использовали различные методы ФДТ: однокурсовую (n = 10), многокурсовую (n = 5), с дистанционным облучением и дополнительным внутритканевым облучением при экзофитном росте опухоли или при вовлечении начального отдела мочеиспускательного канала. Поля формировали с захватом окружающих тканей 0,5–0,7 см и обязательно проводили экранирование окружающих тканей от повреждающего действия лазерного света с использованием светонепроницаемого материала.

Для купирования болевого синдрома во время лечения местная анестезия 2 % раствором лидокаина была выполнена 1 пациенту, спинальная анестезия — 10 больным, остальным пациентам с локализованными поверхностными образованиями перед сеансом ФДТ проводилась только премедикация ненаркотическими и/или наркотическими анальгетиками.

У 10 мужчин с местно-распространенным процессом и после спинальной анестезии для предотвращения задержки мочи из-за отека в зоне лечения вводили мочевого катетер на 1–2 сут.

В течение 5–7 сут пациенты получали ненаркотические и/или наркотические анальгетики в зависимости от площади облучения и индивидуального уровня болевой чувствительности, антибактериальную терапию, а также местно использовались мазевые препараты, обладающие противовоспалительными и репаративными свойствами, такие как мазь левомеколь, синтозоновая эмульсия, метилурациловая мазь, мазь офломелид.

Результаты

На рис. 1–3 представлен вид полового члена до применения ФДТ и после нее.

Ни у одного пациента при инфузии ФС фотолон и фоторан в терапевтических дозах не отмечено гематологической и/или гепато-, нефротоксичности.

В 1-е сутки после лазерного облучения наблюдались стандартные признаки фотохимических реакций, протекающих в опухолях: гиперемия и отек подлежащих и окружающих тканей, в некоторых ситуациях — экссудация с поверхности опухоли, появлялись очаги геморрагического некроза (см. рис. 1, б, рис. 3, б). Отек крайней плоти и головки полового члена сохранялся в течение 3–5 сут.

На 3–5-е сутки после сеанса ФДТ формировался некротический струп (см. рис. 2, б), который самостоятельно отторгался на 20–30-е сутки (см. рис. 2, в).

После отторжения некротических струпов эпителизация первичным натяжением происходила к 30–60-м суткам (см. рис. 2, г, рис. 3, в), осложнений в виде патологической кровоточивости, инфицирования, нарушения мочеиспускания не зафиксировано.

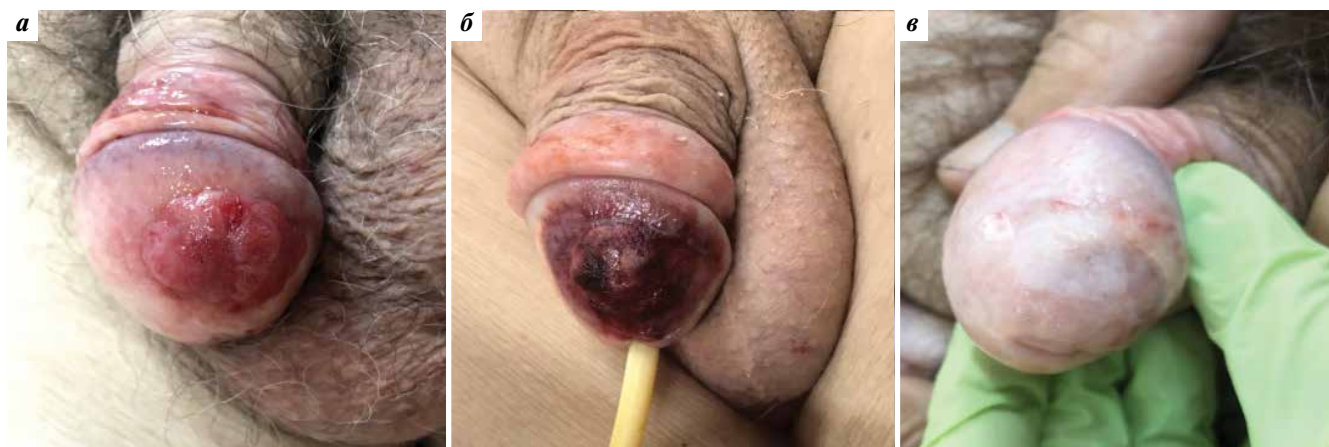


Рис. 1. Рак головки полового члена стадии cT1aN0M0 у пациента К.: а – до фотодинамической терапии; б – 1-е сутки после лечения; в – 18 мес после лечения

Fig. 1. Penile cancer, stage cT1aN0M0, in patient K.: a – before photodynamic therapy; б – on day 1 after treatment; в – 18 months after treatment



Рис. 2. Рак головки полового члена стадии cT1aN0M0 у пациента М.: а – до фотодинамической терапии; б – 5-е сутки после лечения; в – 21-е сутки после лечения; г – 42-е сутки после лечения; д – 3 мес после лечения; е – 48 мес после лечения

Fig. 2. Penile cancer, stage cT1aN0M0, in patient M.: a – before photodynamic therapy; б – on 5 day after treatment; в – on day 21 after treatment; г – on day 42 after treatment; д – 3 months after treatment; е – 48 months after treatment

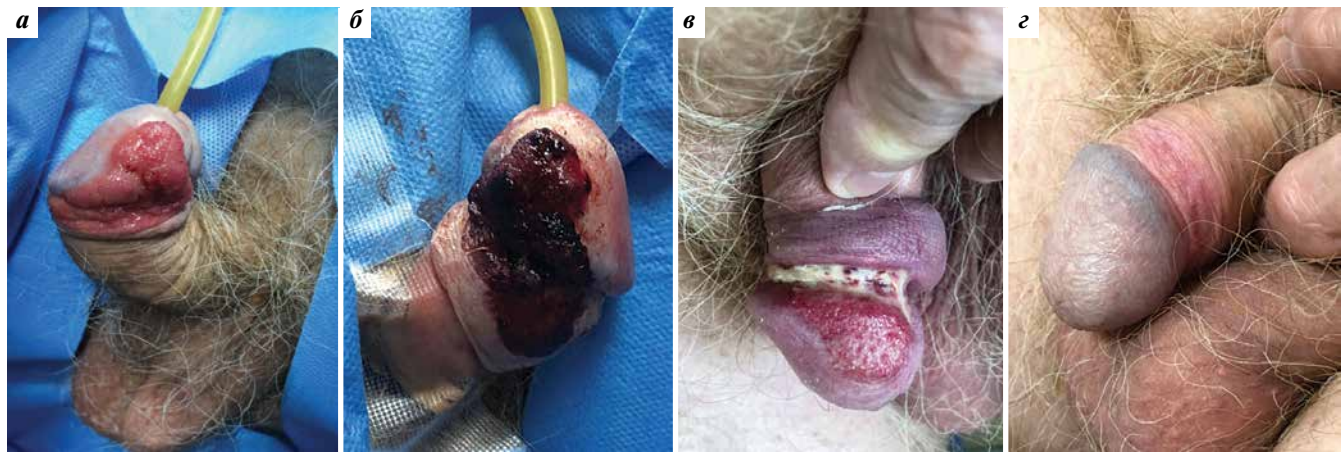


Рис. 3. Рак головки полового члена стадии cT1aN0M0 у пациента Б.: а — до фотодинамической терапии; б — 1-е сутки после лечения; в — 3 мес после лечения; г — 9 мес после лечения
Fig. 3. Penile cancer, stage cT1aN0M0, in patient B.: a — before photodynamic therapy; б — on 1 day after treatment; в — 3 months after treatment; г — 9 months after treatment

После проведения 1-го сеанса ФДТ полная регрессия зарегистрирована у 11 (73,3 %) пациентов, частичная — у 4 (26,7 %) больных, которым через 2 мес был проведен 2-й сеанс ФДТ с полным эффектом. Таким образом, у всех больных раком полового члена достигнута полная регрессия новообразований.

В установленные сроки в исследуемой группе пациентам проводились плановые контрольные обследования, включающие визуальный осмотр и выполнение инструментальных методов исследования (ультразвукового исследования, по показаниям — спиральной компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, магнитно-резонансной томографии органов малого таза).

Длительность наблюдения за больными составила 6–56 мес. Рецидив диагностирован у 1 (6,7 %) пациента через 36 мес после проведения ФДТ, 14 (93,3 %) пациентов наблюдаются без признаков местного рецидива, из них более 4 лет — 3 мужчины, более 3 лет — 1, более 2 лет — 3, более 1 года — 4 и более 6 мес — 3. Кроме этого, за время наблюдения ни у одного пациента регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

Особо необходимо отметить удовлетворительные косметические результаты лечения: у всех пациентов сформировались эластичные недеформирующие рубцы с полным сохранением анатомических структур полового члена (см. рис. 1, в, рис. 2, д, е, рис. 3, г), не отмечены эректильные дисфункции и нарушения акта мочеиспускания после проведенной ФДТ.

Обсуждение

Приоритетным методом лечения злокачественных новообразований полового члена является хирургический, но применение альтернативных органосохраняющих методик обеспечивает лучшее качество жизни, особенно у пациентов с ранними стадиями заболевания.

Вариантами лечения считаются дистанционная лучевая терапия, брахитерапия или сочетанная лучевая терапия, после проведения которых возможны рецидивы только в 10–30 % случаев. Однако для достижения необходимого эффекта необходимо использование высоких доз облучения, что может служить причиной развития ятрогенных осложнений, таких как стеноз уретры (20–35 %), некроз головки полового члена (10–20 %) и поздний фиброз [20, 21].

Еще одним минимально инвазивным методом лечения начальных стадий рака полового члена является лазерная абляция CO₂ и Nd:YAG или комбинация обоих. Частота рецидивов, по данным литературы, колеблется от 10 до 48 % для лазера Nd:YAG, от 14 до 23 % для лазера CO₂ и составляет 19 % при совместном применении лазерной техники CO₂ и Nd:YAG. Частота осложнений, как правило, невысокая и включает кровотечение (8 %), инфекцию (2 %) с риском развития стеноза мочеиспускательного канала около 1 % [7].

Кроме этого, достаточно часто применяются хирургические техники, такие как глансэктомия, частичная пенэктомия и микрохирургическое удаление по методу Mohs. На стадиях заболевания T_{in situ}–T1a частота рецидивов составляет от 4–6 до 32 %, из осложнений в небольшом проценте случаев отмечают местные инфекции (3 %) и стеноз мочеиспускательного канала (6 %) [7].

Проведенный анализ лечения пациентов с ранними стадиями рака полового члена методом ФДТ с внутривенным введением ФС хлоринового ряда продемонстрировал достаточную онкологическую эффективность на сроках наблюдения до 5 лет (частота местных рецидивов составила 6,7 %), отсутствие осложнений, возможность сохранить половой член, что обеспечило неизменную мочевою и сексуальную функции и не повлияло на качество жизни пациентов.

Кроме этого, при ФДТ полная резорбция опухоли может быть достигнута как при однократном воздействии,

так и при необходимости (местно-распространенные формы, частичная регрессия) возможны повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли без развития побочных эффектов и ухудшения прогноза заболевания.

Заключение

Фотодинамическая терапия с внутривенным введением ФС производными хлорина Е6 можно рассматривать как эффективный органосохраняющий способ лечения рака полового члена ранних стадий с удовлетворительными онкологическими результатами без ухудшения качества жизни пациента. Используемые ФС хлоринового ряда (фотолон, фоторан) обладают высокой фотодинамической активностью и терапевтической эффективностью, не имеют гематологической, нефро- и гепатотоксичности, быстро выводятся

из организма и благодаря высокому клиренсу не вызывают длительной фотосенсибилизации, что полностью решает проблему длительной кожной фототоксичности, являющейся основным недостатком при применении ФС других классов, таких как фталоцианины или гематопорфирины.

После проведения ФДТ с внутривенным введением ФС хлоринового ряда у 93,3 % больных не отмечено местного рецидива заболевания, за период наблюдения ни у одного пациента отдаленного метастазирования не диагностировано.

Такое лечение, бесспорно, позволило сохранить сексуальные и психосоциальные аспекты качества жизни, так как не изменились анатомия органа и физиологическое мочеиспускание, не отмечено нарушение эректильной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Stern R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):553–62. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.04.004
3. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004;193(1):35–44. DOI: 10.1007/s00430-003-0181-2
4. Fisman S., Grimstad O. Two cases of erythroplasia of Queyrat with persistent post-treatment inflammation after histological remission of epithelial dysplasia. *Eur J Dermatol* 2015;25(4):348–9. DOI: 10.1684/ejd.2015.2568
5. Wang J.B., Man X.H., Liu Y.H., Fang K. Detecting HPV DNA in tissues of external genital squamous cell carcinoma *in situ* by PCRFLP technique. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003;25(6):667–70.
6. Djajadiningrat R.S., Jordanova E.S., Kroon B.K. et al. Human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer and association with clinical outcome. *J Urol* 2015;193(2):526–31. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.087
7. Hakenberg O.W., Compérat E., Minhas S. et al. EAU Guidelines on Penile Cancer. 2019. Accessed 20 April 2019. Available at: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>.
8. Клинические рекомендации. Рак полового члена. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. 56 с. Clinical guideline. Penile cancer. Ministry of Health of Russia. 2020. 56 p. (In Russ.).
9. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):4–22. DOI: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22 Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):4–22. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
10. Василевская Е.А., Варданыан К.Л., Дзыбова Э.М. Опыт применения фотодинамической терапии с метиламинолевулиновой кислотой при эритроплазии Кейра. *Клиническая дерматология и венерология* 2015;5(5):98–103. DOI: 10.17116/klinderma201514598-103 Vasilevskaia E.A., Vardanyan K.L., Dzybova E.M. Experience in the use of photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid in patients with erythroplasia of Queyrat. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2015;14(5):98–103. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201514598-103
11. Ягудаев Д.М., Енгай В.А., Алферов А.С. и др. Фотодинамическая терапия как органосохраняющий метод лечения рака полового члена. *Лазерная медицина* 2015;19(1):37–9. DOI: 10.37895/2071-8004-2015-19-1-37-39 Yagudaev D.M., Yengai V.A., Alferov A.S. et al. Photodynamic therapy as an organ-sparing technique in cancer of the penis. *Lazernaya meditsina = Laser Medicine* 2015;19(1):37–9. (In Russ.). DOI: 10.37895/2071-8004-2015-19-1-37-39
12. Церковский Д.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена (клиническое наблюдение). *Biomedical Photonics* 2018;7(1):37–40. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-1-37-40 Tzerkovsky D.A., Artemyeva T.P. Photodynamic therapy for penile leukoplakia (case report). *Biomedical Photonics* 2018;7(1):37–40. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-1-37-40
13. Skroza N., La Viola G., Pampena R. et al. Erythroplasia of Queyrat treated with methyl aminolevulinate-photodynamic therapy. *G Ital Dermatol Venereol* 2020;155(1):103–6. DOI: 10.23736/S0392-0488.16.05163-4
14. Iafrate M., Mancini M., Prayer Galetti T. et al. Efficacy of topical photodynamic therapy in the treatment of Erythroplasia of Queyrat. *Dermatol Reports* 2020;12(1):8566. DOI: 10.4081/dr.2020.8566
15. Ягудаев Д.М., Генс Г.П., Кадыров З.А. и др. Фотодинамическая терапия при раке полового члена. *Biomedical Photonics* 2020;9(1):42–6. DOI: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-42-46 Yagudaev D.M., Gens G.P., Kadyrov Z.A. et al. Photodynamic therapy of penile cancer. *Biomedical Photonics* 2020;9(1):42–6. DOI: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-42-46
16. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Töndury B. et al. Methylaminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of erythro

- plasia of Queyrat. *Dermatology* 2011;223(1):52–6.
DOI: 10.1159/000330328
17. Maranda E.L., Nguyen A.H., Lim V.M. et al. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;31(9):1971–6. DOI: 10.1007/s10103-016-2005-9
18. He X., Zhang J., Tan L. et al. Treatment of verrucous carcinoma in penis with topical aminolevulinic acid photodynamic therapy: an effective and safe treatment method. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018;24:232–6. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.015
19. Filonenko E., Kaprin A., Alekseev B., Urlova A. Own experience in treatment of patients with penile cancer using photodynamic therapy. *Biomed Res Int* 2015;2015:245080.
DOI: 10.1155/2015/245080
20. Hu X., Huang J., Wen S. et al. Comparison of efficacy between brachytherapy and penectomy in patients with penile cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(59):100469–77.
DOI: 10.18632/oncotarget.18761
21. De Crevoisier R., Slimane K., Sanfilippo N. et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1150–6.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.054

Вклад авторов

В.Н. Капинус: разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, проведение сеансов фотодинамической терапии, написание текста статьи, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
О.Б. Карякин, С.А. Иванов: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи;
Е.В. Ярославцева-Исаева: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, проведение сеансов фотодинамической терапии;
О.Е. Поповкина: научное редактирование, техническое редактирование;
А.Д. Каприн: научное редактирование.

Authors' contributions

V.N. Kapinus: developing the research concept and design, material processing, data analysis and interpretation, photodynamic therapy management, article writing, bibliography preparation, images preparation;
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov: developing the research concept and design, article scientific editing;
E.V. Yaroslavtseva-Isaeva: developing the research concept and design, article scientific editing, article technical editing, photodynamic therapy management;
O.E. Popovkina: scientific editing, technical editing;
A.D. Kaprin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Капинус / V.N. Kapinus: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
Е.В. Ярославцева-Исаева / E.V. Yaroslavtseva-Isaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4647-0289>
О.Е. Поповкина / O.E. Popovkina: <https://orcid.org/0000-0002-8674-8575>
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: 27.06.2022. **Принята к публикации:** 18.10.2022.

Article submitted: 27.06.2022. **Accepted for publication:** 18.10.2022.

Молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики спорадического рака почки: обзор литературы

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов^{1, 2}, О.Н. Скрябин¹, В.В. Перепелица¹, А.В. Давыдов¹, Р.С. Бархитдинов¹, А.С. Катунин¹, М.М. Мирзабеков¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

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

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов rusfa@yandex.ru

Источниками для данного обзора литературы послужили не менее 100 публикаций, посвященных генетическим основам патогенеза светлоклеточного, папиллярного и хромофобного спорадического рака почки, в которых рассматривалась роль соматических генных и хромосомных мутаций в инициации, промоции и опухолевой прогрессии спорадического почечно-клеточного рака и подчеркивалась значимость определения мутагенного профиля почечно-клеточного рака для прогноза для пациентов.

Ключевые слова: спорадический почечно-клеточный рак, повреждение генов, *VHL*, *BPRM-1*, *BAP-1*, *SETD-2*, *RASFF-1*, *FHIT*

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрябин О.Н. и др. Молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики спорадического рака почки: обзор литературы. Онкоурология 2022;18(3):107–15. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-107-115

Molecular-genetic and cytogenetic characteristics of sporadic kidney cancer: literature review

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov^{1, 2}, O.N. Skryabin¹, V.V. Perepelitsa¹, A.V. Davydov¹, R.S. Barkhitdinov¹, A.S. Katunin¹, M.M. Mirzabekov¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Ruslan Guseynovich Guseynov rusfa@yandex.ru

To compile this literature review, we studied at least 100 publications devoted to the genetic basis of clear cell, papillary, and chromophobic sporadic kidney cancer pathogenesis. Each of them considered the role of somatic gene and chromosomal mutations in the initiation, promotion, and tumor progression of sporadic renal cell carcinoma, emphasized the importance of determining the mutagenic profile of renal cell carcinoma for the future fate of patients.

Keywords: sporadic renal cell carcinoma, damage to genes, *VHL*, *BPRM-1*, *BAP-1*, *SETD-2*, *RASFF-1*, *FHIT*

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N. et al. Molecular-genetic and cytogenetic characteristics of sporadic kidney cancer: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(3):107–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-107-115

Рак почки в настоящее время остается одной из важнейших медико-социальных проблем. Распространенность рака почки в России за последние 8 лет увеличилась в 1,63 раза (на 38,77 %) — с 78,5 случая на 100 тыс. населения в 2011 г. до 128,2 случая на 100 тыс. населения в 2019 г. Ежегодный прирост показателя составил

в среднем 5,94 %. В 2019 г. рак почки по частоте встречаемости занимал 7-е место. В регистре злокачественных новообразований, включающем 24 позиции, выше находились только опухоли лимфатической и кровеносной систем, ободочной кишки, предстательной железы, тела матки, кожи и молочной железы.

Закономерно в той же степени повышалась и потребность в специализированной медицинской помощи при раке почки [1].

Термином «рак почки» обозначают гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев, которая включает различные гистогенетические варианты спорадических (97–98 %) и наследственных (2–3 %) злокачественных новообразований [2].

Морфологическими формами спорадического почечно-клеточного рака (ПКР) являются светлоклеточный (скПКР, светлоклеточная карцинома; ~70–75 % случаев), папиллярный (пПКР; ~10–15 % случаев) и хромофобный (хрПКР; ~5 % случаев) ПКР, а также более редкие онкоцитомы; карциномы из протоков Беллини; медуллярные карциномы; ПКР, связанный с транслокацией гена *TFE3*; почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с нейробластомой; муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома; фолликулярная карцинома. На долю вышеперечисленных редких вариантов приходится не более 5 % всех случаев ПКР [3]. В основе патогенеза всех спорадических форм ПКР лежат пропуск в митоз эпителиоцитов почечных канальцев с повреждением ДНК и дальнейшая пролиферация пострадавших клеток.

Следует признать тот факт, что на настоящем этапе развития медицинской науки корректнее говорить только об экзогенных факторах риска альтерации ДНК, а не о конкретных причинах повреждений такого рода. Среди факторов риска отмечают табакокурение, ожирение, гипертоническую болезнь, продолжительное влияние трихлорэтилена [4–6]. Объектами повреждающего воздействия становятся протоонкогены, регулирующие митотическое деление здоровых клеток (например, *VHL*, *BPRM-1*, *BAP-1*, *SETD-2*, *RASFF-1*, *FHIT* и др.), результатами альтерации – генные и/или хромосомные соматические мутации.

При светлоклеточной карциноме (название связано со светлой или эозинофильной цитоплазмой клеток, составляющих субстрат опухоли) основными молекулярно-генетическими и цитогенетическими нарушениями являются делеции короткого плеча хромосом 3 и 9, увеличение копий хромосомы 5 и биаллельная инактивация гена *VHL*, а также менее частые мутации генов *PBRM1*, *BAP-1*, *SETD-2*, *KDM5C*, *KDM6A* и совсем редкие мутации генов *TP53*, *RB1*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2* [7].

Протоонкоген *VHL* локализован на коротком плече хромосомы 3. Продуктом его экспрессии является белок VHL, который совместно с белком CUL2, элонгином В и элонгином С образует специфический мультипротеиновый комплекс, в условиях нормоксии принимающий участие в протеосомной деградации α -субъединицы гетеродимерного белка HIF-1 (фактор, индуцированный гипоксией, транскрипционный белок), предварительно гидроксилированной с помощью

фермента пролилгидроксилазы [8, 9]. Благодаря этому в условиях нормоксии блокируется образование HIF-1, исключается возможность реализации его эффектов [10–12]. В случаях дефицита кислорода в тканях гидроксилирования и разрушения HIF-1 α не происходит. В ядрах клеток накапливается HIF-1, следствием чего становится экспрессия генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), гликолитических ферментов, стимуляторов клеточной пролиферации, что является основой процессов долговременной адаптации к гипоксии [13–16].

Инактивирующие мутации гена *VHL* (делеции, инсерции, миссенс-мутации) при молекулярно-генетических и цитогенетических исследованиях выявляют в 50–80 % случаев спорадической светлоклеточной карциномы. Следствием отмеченных хромосомных, генных и локальных изменений становится нарушение протеосомной деградации α -субъединицы транскрипционного белка HIF-1 с накоплением HIF-1 в ядре пострадавшей клетки и стимуляцией клеточной пролиферации и ангиогенеза [17, 18].

У 30–40 % больных спорадической светлоклеточной карциномой имеют место соматические точковые инактивирующие мутации гена *BPRM-1*, возникающие независимо от повреждения/неповреждения гена *VHL*. Биологическая значимость *BPRM-1* определяется функцией экспрессируемого данным геном белка BAF-180. Последний является субъединицей специфического модуля в комплексе PBAF, входящем в состав семейства SWI/SNF (одного из 4 семейств, ремоделирующих хроматин) [19–22]. Результатом ремоделирования могут стать как активация хроматина и получение доступа для аппарата транскрипции к тем или иным участкам ДНК, так и его инактивация. Спецификой действия BAF-180 в составе PBAF является формирование неактивной структуры хроматина за счет связывания ацетилированных под влиянием SWI/SNF остатков лизина в «хвостах» гистонов, что предопределяет опухолевосупрессирующий характер функции *BPRM-1* и BAF-180 [23]. Эта функция теряется при протяженных делециях в коротком плече хромосомы 3 (где локализуется *BPRM-1*) или при точковых мутациях гена *BPRM-1*. По данным S.J. Nam и соавт., выполнивших молекулярно-генетические исследования у 657 пациентов со скПКР, наличие сниженной экспрессии *BPRM-1* статистически значимо коррелирует с пожилым возрастом больных, увеличением размера новообразования, более высокой стадийностью процесса и более низкой степенью дифференцировки клеток, составляющих субстрат опухоли, худшими показателями онкоспецифической выживаемости по сравнению с таковыми у лиц со спорадическим скПКР, обусловленным инактивацией гена *VHL* без повреждения *BPRM-1* [24].

Примерно у 10 % пациентов со спорадическим скПКР регистрируются инактивирующие мутации

гена-супрессора опухолевого роста *BAP-1*, локализованного на длинном плече хромосомы 3 [25]. Продуктом экспрессии рассматриваемого гена становится белок BAP-1, имеющий 3 домена. Один из них — фермент убиквитин-карбокситерминальная гидролаза (UCH). Функцией UCH является участие в убиквитинзависимом протеолизе различных белковых структур, представленных в чрезмерном количестве, выполнивших свою функцию или поврежденных (своего рода цитоплазматический «биологический мусор» белкового происхождения, способный, однако, отрицательно вмешиваться в процессы регуляции клеточного цикла и/или изменять активность различных сигнальных путей с созданием условий для опухолевой трансформации клетки). Выделяют 2 этапа убиквитинзависимого протеолиза: 1-й — к подлежащему деградации белку ковалентно присоединяются молекулы убиквитина; 2-й — осуществляется непосредственное расщепление ненужного белка в протеосоме. Фермент UCH является фигурантом 2-го этапа, отщепляя убиквитин от убиквитинированных объектов протеолиза [26–28]. Таким образом, следствием повреждения гена *BAP-1* и снижения его экспрессии становятся нарушения деградации белков, клеточного цикла, дифференцировочных процессов, функционирования сигнальных путей. Благодаря этому при инактивации гена *BAP-1* формируется высокий риск развития злокачественных новообразований и их метастазирования [29].

По данным М.В. Немцовой и соавт., в 8–15 % случаев sporadического скПКР одной из причин развития опухоли являются повреждения гена *SETD-2*, ассоциированные со снижением/отсутствием экспрессии белка SETD-2 — гистоновой метилтрансферазы, ковалентно триметилирующей лизин 36 гистона H3 в нуклеосомах [30]. Обеспечение реакции триметилирования гистона H3 определяет биологическую роль белка SETD-2: 1) в целом, участие в процессах модификации гистонов, являющихся, в свою очередь, важнейшими механизмами эпигенетической регуляции транскрипции; 2) в частности (предположительно), восстановление нормальной структуры хроматина после транскрипции [31, 32]. В последние годы появились сообщения о положительной значимости SETD-2 и белка H3K36me3 (продукт SETD-2-зависимого триметилирования лизина 36 гистона H3) для процессов репарации альтерированной ДНК. Так, по данным S. Carvalho и соавт., дефицит экспрессии гена *SETD-2* имеет следствием обнаружение двухцепочечных разрывов ДНК в контрольной точке G₁/S, а также отсутствие в таких случаях сигналов к активации гена-супрессора *p53* и индукции апоптоза к блокированию репликации ДНК с активацией процессов репарации ДНК. Следствием становится пропуск в митоз клетки с поврежденной ДНК [32].

F. Li и соавт. показали значимость триметилата лизина 36 гистона H3 и, следовательно, гена *SETD-2* в реализации 1 из 3 механизмов эксцизионной репарации ДНК — репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR). Как известно, необходимость в задействовании MMR возникает в случаях, когда в процессе репликации в дочернюю цепь ДНК встраиваются нуклеотиды, некомплементарные соответствующим нуклеотидам в материнской цепи (mismatch, в русском звучании «мисмэтчи», — несоответствия или неправильные пары азотистых оснований, такие как гуанин–тимин, гуанин–гуанин, аденин–цитозин, цитозин–цитозин). Кроме этого, механизм MMR используется при коррекции, например, межнитевых сшивков CpG и других повреждений ДНК, индуцированных влиянием цисплатина, пуриновых аддуктов бензпирен, производных аминофлуорена и др. Распознавание мисмэтчей выполняется с помощью комплекса hMutSα, состоящего из гомологичных белков hMSH2 + hMSH6 [33]. Результаты исследования F. Li и соавт. показали, что белок H3K36me3 необходим для рекрутирования комплекса hMutSα (hMSH2 + hMSH6). Авторы указывают на повышенную частоту спонтанных мутаций, часто лежащих в основе опухолевого роста, при инактивации гена *SETD-2* и дефиците H3K36me3 [31]. Важность *SETD-2* и H3K36me3 для успешной репарации ДНК, патогенетическую значимость при развитии рака почки негативных мутаций *SETD-2* и утраченной функции триметилирования лизина 36 гистона H3 подтверждают также и другие авторы [34–40].

В 2013 г. А.А. Nakimi и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, выполнявшегося в целях оценки влияния генов-супрессоров злокачественного роста *PBRM1*, *SETD-2* и *BAP-1* (хромосома 3p21) на онкоспецифическую выживаемость пациентов со скПКР ($n = 609$). У больных скПКР мутации гена *PBRM1* не оказывают влияния на онкоспецифическую выживаемость, однако, как предполагают авторы, являются ключевыми факторами инициации опухоли. Напротив, наличие у больных повреждений со стороны генов *SETD-2* и *BAP-1* ассоциировано с прогрессированием скПКР и снижением онкоспецифической выживаемости [41].

В настоящее время установлена причинно-следственная связь развития и прогрессирования скПКР с альтерацией ряда генов, контролирующих сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR. Физиологическая функция PI3K/АКТ/mTOR — участие в поддержании количественного и качественного постоянства клеточного состава организма за счет регуляции процессов пролиферации и апоптоза. К ключевым фигурантам PI3K/АКТ/mTOR-каскада относятся: 1) липидные киназы, фосфорилирующие 3-гидроксильную группу фосфоинозитола и фосфоинозитидов (PI3-киназы);

2) серин-треониновая протеинкиназа В (RKB, или АКТ; имеет 3 домена: N-концевой РН-домен, центральный каталитический и короткий С-концевой регуляторный домены); 3) серин-треониновая киназа из семейства *Pikk* (mammalian target of rapamycin, mTOR). Компонентами mTOR являются 2 мультимерных белковых комплекса — mTORC1 и mTORC2 [42, 43].

Физиологическая активация PI3K/АКТ/mTOR происходит за счет присоединения факторов роста к рецепторным тирозинкиназам. Последние обеспечивают локализацию PI3-киназ класса A1 (PIK3CA) на цитоплазматической мембране. Далее PIK3CA катализирует реакцию фосфорилирования мембранного фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). Затем начинается активация АКТ, которая осуществляется следующим образом: во-первых, PIP3 присоединяется к N-концевому РН-домени АКТ; во-вторых, под влиянием фосфоинозитид-зависимой киназы 1 (phosphoinositide dependent kinase 1, PDK1) и мультимерного белкового комплекса mTORC2 происходит фосфорилирование каталитического домена по Thr308 и короткого С-концевого регуляторного домена по Ser473. Активированная АКТ оказывает ингибирующее воздействие на белки-активаторы гуанозинтрифосфатазы (ГТФаза) для RHEB (Ras homologue enriched in brain). Гиперконцентрация RHEB становится фактором активации mTORC1, фосфорилирующей белки p70S6K и 4EBP1, 4EBP2 и 4EBP3 с функциями усиления трансляции, биосинтеза рибосом и ингибирования механизмов клеточной смерти [44–46].

Кроме этого, активированная АКТ является стимулятором экспрессии гена *MDM2*, продукт которой — ядерно-локализованная Е3-убиквитин-протеиновая лигаза MDM2 — распознает и ингибирует транскрипцию гена-супрессора *p53*, отвечающего в норме за запуск апоптотической программы при невозможности репарации поврежденной ДНК в контрольной точке G₁/S [47].

Адекватное функционирование сигнального каскада PI3K/АКТ/mTOR обеспечивается разнообразными регуляторными системами. Наиболее изучены среди них: 1) дефосфорилирование мембранного PIP3 в PIP2 под влиянием липидной фосфатазы (продукт экспрессии гена *PTEN*, расположенного на длинном плече хромосомы 10), запрещающее активацию АКТ [48]; 2) дефосфорилирование АКТ в коротком С-концевом регуляторном домене по Ser473 (соединения-эффекторы — протеиновые фосфатазы PHLPP1 и PHLPP2, кодируемые геном-супрессором *PHLPP*) [49]; 3) активация ГТФазы для RHEB под влиянием комплекса TSC2—TSC1 и, как следствие, ингибирование mTORC1 в условиях гипоконцентрации аденозинтрифосфата [50]; 4) отсутствие дефосфорилирования ключевых субстратов mTOR S6K и 4E-BP1 в условиях гипоергоза, связанное с активацией гена *REDD1* [51].

Все соединения, участвующие в разворачивании сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR, являются продуктами экспрессии соответствующих (в большинстве случаев одноименных) протоонкогенов, каждый из которых теоретически может стать потенциальным геном-кандидатом для возникновения спорадического скПКР. Однако на настоящем этапе развития науки причинно-следственная связь повреждения протоонкогенов, контролирующего каскад PI3K/АКТ/mTOR, с развитием спорадической светлоклеточной карциномы почки, а также с опухолевой прогрессией данного заболевания доказана только в отношении PIK3CA (1–3 % случаев скПКР), MTOR, *TP53* и *PTEN* с частотой встречаемости соответственно 6–7, 1–2 и 5–7 % [30].

Спорадическую папиллярную карциному (пПКР) диагностируют у 15–20 % заболевших спорадическим раком почки [30]. Примерно в 45 % случаев спорадической пПКР регистрируют мультифокальный характер злокачественного роста [52]. Выделяют 2 гистологических варианта пПКР. Субстрат опухолей 1-го типа представлен небольшими клетками с мелким ядром и базофильной цитоплазмой, между которыми заметны скопления ксантомных клеток. Такой вариант встречается приблизительно у 70 % больных пПКР. Клетки в разрастаниях 2-го типа имеют более крупные размеры, в ядрах заметны ядрышки, цитоплазма окрашивается кислыми красителями [53].

Факторами опухолевой трансформации и/или прогрессии для спорадического пПКР 1-го типа могут стать соматические точечные активирующие мутации протоонкогена *MET*, а также появление у дочерних клеток копий хромосом 7 и 17 [54].

Протоонкоген *MET* локализован на хромосоме 7 в локусе 7q21-31, продукт его экспрессии — рецепторная тирозинкиназа (РТК) для эпителиоцитов печени, поджелудочной и предстательной желез, а также почек, эндотелиоцитов сосудистых стенок, меланоцитов. Важнейшая биологическая роль РТК и, следовательно, протоонкогена *MET* — участие в паракринной регуляции пролиферативной активности вышеперечисленных клеток [55]. Лигандом для ТКР служит фактор роста гепатоцитов (HGF), образующийся в неактивной форме в мезенхимальных клетках, а после активации получающий свойства митогенного стимулятора. Связываясь с ТКР, этот лиганд запускает процесс последовательного автофосфорилирования тирозина во всех 3 доменах рецептора. Далее следствием является активация сигнальных каскадов MAPK, PI3K/АКТ, STAT3 [56–58].

У лиц, заболевших пПКР 1-го типа, при молекулярно-генетическом и цитогенетическом исследованиях регистрируются активирующие миссенс-мутации гена *MET* (примерно в 10–20 % случаев, по обобщенным данным литературы) и/или амплификация локуса 7q31 (примерно в 45 % случаев). Следствием

является чрезмерная стимуляция (перегрузка) сигнальных путей, что создает условия для пропуска в митоз клеток с поврежденной ДНК [59].

Специфические генетические изменения при пПКР 2-го типа отличаются от таковых при пПКР 1-го типа. По данным W.M. Linehan и соавт., основные события, запускающие патогенез и/или опухолевую прогрессию пПКР 2-го типа, — эпигенетическое подавление экспрессии гена *CDKN2A*, мутации гена *SETD-2* (их значимость в патогенезе рака почки была рассмотрена ранее), образование химер гена *TFE3*, повышенная экспрессия фактора транскрипции Nrf2-антиоксидантного элемента ответа (ARE) [60].

Ген *CDKN2A*, локализованный на хромосоме 9, в физиологических условиях кодирует белки p16 (ингибитор циклинзависимых серин-треониновых протеинкиназ Cdk4 и Cdk6, обеспечивающих в комплексе с соответствующими циклинами продвижение клетки в фазе S) и p14ARF (активатор гена-супрессора *p53*). Следствием «глушения» *CDKN2A* становятся потеря продукции p16 и p14ARF, дальнейшие нарушения регуляции клеточного цикла с инактивацией механизма check-point в точке G₁/S и выключением механизмов, блокирующих репликацию поврежденной ДНК в фазе S [61].

Ген *TFE3* расположен на хромосоме X (локус Xp11.2). Продуктом его экспрессии является транскрипционный фактор E3, входящий в состав семейства факторов транскрипции, кодируемых генами *MtTF*, *TFE3*, *TFEB* и *TFEC* [62]. Биологическая роль E3 определяется его участием в процессах регуляции транскрипции, жизненного цикла и пролиферативной функцией клеток. Результатом хромосомных транслокаций Xp11.2 могут стать слияние *TFE3* с другими генами (наиболее известны *PRCC*, *ASPL*, *PSF*, *NonO*, *CLTC*) и формирование химерных структур *PRCC-TFE3*, *ASPL-TFE3*, *PSF-TFE3*, *NonO-TFE3*, *CLTC-TFE3*, выступающих в канцерогенезе пПКР в качестве активных клеточных онкогенов, экспрессия которых для фактора транскрипции E3 заметно превышает таковую для *TFE3* «дикого» типа [63].

Редокс-чувствительный фактор транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) — короткоживущий белок, распадающийся в клетках человека через 15 мин после своего образования [64], с функцией контроля экспрессии более чем 500 ARE-зависимых генов, кодирующих биосинтез ферментов системы антиоксидантной защиты и ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков [65]. Как отмечают В.М. Нубертсон и соавт., в составе редокс-чувствительной сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE Nrf2 является «главным регулятором» антиоксидантной реакции, нормализующей внутриклеточный редокс-гомеостаз при гиперпродукции и накоплении в клетке активных форм кислорода [66]. При связывании Nrf2 с ДНК используется антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) ДНК. Экспрессию Nrf2 контролирует

репрессивный белок KEAP1 с функцией убиквитинирования Nrf2 и деградации последнего в 26S-протеосомах, а также с функцией регуляции транспорта в ядро Nrf2 и его связывания с ДНК за счет модификации аминокислотных остатков Nrf2 [67]. Кроме этого, факторами, регулирующими активность Nrf2, также являются вспомогательные компоненты системы Nrf2/Keap1/ARE, такие как ген *CUL3*, кодирующий бисинтез белка Cullin 3 с функцией полиубиквитинизации и дальнейшей деградации различных белковых субстратов, в том числе Nrf2 [68]. Снятие KEAP1-репрессирующего влияния на Nrf2 становится возможным при модификации его чувствительных тиольных групп электрофильными и/или окислительными соединениями, в том числе электрофильными метаболитами химических канцерогенных факторов и/или активными формами кислорода [69, 70].

В настоящее время рассматриваются 2 варианта участия Nrf2 в канцерогенезе злокачественных новообразований, в том числе пПКР 2-го типа [71, 72]. Как отмечают многие исследователи, система Nrf2/Keap1/ARE может быть позиционирована, с одной стороны, как фактор защиты на стадии инициации злокачественного роста в условиях воздействия химических и радиационных канцерогенных агентов [73–78], с другой — как важнейший элемент ингибирования апоптоза и формирования резистентности малигнизированных клеток к действию специфических противоопухолевых лекарственных препаратов [71].

Гиперэкспрессия Nrf2 обнаружена при многих злокачественных новообразованиях (при раке легкого, головы и шеи, печени, пищевода, желчного пузыря, кожи), доказана его связь с соматическими мутациями как самого гена *NRF2*, так и генов, регулирующих его биосинтез и активность [79–85]. При спорадическом пПКР гиперэкспрессия Nrf2 является важнейшим фактором прогрессии опухоли и возникает вследствие соматических мутаций генов *NRF2*, *CUL3*, *FH* (кодирует фермент фумаратгидратазу, результатом инактивации FH становятся накопления внутриклеточного фумарата, за счет этого — ингибирование KEAP1 и гиперэкспрессия Nrf2 с *SIRT1*) [82, 86].

Спорадический хрПКР встречается примерно в 5 % случаев спорадического ПКР. Заболевание чаще всего возникает в возрасте 50–60 лет. Летальность среди пациентов, как правило, не превышает 10 % [87]. Субстрат опухоли составляют светлые полигональные клетки (крупные, с широкой цитоплазмой или меньшего размера с меньшим количеством цитоплазмы) в составе тубулокистозных структур или солидных гнезд в отечной строме. Гиперхроматичные ядра имеют неровные контуры, возможна двухъядерность. Выделяют также эозинофильный вариант хрПКР, для которого характерна восприимчивость цитоплазмы опухолевых клеток к кислым красителям.

В настоящее время генетической основой патогенеза спорадического хрПКР считают повреждения генов

TP53, *PTEN*, *CDKN2A*, *NF2*, а также в ряде случаев — *BRAF* и *KRAS* [88]. Инактивирующие соматические миссенс-мутации гена-супрессора *TP53* (расположен на коротком плече хромосомы 17 в локусе 17p13.1) встречаются в 32–42 % случаев хрПКР с частотой, равной примерно 79 и 14 % для саркоматоидных или карциноматозных составляющих опухоли соответственно [89–91]. По данным С.Е. Давис и соавт., примерно у 9 % пациентов с хрПКР имеют место точковые мутации *PTEN* (хромосома 10, локус 10q23.31), у 10 % больных — разрывы в промоторной области гена *TERT* (хромосома 5, локус 5p15.33) [92].

Молекулярно-генетические повреждения лежат в основе канцерогенеза всех разновидностей спорадического ПКР. Разнообразие их сочетаний характерно не только для той или иной формы ПКР, но также и для каждого конкретного случая в отдельности.

Безусловна научная значимость молекулярно-генетических и цитогенетических исследований для изучения всех подробностей инициации, промоции и опухолевой прогрессии злокачественных новообразований почки

на молекулярно-генетическом уровне. Еще большую ценность имеет использование полученных сведений для индивидуализации терапевтического лечения спорадического ПКР.

На данном этапе развития медицинской науки таргетная терапия ПКР включает ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, аксинитиб, кабозантиниб, ленватиниб), ингибиторы ангиогенеза (пазопаниб), моноклональные антитела против циркулирующего VEGF (бевацизумаб, интерферон α), ингибиторы mTOR (темсиrolimus, эверолимус). Однако эффективность применения этих препаратов остается предметом дискуссий [93].

Тем не менее представляется очевидным, что получение мутационного профиля опухоли у каждого конкретного пациента существенно повышает точность верификации диагноза и является инструментом определения потенциальных мишеней для фармакологического воздействия при условии дальнейшей эффективной научной разработки проблемы.

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. Михайленко Д.С. Анализ молекулярно-генетических нарушений, ассоциированных с развитием злокачественных новообразований почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 123 с.
Mikhaïlenko D.S. Analysis of molecular genetic disorders associated with the development of malignant neoplasms of the kidney. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. 123 p. (In Russ.).
3. Брага Э.А., Жинжило Т.А., Колпаков А.В. и др. Профили экспрессии и метилирования генов при светлоклеточной карциноме почки. Альманах клинической медицины 2016;44(5):546–57. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557
Braga E.A., Zhinzhiло T.A., Kolkpakov A.V. et al. Expression profiles and methylation genes in clear cell renal carcinoma. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2016;44(5): 546–57. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557
4. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol 2010;7(5):245–57. DOI: 10.1038/nrurol.2010.46
5. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. J Nat Cancer Inst 2010;102(9):605–13. DOI: 10.1093/jnci/djq099
6. Li P., Znaor A., Holcatova I. et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. Eur Urol 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001
7. Choueiri T.K., Fay A.P., Gagnon R. et al. The role of aberrant VHL/HIF pathway elements in predicting clinical outcome to pazopanib therapy in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2013;19(18):5218–26. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0491
8. Audenet F., Yates D.R., Cancel-Tassin G. et al. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. BJU Int 2012;109(12): 1864–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10661.x
9. Bader H.L., Hsu T. Systemic VHL gene functions and the VHL disease. FEBS Lett 2012;586(11):1562–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.04.032
10. Портниченко В.И., Носарь В.И., Портниченко А.Г. и др. Фазовые изменения энергетического метаболизма. Физиол журн 2012;58(4):3–20. DOI: 10.15407/fz58.04.003
Portnichenko V.I., Nosar V.I., Portnichenko A.G. et al. Phase changes in energy metabolism. Fiziologichnyi Zhurnal 2012;58(4):3–20. (In Russ.). DOI: 10.15407/fz58.04.003
11. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology (Bethesda) 2009;24:97–106. DOI: 10.1152/physiol.00045.2008
12. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. Biol Chem 2013;394(4):435–48. DOI: 10.1515/hsz-2012-0328
13. Павлов А.Д., Моршчакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с.
Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 299 p. (In Russ.).
14. Zagorska A., Dulak J. HIF-1: knowns and unknowns of hypoxia sensing. Acta Biochimica Polonica 2004;51(3):563–85.
15. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-inducible factor-1. Mol Pharmacol 2006;70(5):1469–80. DOI: 10.1124/mol.106.027029
16. Sendoeel A., Kohler I., Fellmann C. et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase. Nature 2010;465(7298):577–83. DOI: 10.1038/nature09141
17. Rechsteiner M.P., von Teichman A., Nowicka A. et al. VHL gene mutations and their effects on hypoxia inducible factor HIF- α : identification of potential driver and passenger mutations. Cancer Res 2011;71(16):5500–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0757

18. Arjumand W., Sultana S. Role of the *VHL* gene mutation in human renal cell carcinoma. *Tumor Biol* 2012 33(1):9–16. DOI: 10.1007/s13277-011-0257-3
19. Шейнов А.А., Татарский В.В., Азиева А.М. и др. Функции изоформ PHF10 субъединицы PBAF комплекса, ремоделирующего хроматин. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2019; 23(2):184–9. DOI: 10.18699/VJ19.480
- Sheynov A.A., Tatarskiy V.V., Azieva A.M. et al. Different functions of PHF10 isoforms – subunits of the PBAF chromatin remodeling complex. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding 2019;23(2):184–9. (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ19.480
20. Clapier C.R., Cairns B.R. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem* 2009;78:273–304. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223
21. Thompson M. Polybromo-1: the chromatin targeting subunit of the PBAF complex. *Biochimie* 2009;91(3):309–19. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.10.019
22. Roy D.M., Walsh L.A., Chan T.A. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell* 2014;5(4):265–96. DOI: 10.1007/s13238-014-0031-6
23. Brownlee P.M., Chambers A.L., Oliver A.W., Downs J.A. Cancer and the bromodomains of BAF180. *Biochem Soc Trans* 2012;40(2):364–9. DOI: 10.1042/BST20110754
24. Nam S.J., Lee C., Park J.H., Moon K.C. Decreased *PBRM1* expression predicts unfavorable prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(8):340e9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.010
25. Keefe S.M., Nathanson K.L., Rathmell W.K. The molecular biology of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2013;40(4):421–8. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.05.006
26. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017;(1):47–57. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00016
- Zadornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = Neonatology: News, Opinions, Training 2017;(1):47–57. (In Russ.). DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00016
27. Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *J Biochem Soc Trans* 2009;37(5):937–53. DOI: 10.1042/BST0370937
28. Kimura Y., Tanaka K. Regulatory mechanisms involved in the control of ubiquitin homeostasis. *J Biochem* 2010;147(6):793–8. DOI: 10.1093/jb/mvq044
29. Amaro A. The biology of uveal melanoma. *Cancer and Metastasis Rev* 2017;36(1):109–40. DOI: 10.1007/s10555-017-9663-3
30. Немцова М.В., Михайленко Д.С., Морозов А.А. и др. Молекулярно-генетические исследования спорадических опухолей почки. *Вестник Тамбовского государственного университета* 2017;22(6):1405–15.
- Nemtsova M.V., Mikhaylenko D.S., Morozov A.A. et al. Molecular-genetic research of sporadic tumors of the kidney. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta* = Bulletin of the Tambov State University 2017;22(6):1405–15. (In Russ.).
31. Li F., Mao G., Tong D. et al. The mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutS- α . *Cell* 2013;153(3):590–600. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.025
32. Carvalho S., Vitor A.C., Sridhara S.C. et al. *SETD2* is required for DNA double-strand break repair and activation of the p53-mediated checkpoint. *Elife* 2014;3:e02482. DOI: 10.7554/eLife.02482
33. Спивак И.М. Экология. Повреждение и репарация ДНК: учебное пособие. СПб.: Издательство политехнического университета, 2006. DOI: 10.18720/SPBPU/2/si20-713
- Spivak I.M. Ecology. DNA damage and repair: a study guide. Saint Petersburg: Izdatel'stvo politekhnicheskogo universiteta, 2006. (In Russ.). DOI: 10.18720/SPBPU/2/si20-713
34. Kanu N., Grönroos E., Martinez P. et al. *SETD2* loss-of-function promotes renal cancer branched evolution through replication stress and impaired DNA repair. *Oncogene* 2015;34(46):5699–708. DOI: 10.1038/ncr.2015.24
35. Stone L. *SETD2* affects DNA replication. *Nat Rev Urol* 2015;12(4):183. DOI: 10.1038/nrurol.2015.53
36. Giaccia A.J. A new chromatin-cytoskeleton link in cancer. *Mol Cancer Res* 2016;14(12):1173–5. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0250
37. Hacker K.E., Fahey C.C., Shinsky S.A. et al. Structure/function analysis of recurrent mutations in SETD2 protein reveals a critical and conserved role for a SET domain residue in maintaining protein stability and histone H3 Lys-36 trimethylation. *J Biol Chem* 2016; 291(40):21283–95. DOI: 10.1074/jbc.M116.739375
38. Fahey C.C., Davis I.J. SETting the stage for cancer development: *SETD2* and the consequences of lost methylation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(5):a026468. DOI: 10.1101/cshperspect.a026468
39. Dronamraju R., Jha D.K., Eser U. et al. Set2 methyltransferase facilitates cell cycle progression by maintaining transcriptional fidelity. *Nucleic Acids Res* 2018;46(3):1331–44. DOI: 10.1093/nar/gkx1276
40. Li J., Ahn J.H., Wang G.G. et al. Understanding histone H3 lysine 36 methylation and its deregulation in disease. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(15):2899–916. DOI: 10.1007/s00018-019-03144-y
41. Hakimi A.A., Ostrovnaya I., Reva B. et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators *BAP-1* and *SETD2*: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013;19(12):3259–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3886
42. Papadimitrakopoulou V., Adjei A.A. The Akt/mTOR and mitogen-activated protein kinase pathways in lung cancer therapy. *J Thorac Oncol* 2006;1(7):749–51.
43. Engelman J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 2009;9(8):550–62. DOI: 10.1038/nrc2664
44. Bader A.G., Kang S., Zhao L., Vogt P.K. Oncogenic *PI3K* deregulates transcription and translation. *Nat Rev Cancer* 2005;5(12):921–9. DOI: 10.1038/nrc1753
45. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005;307(5712):1098–101. DOI: 10.1126/science.1106148
46. Shaw R.J., Bardeesy N., Manning B.D. et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell* 2004;6(1):91–9. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.007
47. Murphy M., Brown G., Wallin C. et al. Gene Help: Integrated Access to Genes of Genomes in the Reference Sequence Collection. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005 (Last Updated: August 15, 2019). 69 p.
48. Keniry M., Parsons R. The role of *PTEN* signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene* 2008;27(41):5477–85. DOI: 10.1038/ncr.2008.248
49. Gao T., Furnari F., Newton A.C. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. *Mol Cell* 2005;18(1):13–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.03.008
50. Shaw R.J., Cantley L.C. Ras, PI(3)K and mTOR signaling controls tumour cell growth. *Nature* 2006;441(7092):424–30. DOI: 10.1038/nature04869
51. Sofer A., Lei K., Johannessen C.M. Regulation of mTOR and cell growth in response to energy stress by *REDD1*. *Mol Cell Biol* 2005;25(14):5834–45. DOI: 10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005
52. Reutor V.E., Presti J.C.Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000;27(2):124–37.
53. Ku J.H., Moon K.C., Kwak C. et al. Is there a role of the histologic subtypes of papillary renal cell carcinoma as a prognostic factor? *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(10):664–70. DOI: 10.1093/jjco/hyp075
54. Courthod G., Tucci M., Di Maio M., Scaqliotti G.V. Papillary renal cell carcinoma: a review of the current therapeutic landscape. *Crit*

- Rev Oncol Hematol 2015;96(1):100–12. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.008
55. Wang K., Yuen S.T., Xu J. et al. Whole-genome sequencing and com-prehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. Nat Genet 2014;46(6):573–82. DOI: 10.1038/ng.2983
56. Garcia-Guzman M., Dolfi F., Zeh K., Vuori K. Met-induced JNK activation is mediated by the adapter protein Crk and correlates with the Gab1-Crk signaling complex formation. Oncogene 1999;18(54):7775–86. DOI: 10.1038/sj.onc.1203198
57. Paumelle R., Tulasne D., Kherrouche Z. et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates the ETS1 transcription factor by a RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway. Oncogene 2002;21(15):2309–19. DOI: 10.1038/sj.onc.1205297
58. Syed Z.A., Yin W., Hughes K. et al. HGF/c-met/Stat3 signaling during skin tumor cell invasion: indications for a positive feedback loop. BMC Cancer 2011;11:180. DOI: 10.1186/1471-2407-11-180
59. Kang X.L., Zou H., Pang L.J. et al. Chromosomal imbalances revealed in primary renal cell carcinomas by comparative genomic hybridization. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(4):3636–47.
60. Linehan W.M., Spellman P.T., Ricketts C.J. et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. N Engl J Med 2016;374(2):135–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917
61. Zhao R., Choi B.Y., Lee M.H. et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of *CDKN2A*(p16(INK4a)) in cancer. EBioMedicine 2016;8:30–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.017
62. Kuiper R.P., Schepens M., Thijssen J. et al. Regulation of the *MtTF/TFE* bHLH LZ transcription factors through restricted spatial expression and alternative splicing of functional domains. Nucleic Acids Res 2004;32(8):2315–22. DOI: 10.1093/nar/gkh571
63. Liu R., Peng J., Wang H. et al. Oxyphocarpine retards the growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma by targeting the Nrf2/HO-1 axis. Cell Physiol Biochem 2018;49(5):1717–33. DOI: 10.1159/000493615
64. Ткачев В.О., Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE. Биохимия 2011;76(4):502–19. Tkachev V.O., Menshchikova E.B., Zenkov N.K. The mechanism of operation of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system. Biokhimiya = Biochemistry 2011;76(4):502–19. (In Russ.).
65. Chapple S.J., Siow R.C., Mann G.E. Crosstalk between Nrf2 and the proteasome: therapeutic potential of Nrf2 inducers in vascular disease and aging. Int J Biochem Cell Biol 2012;44(8):1315–20. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.04.021
66. Hybertson B.M., Gao B., Bose S.K., McCord J.M. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. Mol Aspects Med 2011;32(4–6):234–46. DOI: 10.1016/j.mam.2011.10.006
67. Pandey P., Singh A.K., Singh M. et al. The see-saw of Keap1-Nrf2 pathway in cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2017;116:89–98. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.006
68. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В. и др. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. Сибирский научный медицинский журнал 2019;39(2):17–26. DOI: 10.15372/SSMJ20190202
- Zenkov N.K., Kozhin P.M., Vcherashnyaya A.V. et al. Peculiarities of redox regulation in tumor cells. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal 2019;39(2):17–26. (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190202
69. Турпаев К.Т. Сигнальная система Nrf2-Keap1. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений. Биохимия 2013;78(2):147–66. Turpaev K.T. Nrf2-Keap1 signaling system. Regulatory mechanism and significance for protecting cells from the toxic effects of xenobiotics and electrophilic compounds. Biokhimiya = Biochemistry 2013;78(2):147–66. (In Russ.).
70. Jeddi F., Soozangar N., Sadeghi M.R. et al. Contradictory roles of Nrf2/Keap1 signaling pathway in cancer prevention/promotion and chemoresistance. DNA Repair 2017;54:13–21. DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.03.008
71. Kim J., Keum Y.S. *NRF2*, a key regulator of antioxidants with two faces towards cancer. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:276457. DOI: 10.1155/2016/2746457
72. Menegon S., Columbano A., Giordano S. The dual roles of *NRF2* in cancer. Trends Mol Med 2016;22(7):578–93. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.05.002
73. Jaramillo M.C., Zhang D.D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer. Genes Dev 2013;27(20):2179–91. DOI: 10.1101/gad.225680.113
74. Suzuki T., Motohashi H., Yamamoto M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway. Trends Pharm Sci 2013;34(6):340–6. DOI: 10.1016/j.tips.2013.04.005
75. Basak P., Sadhukhan P., Sarkar P., Sil P.C. Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy. Toxicol Rep 2017;4:306–18. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.06.002
76. Ngo H.K.C., Kim D.H., Cha Y.N. et al. Nrf2 mutagenic activation drives hepatocarcinogenesis. Cancer Res 2017;77(18):4797–808. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3538
77. Li C., Cheng L., Wu H. et al. Activation of the KEAP1-NRF2-ARE signaling pathway reduces oxidative stress in Hep2 cells. Mol Med Rep 2018;18(3):2541–50. DOI: 10.3892/mmr.2018.9288
78. Raghunath A., Sundarraj K., Arfuso F. et al. Dysregulation of Nrf2 in hepatocellular carcinoma: role in cancer progression and chemoresistance. Cancers 2018;10(12):481. DOI: 10.3390/cancers10120481
79. Shibata T., Ohta T., Tong K.I. et al. Cancer related mutations in *NRF2* impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(36):13568–73. DOI: 10.1073/pnas.0806268105
80. Adam J., Hatipoglu E., O'Flaherty L. et al. Renal cyst formation in Fhl1-deficient mice is independent of the HIF/PHD pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling. Cancer Cell 2011;20(4):524–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.006
81. Hu Y., Ju Y., Lin D. et al. Mutation of the *Nrf2* gene in non-small cell lung cancer. Mol Biol Rep 2012;39(4):4743–7. DOI: 10.1007/s11033-011-1266-4
82. Ooi A., Dykema K., Ansari A. et al. *CUL3* and *NRF2* mutations confer an *NRF2* activation phenotype in a sporadic form of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res 2013;73(7):2044–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3227
83. Best S.A., Sutherland K.D. “Keaping” a lid on lung cancer: the Keap1-Nrf2 pathway. Cell Cycle 2018;17(14):1696–707. DOI: 10.1080/15384101.2018.1496756
84. Kerins M.J., Ooi A. A catalogue of somatic *NRF2* gain-of-function mutations in cancer. Sci Rep 2018;8(1):12846. DOI: 10.1038/s41598-018-31281-0
85. Liu Y., Xu B., Chen F. Recent advances in renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/*TFE* gene fusions. N Am J Med Sci 2012;5(1):43–7.
86. Kinch L., Grishin N.V., Brugarolas J. Succination of Keap1 and activation of Nrf2-dependent antioxidant pathways in FH-deficient papillary renal cell carcinoma type 2. Cancer Cell 2011;20(4):418–20. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.005
87. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. 2nd edn. Elsevier Inc., 2006. 848 p.
88. Oda H., Nakatsuru Y., Ishikawa T. Mutations of the *p53* gene and *p53* protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas. Cancer Res 1995;55(3):658–62.
89. Должанский О.В., Пальцева Е.М., Букаева А.А. и др. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика саркоматоидной хромофобной почечно-клеточной карциномы. Архив патологии 2018;80(4):39–46. DOI: 10.17116/patol201880439
- Dolzhangsky O.V., Pal'tseva E.M., Bukaeva A.A. et al. The morphological and molecular genetic characteristics of sarcomatoid chro-

- phobe renal cell carcinoma. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2018;80(4):39–46. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201880439
90. Cserni G., Kovács B.R., Tarján M. et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma with foci of chromophobe carcinoma. Pathol Oncol Res 2002;8(2):142–4. DOI: 10.1007/BF03033725
 91. Yang Y., Vocke C.D., Ricketts C.J. et al. Genomic and metabolic characterization of a chromophobe renal cell carcinoma cell line model(UOK276). Genes Chromosomes Cancer 2017;56(10): 719–29. DOI: 10.1002/gcc.22476
 92. Davis C.F., Ricketts C.J., Wang M. et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer Cell 2014;26(3):319–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.014
 93. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы. Практическая онкология 2010;11(3):171–81.
Nosov D.A. Targeted therapy for disseminated kidney cancer: progress and prospects. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2010;11(3):171–81. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Попов: разработка дизайна исследования;
Р.Г. Гусейнов, О.Н. Скрябин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
В.В. Перепелица, А.В. Давыдов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Р.С. Бархитдинов, А.С. Катунин, М.М. Мирзабеков: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Popov: developing the research design;
R.G. Guseynov, O.N. Skryabin: developing the research design, analysis of the obtained data;
V.V. Perepelitsa, A.V. Davydov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
R.S. Barkhitdinov, A.S. Katunin, M.M. Mirzabekov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

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>
О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>
А.В. Давыдов / A.V. Davydov: <https://orcid.org/0000-0003-3062-5119>
Р.С. Бархитдинов / R.S. Barkhitdinov: <https://orcid.org/0000-0001-7580-6197>
А.С. Катунин / A.S. Katunin: <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>
М.М. Мирзабеков / M.M. Mirzabekov: <https://orcid.org/0000-0001-5792-1589>

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: 03.03.2021. **Принята к публикации:** 06.06.2022.

Article submitted: 03.03.2021. **Accepted for publication:** 06.06.2022.

Лапароскопическая резекция локализованных образований паренхимы подковообразной почки с использованием 3D-печати: клиническое наблюдение

Е.С. Сирота, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, И.Г. Каситериди, О.В. Арутюнян

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

Контакты: Евгений Сергеевич Сирота essirota@mail.ru

Использование трехмерных (3D) компьютерных технологий (3D-моделирование, 3D-печать) в хирургическом лечении пациентов с заболеваниями аномалийных почек способствует лучшему пониманию анатомии на этапе предоперационного планирования и улучшает интраоперационную навигацию. Мы приводим клиническое наблюдение с использованием 3D-печати при выполнении органосохраняющей операции из лапароскопического доступа у пациента с локализованными образованиями паренхимы аномалийной подковообразной почки.

Ключевые слова: рак почки, 3D-печать, резекция почки, лапароскопия, подковообразная почка

Для цитирования: Сирота Е.С., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др. Лапароскопическая резекция локализованных образований паренхимы подковообразной почки с использованием 3D-печати: клиническое наблюдение. Онкоурология 2022;18(3):116–22. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-116-122

Laparoscopic resection of localized tumors of horseshoe kidney parenchyma using 3D printing: clinical observation

E.S. Sirota, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, I.G. Kasiteridi, O.V. Arutyunyan

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

Contacts: Evgeniy Sergeevich Sirota essirota@mail.ru

The use of 3D-computer technologies (3D-modeling, 3D-printing) in the surgical treatment of patients with kidney abnormalities contributes to a better understanding of anatomy at the preoperative planning stage and improves intraoperative navigation. We present a clinical observation using 3D-printing during performing organ-preserving laparoscopic surgery in a patient with localized formations of the horseshoe kidney parenchyma.

Keywords: kidney cancer, 3D-printing, partial nephrectomy, laparoscopy, horseshoe kidney

For citation: Sirota E.S., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M. et al. Laparoscopic resection of localized tumors of horseshoe kidney parenchyma using 3D printing: clinical observation. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(3):116–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-116-122

Введение

Одной из частых врожденных аномалий почки по расположению и форме является подковообразная почка. Согласно мировым данным, аномалия в виде подковообразной почки встречается с частотой

0,8–0,25 % и превалирует среди мужчин в соотношении 2:1 [1]. Из-за особенностей анатомического строения пациенты с подковообразной почкой предрасположены к формированию конкрементов и развитию инфекций мочевых путей, в связи с чем мочекаменная

болезнь регистрируется в 16–60 % случаев [2, 3]. Несмотря на это, фиксируется одинаковая частота развития опухолей почки у пациентов с подковообразной почкой и без аномалий почки [4].

Ведущей тактикой лечения пациентов с локализованными образованиями паренхимы почки является хирургическая с приоритетным объемом проведения органосохраняющих операций. Каждый случай заболевания при аномалиях почек по-своему уникален, поэтому при планировании органосохраняющих операций возникает необходимость персонализированного изучения сосудистой анатомии почки, особенно в случае подковообразной почки.

На сегодняшний день трехмерная (3D) обработка DICOM-данных, полученных при выполнении современных методов лучевой диагностики, является основой не только для анализа при планировании оперативного пособия, но и для этапа его виртуального, а также фактического выполнения [5]. Последним достижением 3D-компьютерных технологий в урологии стало применение 3D-печати.

Представляем описание использования 3D-печати в лечении пациента с множественными образованиями паренхимы подковообразной почки.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 61 года, поступил в клинику урологии с жалобами на тупые, тянущие боли в правой поясничной области. Индекс массы тела 28,3 кг/м².

Пациенту была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием, по данным которой верифицирована аномалия развития почек в виде подковообразной почки. В правой половине

подковообразной почки выявлены 3 кистозно-солидных образования различного размера. По задней поверхности верхнего сегмента расположено наибольшее образование размером 40 × 25 × 31 мм с градиентом накопления в артериальную фазу до 80 единиц Хаунсфилда (HU), опухоль на 2/3 расположена в паренхиме почки и достигает чашечки верхнего сегмента. Вторая опухоль размером 17 мм расположена по передней поверхности верхнего сегмента. Третье, наименьшее образование размером 13 мм находилось интрапаренхиматозно в верхнем сегменте (рис. 1).

Опухоли были ограничены почкой, без каких-либо признаков распространения в синус почки и паранефральную клетчатку, увеличения регионарных лимфатических узлов не установлено. Уровень креатинина сыворотки крови составил 0,8 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации – 91 мл/мин.

Предоперационное планирование. На основании DICOM-данных МСКТ пациента в целях предоперационного планирования и виртуального осуществления операции было выполнено 3D-моделирование с помощью программы Amira 5.4 (Amira компании VSG версии 5.4.5 (лицензия ASTND.44644)) для персонального компьютера (лицензионное соглашение № 257813956) (рис. 2).

В дальнейшем была выполнена печать мягкой 3D-модели почки по методике 3D-печати – FDM (Fused Deposition Modeling) с помощью бесплатного программного обеспечения Cura с открытым исходным кодом (рис. 3).

Мягкая 3D-модель почки пациента использовалась как для предоперационного планирования и беседы с пациентом, так и для предоперационного тренинга в виде генеральной «репетиции» основной операции в лапароскопическом боксе. Кроме того, мягкая печатная 3D-модель

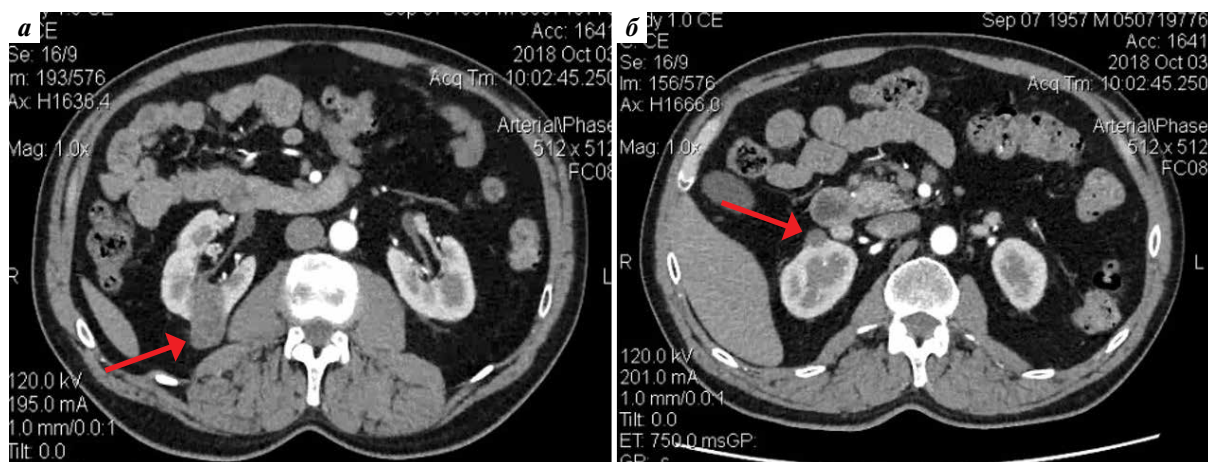


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, паренхиматозная фаза исследования, сагиттальные срезы: а – опухоль верхнего сегмента (40 × 25 × 31 мм) задней поверхности правой половины подковообразной почки (стрелка); б – опухоль верхнего сегмента (17 мм) передней поверхности правой половины подковообразной почки (стрелка)

Fig. 1. Spiral contrast-enhanced computed tomography, parenchyma mode, sagittal sections: а – tumor of the superior segment (40 × 25 × 31 mm) of the posterior surface of the right half of horseshoe kidney (arrow); б – tumor of the superior segment (17 mm) of the anterior surface of the right half of horseshoe kidney (arrow)

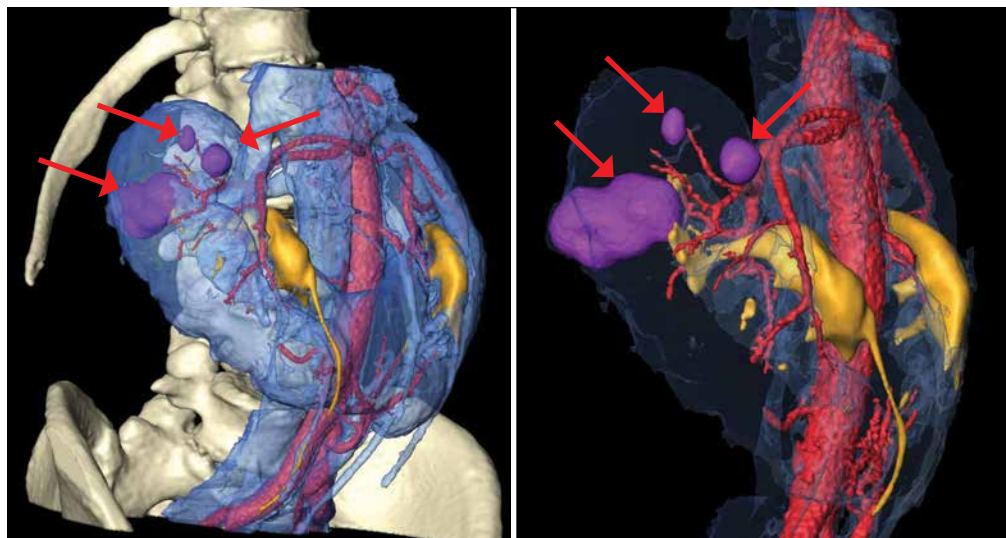


Рис. 2. 3D-планирование операции, вид сбоку. Стрелками показаны 3 опухоли верхнего сегмента правой половины подковообразной почки. Справа — режим прозрачности

Fig. 2. 3D planning of the surgery, side view. Arrows show 3 tumors of the superior segment of the right half of horseshoe kidney. On the right — transparency mode

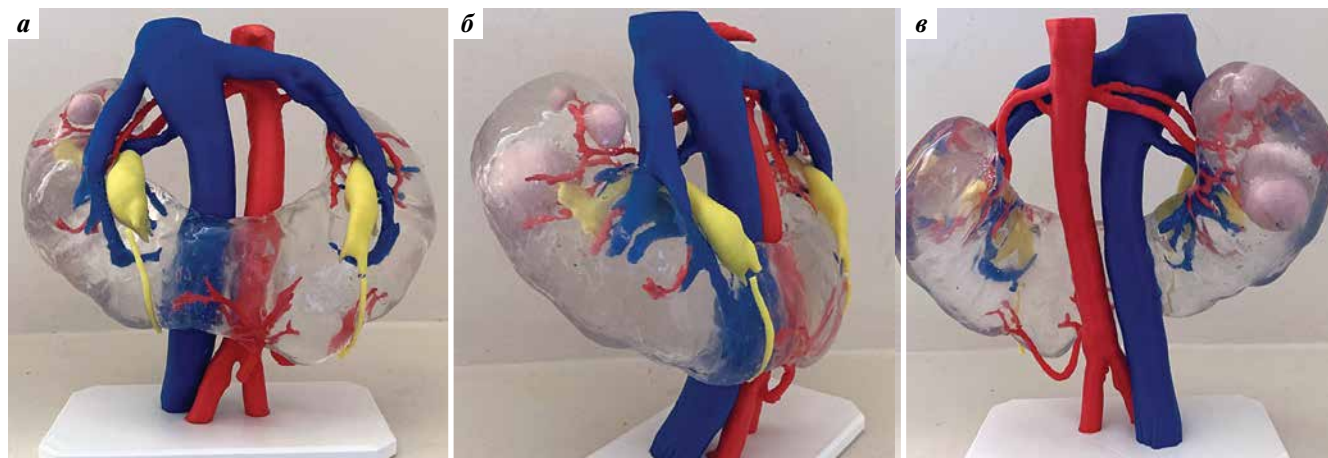


Рис. 3. Мягкая печатная 3D-модель подковообразной почки сбоку: а — вид спереди; б — вид сбоку; в — вид сзади

Fig. 3. Soft printed 3D model of the horseshoe kidney side: а — front view; б — side view; в — back view

применялась для навигации во время органосохраняющей операции.

Оперативное вмешательство. Пациенту была выполнена лапароскопическая органосохраняющая операция. Трансбdomинальный доступ был выбран с учетом локализации образований по передней и задней поверхности почки. В целях навигации во время мобилизации сосудов правой половины подковообразной почки использовались данные виртуального планирования и мягкая печатная 3D-модель почки (рис. 4).

Для определения локализации интрапаренхиматозного образования применяли интраоперационную ультразвуковую диагностику (рис. 5).

По данным последней, образование было расценено как простая киста. С учетом размера образования 13 мм было принято решение отказаться от удаления интрапаренхиматозной кисты. Резекция образований паренхимы почки выполнена «холодными» ножницами в условиях тепловой ишемии в объеме перекрытия сегментарного кровотока. При резекции образования по задней поверхности почки вскрыта чашечка полостной системы почки. Раны паренхимы почки ушиты двухрядным швом с помощью рассасывающейся нити V-Loc с дополнительной фиксацией нити клипсами Absoloc. Опухоли удалены из брюшной полости с помощью Endobag. Операция была завершена установкой силиконового дренажа в месте оперативного вмешательства.



Рис. 4. Интраоперационная навигация с использованием мягкой печатной 3D-модели и данных виртуального 3D-планирования операции. Стрелкой указана почечная артерия правой половины подковообразной почки

Fig. 4. Intraoperative navigation using the soft printed 3D model and virtual 3D planning data. Arrow shows the renal artery of the right half of horseshoe kidney

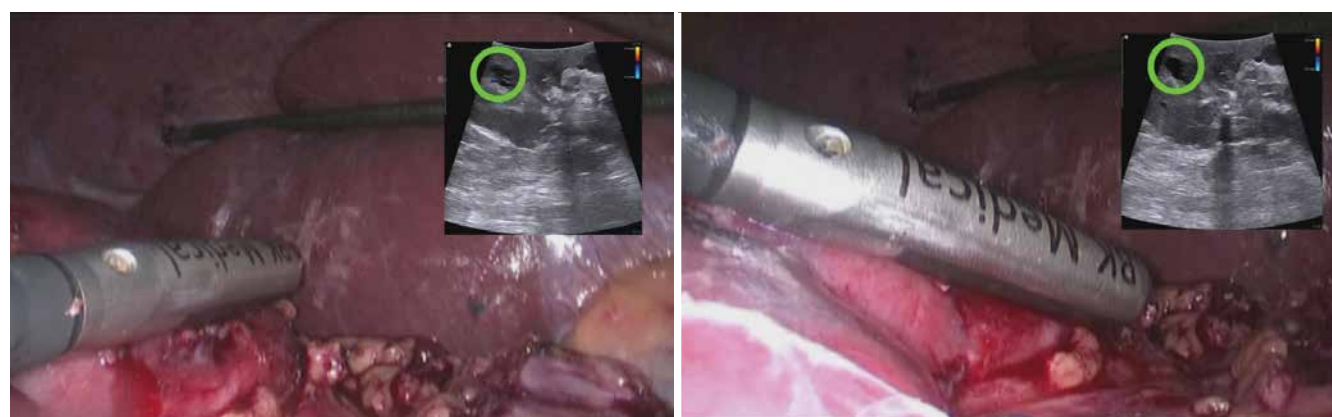


Рис. 5. Интраоперационная навигация с использованием ультразвукового исследования. Кругом выделено интратенальное образование (киста) паренхимы правой половины подковообразной почки

Fig. 5. Intraoperative navigation using ultrasound examination. Circle shows intrarenal neoplasm (cyst) of the parenchyma of the right half of horseshoe kidney



Рис. 6. Макропрепарат удаленной опухоли правой половины подковообразной почки

Fig. 6. Gross specimen of the removed tumor of the right half of horseshoe kidney

Время тепловой ишемии составило 17 мин. Объем кровопотери — 100 мл, продолжительность операции — 150 мин.

Дренаж был удален из брюшной полости на 2-е сутки. Больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки.

По данным гистологического исследования образование по передней поверхности почки — простая киста почки. Опухоль по задней поверхности почки — светлоклеточный вариант умеренно дифференцированного почечно-клеточного рака с врастанием фиброзной капсулы без ее прорастания, отрицательный хирургический край (рис. 6, 7).

Через 6 мес пациенту была выполнена контрольная МСКТ органов брюшной полости с контрастированием. Данных о наличии рецидива и отдаленного метастазирования не получено. Функционально скорость клубочковой фильтрации через 6 мес 89 мл/мин.

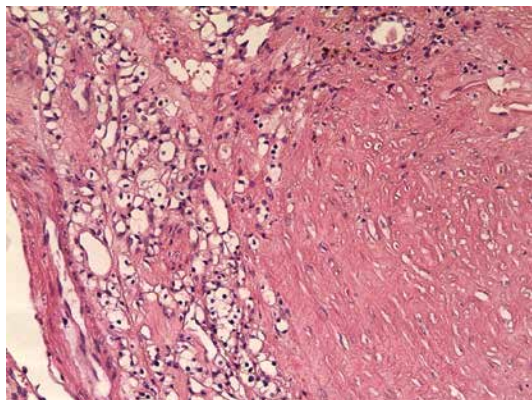


Рис. 7. Микропрепарат: опухоль правой половины подковообразной почки имеет строение умеренно дифференцированного (G_2) светлоклеточного почечно-клеточного рака

Fig. 7. Microsection: tumor of the right half of horseshoe kidney has structure of moderately differentiated (G_2) clear cell renal cell carcinoma

Обсуждение

Вопрос персонифицированного предоперационного планирования и интраоперационной навигации при выполнении хирургических вмешательств остается приоритетным направлением в лечении пациентов с аномалиями развития органов. В настоящее время для планирования и навигации в хирургическом лечении заболеваний аномалийных почек применяются различные методы интраоперационной визуализации, 3D-планирование оперативного вмешательства, 3D-печать, дополненная виртуальная реальность.

Первое исследование о применении печатных 3D-моделей почки при планировании органосохраняющих операций у пациентов с образованиями паренхимы почки проведено J.L. Silberstein и соавт. Авторы сообщили о 5 наблюдениях с использованием печатных 3D-моделей почки у пациентов с образованиями паренхимы почки: 4 больным была выполнена робот-ассистированная резекция почки, 1 пациенту операция проведена из открытого доступа. При анализе использования напечатанных 3D-моделей почки авторы отметили улучшенное понимание хирургом нормальной и патологической анатомии почки перед предстоящей операцией, что повышает эффективность проводимых оперативных вмешательств [6].

В литературе отсутствуют клинические исследования применения 3D-печати в хирургическом лечении больных с образованиями паренхимы подковообразной почки. Нами обнаружено одно клиническое наблюдение использования печатной 3D-модели подковообразной почки при выполнении лапароскопической органосохраняющей операции. С. Mercader и соавт. применили печатную твердую разборную 3D-модель подковообразной почки на этапе предоперационного планирования и навигации у пациента с рецидивом рака левой половины подковообразной почки при

выполнении левосторонней геминефрэктомии. По мнению авторов, использование персонифицированной печатной 3D-модели позволяет предотвратить развитие интраоперационных осложнений, что в конечном итоге повышает эффективность хирургического лечения пациентов [7].

Наше клиническое наблюдение существенно отличается, так как в лечении использовалась мягкая печатная 3D-модель. Паренхима 3D-модели почки выполнялась из полупрозрачного, эластичного, схожего по мягкости с нативной почкой термопластичного материала. Аналогичный материал применялся и для изготовления опухоли, однако для лучшей визуализации был использован темно-коричневый краситель. Чашечно-лоханочная система и сосуды изготовлены из более жесткого PLA-пластика. Используемая нами мягкая печатная 3D-модель почки позволяет выполнять тренинг в объеме резекции и ушивания раны стандартными инструментами, применяемыми при реальных операциях. По нашему мнению, тренинг на печатных 3D-моделях необходим при планировании сложных органосохраняющих операций, особенно у пациентов с аномалиями развития почек.

Наши выводы аналогичны данным исследования М.М. Maddox и соавт., в котором при сравнении результатов робот-ассистированных резекций почки в 2 однородных группах пациентов, в одной из которых у 6 пациентов за неделю перед основной операцией хирург проводил тренинг на печатных 3D-моделях почек, была установлена значительно меньшая величина интраоперационной кровопотери в группе пациентов с предоперационным тренингом [8].

Другим преимуществом нашего клинического наблюдения является использование мягкой печатной 3D-модели для беседы с пациентом на этапе предоперационного планирования. Мягкие печатные 3D-модели позволяют объяснить пациенту сложность планируемой операции и повысить комплаентность пациента. Наше заключение подтверждается результатами работы С. Schmit и соавт. В проспективном исследовании авторы использовали печатные 3D-модели для лучшего понимания пациентами предстоящего аблативного вмешательства в объеме криоабляции почки. При оценке результатов анкетирования пациентов 2 групп с предоставленным для беседы печатными 3D-фантомами в основной группе и стандартными данными МСКТ в контрольной группе в целях понимания анатомии и сложности предстоящей операции было установлено, что ответы в основной группе лучше, чем в контрольной (87,2 % против 72,8 %; $p = 0,007$). Кроме этого, большинство пациентов считали печатные 3D-модели необходимыми и оценивали этот подход в среднем на 9,4 балла (максимум 10 баллов) [9].

Несмотря на положительные стороны использования печатных 3D-моделей в хирургическом лечении

пациентов с аномалийными почками, необходимо упомянуть о недостатках данной методики. Во-первых, технические возможности современных 3D-принтеров и технология производства не позволяют изготавливать индивидуальные 3D-модели в короткие сроки. На сегодняшний день изготовление одной мягкой печатной 3D-модели почки в среднем составляет 96 ч. Этот недостаток существенно влияет на перспективу быстрого получения необходимой информации врачами и пациентами в предоперационном периоде. Во-вторых, на сегодняшний день отсутствует детальный расчет рентабельности применения 3D-печати в медицине. Экономический анализ — одна из краеугольных составляющих решения о внедрении той или иной инновационной технологии в медицину.

Несмотря на определенные недостатки, 3D-печать показала свою перспективность при планировании, навигации, освоении и совершенствовании навыков

высокотехнологичных оперативных вмешательств в лечении пациентов с заболеваниями аномалийных почек ввиду получения высокоточной мягкой физической 3D-модели почки с аномалией для каждого конкретного пациента.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы возможности применения 3D-печати, интраоперационного ультразвукового исследования с одновременным использованием данных виртуального 3D-планирования в осуществлении реальной лапароскопической резекции у пациента с множественными опухолями подковообразной почки. Использование нескольких методик для хирургической навигации позволило выполнить сложное оперативное вмешательство и осуществить органосохраняющее пособие с положительными результатами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirkpatrick J.J., Leslie S.W. Horseshoe Kidney. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
2. Je B.K., Kim H.K., Horn P.S. Incidence and spectrum of renal complications and extrarenal diseases and syndromes in 380 children and young adults with horseshoe kidney. *Am J Roentgenol* 2015;205(6):1306–14. DOI: 10.2214/AJR.15.14625
3. Pawar A.S., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W. et al. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: a systematic review and meta-analysis. *Urol Ann* 2018;10(1):87–93. DOI: 10.4103/UA.UA_76_17
4. Kochkin A.D., Gallyamov E.A., Medvedev V.L. et al. Horseshoe kidney tumor laparoscopic surgery. First 19 cases. *Urologiia* 2019;(2):36–9. DOI: 10.18565/urology.2019.2.36-39
5. Аляев Ю.Г., Сирота Е.С., Проскура А.В. Цифровизация операций при опухоли почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. с. 240. Alyaev Yu.G., Sirota E.S., Proskura A.V. Surgery digitization in kidney tumors. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. p. 240. (In Russ.).
6. Silberstein J.L., Maddox M.M., Dorsey P. et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: a pilot study. *Urology* 2014;84(2):268–72. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.042
7. Mercader C., Vilaseca A., Moreno J.L. et al. Role of the three-dimensional printing technology in complex laparoscopic renal surgery: a renal tumor in a horseshoe kidney. *Int Braz J Urol* 2019;45(6):1129–35. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0085
8. Maddox M.M., Feibus A., Liu J. et al. 3D-printed soft-tissue physical models of renal malignancies for individualized surgical simulation: a feasibility study. *J Robot Surg* 2018;12(1):27–33. DOI: 10.1007/s11701-017-0680-6
9. Schmit C., Matsumoto J., Yost K. et al. Impact of a 3D-printed model on patients' understanding of renal cryoablation: a prospective pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(1):304–9. DOI: 10.1007/s00261-018-1710-1

Вклад авторов

Е.С. Сирота, О.В. Арутюнян: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Ю.Г. Аляев, И.Г. Каситериди: разработка дизайна исследования;
Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.S. Sirota, O.V. Arutyunyan: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
Yu.G. Alyaev, I.G. Kasiteridi: developing the research design;
L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Сирота / E.S. Sirota: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>
Д.Г. Цариченко / D.G. Tsarichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

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. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 г. и ее более поздним поправкам или сопоставимым этическим стандартам.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data. All procedures in the study performed on people were compliant with the ethical standards of institutional and/or national research committee, as well as Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments or similar ethical standards.

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей: возможно ли удаление опухоли единым блоком?

А.Г. Мартов^{1,2,3}, Д.В. Ергаков^{1,2}, А.С. Андронов^{1,2}

¹Кафедра урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8;
²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 1;
³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 10

Контакты: Алексей Георгиевич Мартов martovalex@mail.ru

Проблема диагностики и лечения уротелиального (папиллярного) рака верхних мочевыводящих путей (ВМП) является весьма актуальной в урологии. Ранее при выборе органосохраняющего эндоскопического лечения практически не было возможностей для удаления папиллярной опухоли ВМП единым блоком. Большинство операций выполнялось путем выпаривания опухоли электрохирургией или твердотельным гольмиевым или тулиевым лазером. В настоящей статье приведено клиническое наблюдение трансуретрального удаления папиллярного рака мочеочника единым блоком с использованием тулиевого суперимпульсного волоконного лазера FiberLase U3. Приведен анализ последних тенденций и инноваций в данной области. Описаны технические условия выполнения лазерного удаления опухолей ВМП единым блоком, что позволяет не только верифицировать диагноз, но и установить стадию pT, определить хирургический край. Дальнейшие перспективы лазерного удаления опухолей ВМП состоят в модуляции длины лазерного импульса и разработке связи предоперационных характеристик опухоли с возможностью ее удаления единым блоком.

Ключевые слова: уретерореноскопия, тулиевый волоконный лазер, верхние мочевыводящие пути, удаление опухоли единым блоком

Для цитирования: Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей: возможно ли удаление опухоли единым блоком? Онкоурология 2022;18(3):123–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-123-127

Upper tract urothelial carcinoma: can the tumor be removed en bloc?

A.G. Martov^{1,2,3}, D.V. Ergakov^{1,2}, A.S. Andronov^{1,2}

¹Urology and Andrology Department, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; Build. 8, 46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia;

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

³Medical Scientific Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia

Contacts: Aleksey Georgievich Martov martovalex@mail.ru

Diagnosis and treatment of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) remain important problems of clinical urology. UTUC en bloc i.e. in one-piece removal during organ-sparing surgery is still hardly possible. The most typical endourological operations are either electrocautery, holmium or thulium YAG laser tumor vaporization. We present a clinical case of ureteroscopic en bloc UTUC removal using a new super pulse thulium fiber laser (SPTFL, FiberLase U3). Recent innovations and trends in this field are also discussed. The technical steps of en bloc ureteroscopic tumor removal allowing for diagnosis verification, identification of pT stage and surgical margin are described. The further innovations in laser UTUC removal include modulation of laser pulse length and development of the correlation between preoperative tumor characteristics and possibility of en bloc removal.

Keywords: ureterorenoscopy, thulium fiber laser, upper urinary tract, en bloc tumor removal

For citation: Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Upper tract urothelial carcinoma: can the tumor be removed en bloc? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):123–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-123-127

Проблема диагностики и лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей (ВМП) является весьма актуальной в урологии. Широкое внедрение в клиническую практику компьютерной томографии с контрастированием и уретерореноскопии привело к росту выявляемости небольших уротелиальных образований.

Европейские рекомендации по лечению уротелиального рака разделяют всех пациентов на группы высокого и низкого риска [1]. К группе низкого риска относятся пациенты с одиночными опухолями размером до 1 см, без признаков инвазии или метастазирования, которым при прочих равных условиях может быть выполнено органосохраняющее лечение. Для этого чаще всего используют эндоскопическую хирургию. Другими основными показаниями для подобной органосохраняющей тактики являются уротелиальный рак единственной почки (мочеточника), двусторонний процесс и хроническая почечная недостаточность. Всем другим пациентам при наличии уротелиального рака ВМП показана радикальная нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря.

Ранее при выборе органосохраняющего эндоскопического лечения практически не было возможностей для удаления папиллярной опухоли ВМП путем резекции единым блоком (en bloc). Большинство операций выполнялось путем выпаривания опухоли с помощью электрохирургии или твердотельного гольмиевого или тулиевого лазера. Относительно глубокая проникающая способность электрохирургических коагуляторов (до 3 мм) и твердотельных лазеров (до 0,4–0,8 мм) позволяла осуществлять качественную вапоризацию опухоли, но препятствовала прецизионной резекции, тем более что при гольмиевом воздействии отмечается еще и более выраженный механический разрыв ткани.

Развитие лазерных технологий и прежде всего тулиевого волоконного лазера (Tm Fiber) позволило расширить возможности органосохраняющего эндоскопического удаления уротелиального рака ВМП [2]. В 2017 г. в клиническую практику был внедрен псевдоимпульсный тулиевый волоконный лазер FiberLase U1 (Уролаз, ИРЭ-Полус, Россия) [3], который модулировал постоянный режим работы и имел пиковую мощность 120 Вт. Это позволило с успехом его использовать для вапоризации мягких тканей (гиперплазии предстательной железы, опухолей мочевого пузыря, лоханки и мочеточника). К его недостаткам можно было отнести повышенную карбонизацию тканей при относительно невысокой скорости выпаривания. Малая проникающая

способность (0,1 мм) и качественный гемостаз, а также наш опыт органосохраняющего лечения папиллярных опухолей ВМП с помощью этого лазера у 52 больных [4] позволили теоретически предположить возможность удаления уротелиальных опухолей ВМП единым блоком, но подобного практического опыта у нас в то время не было.

Разработка и последующее клиническое использование суперимпульсных тулиевых волоконных лазеров FiberLase U2 и U3 с пиковой мощностью 500 Вт и такой же малой проникающей способностью позволили нам с высокой эффективностью выполнить лазерную резекцию уротелиальных опухолей мочевого пузыря единым блоком у 42 пациентов. С помощью FiberLase U3 нам также удалось у 4 пациентов выполнить удаление одиночной опухоли мочеточника (1 пациент, трансуретральный доступ, ригидный эндоскоп) и одиночной опухоли лоханки (3 пациента: трансуретральный доступ – у 2 (гибкий эндоскоп – у 1), перкутанный доступ – у 1) единым блоком, что позволило установить стадию pT (ранее для эндоскопического удаления папиллярного рака ВМП это считалось невозможным), а также определить хирургический край опухоли.

Основным клиническим преимуществом работы тулиевого волоконного лазера FiberLase U3 стала возможность удаления опухолей без риска выраженной перфорации стенки мочеточника или лоханки, с одной стороны, и сохранения морфологического строения опухоли для последующего стадирования (pT) – с другой. Уменьшение риска полной перфорации стенки мочеточника или лоханки, а также невысокая проникающая способность лазера являются факторами, благодаря которым применение тулиевого волоконного лазера более безопасно по сравнению с использованием электрохирургии и твердотельных лазеров [5].

Основным условием, при котором, по нашему мнению, появляется возможность удалить уротелиальную карциному ВМП единым блоком, являются неширокое основание опухоли (до 1 см) и его доступность для полного эндоскопического осмотра. Это встречается редко при трансуретральной уретерореноскопии и более вероятно при перкутанной операции, которая в настоящее время применяется все реже из-за потенциальных опасностей и осложнений, в том числе онкологических рисков.

Приводим клиническое наблюдение использования тулиевого волоконного лазера FiberLase U3 (ИРЭ-Полус, Россия) при трансуретральном удалении уротелиального рака ВМП единым блоком.

Клинический случай

Больной К., 53 лет, в течение 6 мес до поступления стал отмечать примесь крови в моче. При амбулаторной компьютерной томографии с контрастированием выявлены опухоль средней трети правого мочеточника размером 2,3 см, пиелокаликоектазия справа.

Пациент был госпитализирован в клинику урологии Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева ДЗМ, где при цистоскопии опухоль не обнаружена, а при ретроградной уретерографии (рис. 1) и уретерореноскопии справа в средней трети мочеточника выявлена экзофитная папиллярная опухоль на узком основании. Выполнен забор мочи на селективное цитологическое исследование.

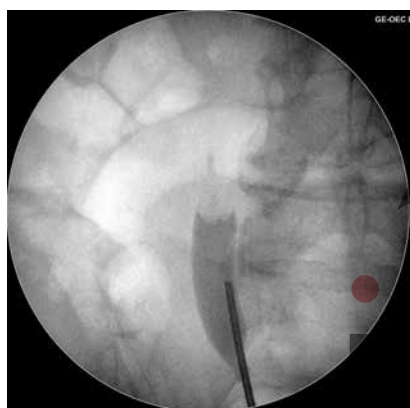


Рис. 1. Ретроградная уретерография больного К. Дефект наполнения, соответствующий опухоли мочеточника

Fig. 1. Retrograde urethrography of male patient K. Filling defect corresponding to ureter tumor

При осмотре с использованием технологии IS® (Karl Storz, Германия) выявлено, что опухоль носит одиночный флотирующий характер, имеет небольшое основание (около 5 мм), достижимое для уретерореноскопа. Опухоль была осмотрена со всех сторон, уточнены границы ее удаления.

Для удаления опухоли использовали ригидный уретерореноскоп 8F (Karl Storz, Германия), лазерное волокно 365 мкм, суперимпульсный тулиевый волоконный лазер FiberLase U3. Режим работы лазера: 0,6 Дж, 10 Гц, пиковая мощность 500 Вт. Лазерное волокно было подведено под основание опухоли, последнее было аккуратно резецировано в пределах видимой слизистой оболочки в ретроградном направлении до полного отделения опухоли от стенки мочеточника. После резекции опухоли вместе с основанием она была захвачена корзинкой и удалена единым блоком (рис. 2–4). Коагуляционный гемостаз, vaporизация основания опухоли (1 Дж, 10 Гц) и осмотр в режиме Clava&Chroma для уточнения радикальности удаления опухоли предшествовали удалению ригидного инструмента. Далее мы выполнили дополнительную гибкую пиелокаликоскопию для детального осмотра уротелия, установили внутренний стент 6F (26 см) и внутрипузырно ввели 40 мг митомицина С.

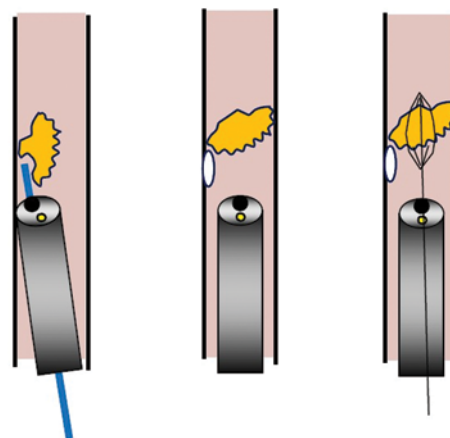


Рис. 2. Схема трансуретрального удаления опухоли мочеточника единым блоком (объяснение в тексте)

Fig. 2. Diagram of transurethral en bloc ureter tumor removal (clarifications in the text)

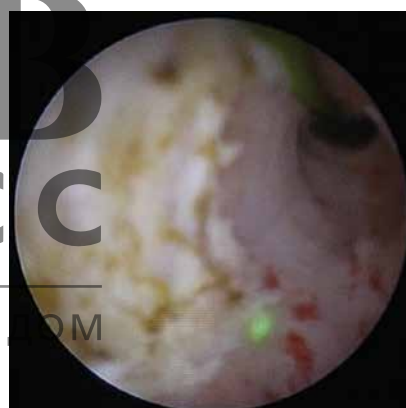


Рис. 3. Эндоскопическая картина основания удаленной опухоли

Fig. 3. Endoscopic image of the base of the removed tumor

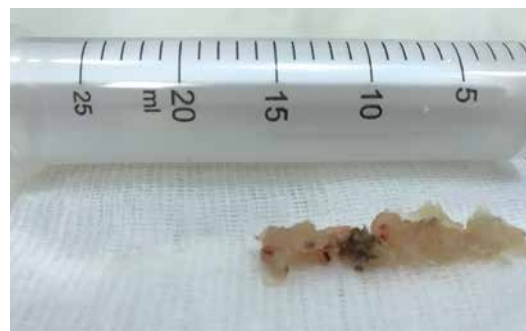


Рис. 4. Удаленная единым блоком уротелиальная карцинома мочеточника

Fig. 4. Urothelial carcinoma of the ureter removed en bloc

Гистологическое заключение: уротелиальная карцинома высокой степени дифференцировки pT1G₁. Результат цитологического исследования отрицательный. Хирургический край отрицательный.

На онкологическом консилиуме пациенту была предложена органосохраняющая тактика ведения при условии соблюдения им сроков контрольных уретерореноскопий. В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением клиники, срок наблюдения составляет 18 мес, проведено 5 контрольных уретерореноскопий, рецидива нет. Результат цитологического исследования отрицательный.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует улучшенные возможности эндоскопических технологий в диагностике и лечении уротелиального рака ВМП.

Разделение пациентов на группы высокого и низкого риска является важным для точного отбора для проведения органосохраняющего лечения [1]. Пациенты должны иметь одиночную опухоль, отрицательный результат цитологического анализа мочи, высокую степень дифференцировки опухолевых клеток и отсутствие признаков инвазии опухоли по данным инструментальных методов. Только наличие всех вышеуказанных признаков, а также понимание пациентом необходимости проведения регулярных эндоскопических осмотров позволяют выполнять органосохраняющее лечение при наличии здоровой контралатеральной почки.

В более ранних рекомендациях Европейской ассоциации урологов указывались такие критерии, как размер опухоли до 1 см и ее локализация в нижней трети мочеточника, однако в последние годы наибольшее значение придается возможности радикального удаления опухоли, а не ее размерам и локализации. Последние изменения произошли во многом благодаря инновациям в диагностике и эндоскопическом лечении папиллярных опухолей ВМП [1, 2].

Использование оптических и компьютерных технологий, которые позволяют улучшить чувствительность и специфичность эндоскопической диагностики, дает возможность точнее выявлять границы опухоли и зоны рака *in situ*. Согласно последним данным, применение современных оптических технологий позволяет в 2 раза чаще выявлять мультифокальность опухоли по сравнению с традиционной уретерореноскопией [6].

Идея удаления опухоли ВМП единым блоком является естественным продолжением хорошо известной

тенденции в лечении рака мочевого пузыря, заключающейся в стремлении удалять опухоли мочевого пузыря единым блоком в тех случаях, когда это возможно технически. Длительное время для применения этой технологии при опухолях ВМП не было технической возможности из-за отсутствия «идеального» лазера для этого. Гольмиевый лазер (Ho:YAG) приводил к разрывам тканей, а не к их резекции. Твердотельный тулиево-итриевый лазер (Tm:YAG), работающий в режиме постоянного излучения, приводил скорее к вапоризации образований, чем к их удалению единым блоком [7]. Разработка и клиническое применение отечественного суперимпульсного тулиевого волоконного лазера семейства FiberLase позволили рассекать мягкие ткани без их выраженного термического повреждения, проводить именно резекцию в области основания и получать данные о хирургическом крае и стадии pT, что было невозможно ранее.

При удалении опухолей мочеточника важен вопрос о сохранности просвета мочеточника в дальнейшем. После использования гольмиевого лазера частота формирования стриктур мочеточника варьирует в пределах от 7 до 15 %, что снижает результаты лечения [8]. Для профилактики формирования стриктур мочеточника авторы предлагают минимизировать термическое воздействие на стенку мочеточника, для чего рекомендуется не использовать энергию более 10 Вт [2]. В отношении тулиевого волоконного лазера подобной информации нет.

При работе в чашечно-лоханочной системе создаются условия для использования энергии выше 10 Вт [2]. Кроме этого, важным условием для удаления опухоли единым блоком является ее локализация вне чашечек, так как при локализации опухоли в чашечке или при ее распространении на шейку чашечки удаление происходит путем вапоризации, а не резекции [5].

Для дальнейшего изучения вопроса об удалении опухолей ВМП единым блоком целесообразно проведение более масштабных исследований, которые позволят изучить связь предоперационных соотношений длины, ширины и толщины опухоли с возможностью ее удаления единым блоком. Перспективным представляется изучение модуляции длины импульса при удалении основания опухоли, при необходимости резекции (рассечения тканей) более вероятно использование длинного импульса, а при коагуляции сосудов или обработки краев резекции — более короткого.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roupert M., Babjuk M., Comperat E. et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2018;73(1):111–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.036
2. Herrmann T.R.W., Liatsikos E.N., Nagele U. et al. EAU Guidelines on laser technologies. *Eur Urol* 2012;61(4):783–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.010
3. Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М. и др. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». *Онкоурология* 2018;14(1):144–51. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151
Sorokin N.I., Enikeev D.V., Dymov A.M. et al. Safety and efficacy of thulium transurethral en block resection with fiber laser “Urolaz” for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):144–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151
4. Мартов А.Г., Ергак Д.В., Андронов А.С. и др. Тулиевый волоконный лазер в эндоскопическом лечении переходного рака верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2020;5(приложение):214.
5. Martov A.G., Ergakov D.V., Anronov A.S. et al. Thulium fiber laser in endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *Urologiya = Urology* 2020;5(suppl.):214. (In Russ.).
6. Defidio P.A., De Dominicis M., Di Gianfrancesco L., Fuchs G. First collaborative experience with thulium laser ablation of localized upper urinary tract urothelial tumors using retrograde intra-renal surgery. *Arch Ital Urol Androl* 2011;83(3):147–53.
7. Kata S.G., Aboumarzouk O.M., Zreik A. et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: a valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. *Photodiagn Photodyn Ther* 2016;13:255–60. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.08.002
8. Musi G., Mistretta F.A., Marengi C. et al. Thulium laser treatment of upper urinary tract carcinoma: a multi-institutional analysis of surgical and oncological outcomes. *J Endourol* 2018;32(3):257–63. DOI: 10.1089/end.2017.0915
9. Linehan J., Schoenberg M., Seltzer E. et al. Complications associated with ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2021;147:87–95. DOI: 10.1016/j.urology.2020.09.036

Вклад авторов

А.Г. Мартов: выполнение хирургического вмешательства, разработка идеи и дизайна статьи, консультирование по поводу результатов, обсуждение и формулировка выводов (60 %);
Д.В. Ергак: разработка идеи и дизайна статьи, получение результатов, формулировка выводов (30 %);
А.С. Андронов: выполнение хирургического вмешательства, разработка идеи и дизайна статьи (10 %).

Authors' contributions

A.G. Martov: surgical intervention, article idea and design, consultation on the results, discussion and formulation of the conclusions (60 %);
D.V. Ergakov: article idea and design, obtaining of the results, formulation of the conclusions (30 %);
A.S. Andronov: surgical intervention, article idea and design (10 %).

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Мартов / A.G. Martov: <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>
Д.В. Ергак / D.V. Ergakov: <https://orcid.org/0000-0003-1682-7208>
А.С. Андронов / A.S. Andronov: <https://orcid.org/0000-0002-5492-6808>

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.

Вероятность развития опухоли в тонкокишечном неоцисте

А.А. Кельн^{1,2,3}, Г.С. Петросян^{2,3}, А.В. Купчин^{2,3}, А.В. Лыков^{2,3}, А.В. Лебедев³, Л.В. Волынкина²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАОУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³Областной урологический центр АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

В клинической практике и научной литературе крайне мало данных о случаях появления опухолей в мочевых кишечных резервуарах у пациентов после радикальной цистэктомии с цистопластикой. Характерной особенностью таких опухолей считается длительный латентный период до формирования рецидива – от 4 до 32 лет.

В статье описан клинический случай опухоли тонкокишечного неоциста. После радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой у пациента в течение 2 лет отмечалась длительная гематурия. Интенсивность гематурии нарастала до формирования выраженной с развитием тяжелой формы анемии. По данным магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования и инвазивных диагностических обследований не была выявлена опухоль. Пациенту выполнена диагностическая лапаротомия, при которой обнаружена опухоль в области мочеточниково-резервуарного анастомоза тонкокишечного неоциста. Проведена операция резекции тонкокишечного резервуара и пересадки мочеточников. Морфологическая картина удаленной опухоли – уротелиальный рак умеренной степени дифференцировки.

Вторичные опухоли тонкокишечных мочевых резервуаров встречаются редко и имеют строение аденокарциномы. Механизмы их возникновения на настоящий момент не изучены в полном объеме. Динамическое наблюдение за пациентами после радикальной цистэктомии и илеоцистопластики должно осуществляться в специализированном центре.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, илеоцистопластика, аденокарцинома неоциста

Для цитирования: Кельн А.А., Петросян Г.С., Купчин А.В. и др. Вероятность развития опухоли в тонкокишечном неоцисте. Онкоурология 2022;18(3):128–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-128-134

The probability of developing a tumor in the small intestine neocyst

A.A. Keln^{1,2,3}, G.S. Petrosyan^{2,3}, A.V. Kupchin^{2,3}, A.V. Lykov^{2,3}, A.V. Lebedev³, L.V. Volynkina²

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

³Regional Urological Center, “Neftyannik”; 8/1 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Artem Aleksandrovich Keln artyom-keln@yandex.ru

In clinical practice and scientific literature, there is very little data on the occurrence of tumors in the urinary intestinal reservoirs in patients after radical cystectomy with cystoplasty. A characteristic feature of such tumors is a long latent period before the formation of a relapse from 4 to 32 years.

The article describes a clinical case of a 1951 patient with a tumor of a small intestinal neocyst. From the patient's history, there is a long-term hematuria (for 2 years) after radical cystectomy with ileocystoplasty. The intensity of hematuria increased to the formation of profuse with the development of severe anemia. During the examination according to magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound and invasive diagnostic examinations, no tumor was detected. The patient underwent a diagnostic laparotomy, a tumor was found in the area of ureteral-reservoir anastomosis of the small intestine neocyst. Resection of the small intestine reservoir and ureteral transplantation was performed. The morphological picture of the removed tumor is urothelial cancer of moderate differentiation.

Secondary tumors of the small intestinal urinary reservoirs are rare and have the structure of adenocarcinoma. The mechanisms of their occurrence have not been fully studied at the moment. Dynamic monitoring of patients after radical cystectomy and ileocystoplasty should be carried out in a specialized center.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, ileocystoplasty, neocyst adenocarcinoma

For citation: Keln A.A., Petrosyan G.S., Kupchin A.V. et al. The probability of developing a tumor in the small intestine neocyst. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):128–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-128-134

Введение

Радикальная цистэктомия является основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [1]. После выполнения оперативного вмешательства возникает вопрос выбора способа отведения мочи. Европейская ассоциация урологов считает наиболее предпочтительными 4 вида деривации мочи: создание илеального кондуита, ортотопическую цистопластику, континентные резервуары, уретеросигмостомию [2]. При этом именно формирование ортотопического неоциста считается более функционально адаптированным из приведенных методов, что объясняется схожестью с нормальным мочевым пузырем: сохраняется механизм удержания мочи, имеется достаточная емкость и низкое внутрипузырное давление, а также исключается рефлюкс в верхние мочевые пути. Все это позволяет достичь лучшего качества жизни и успешной социальной адаптации пациентов [3].

Существуют данные, что методы деривации мочи с использованием различных кишечных сегментов редко подвергаются малигнизации, особенно это касается илеоцистопластики [4]. Возможно, это связано с наличием определенных механических свойств, а также с рядом биохимических, физиологических, генетических и иммунологических факторов. Однако к настоящему времени появилось достаточно научных исследований, данные которых свидетельствуют о возникновении опухоли в неоцисте. Характерной особенностью считается длительный латентный период до формирования рецидива, который колеблется от 4 до 32 лет. Морфологический тип вторичной опухоли мочевого кишечного резервуара — аденокарцинома [4].

Цель исследования — изучить частоту формирования рецидива уротелиального рака после цистэктомии и частоту развития вторичных опухолей после цистопластики.

Клинический случай

Пациент С., 1951 года рождения, поступил в хирургическое отделение №2 Многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» (ранее Тюменский областной онкологический диспансер).

Из анамнеза известно, что в октябре 2005 г. у пациента была выявлена мышечно-инвазивная опухоль мочевого пузыря T2N0M0G₂ II стадии, по морфологическому типу умеренно-дифференцированный уротелиальный рак.

В Тюменском областном онкологическом диспансере 31.10.2005 больному были выполнены радикальная цистэктомия с сохранением предстательной железы с илеоцистопластикой по методике Studer и формирование анастомоза по Wallace.

В ноябре 2013 г. пациент отметил примесь крови в моче. По данным ультразвукового исследования диагностирован повышенный объем остаточной мочи (300 мл). При обследовании (магнитно-резонансной томографии органов малого таза с контрастным усилением, компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастным усилением и органов грудной клетки) не выявлено признаков метастазирования и прогрессирования. Проведены уретронеоцистоскопия и трансуретральная резекция средней доли предстательной железы с гемостатической целью. По данным патоморфологического заключения в ткани предстательной железы морфологическая картина простатической интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени.

В мае 2014 г. у пациента случился эпизод гематампонады и острой задержки мочи. В дежурном стационаре больному выполнили катетеризацию мочевого пузыря. Гематампонада разрешена консервативно.

В июне 2014 г. пациент обратился к онкологу в Тюменский областной онкологический диспансер. Выполнена цистоскопия, при ревизии неоциста не обнаружено структурных и патологических изменений. Дополнительно проведены оптическая уретротомия «холодным ножом» одиночной короткой стриктуры мембранозного отдела уретры с сужением просвета на 50 % и трансуретральная биопсия предстательной железы. Морфологическое заключение: предстательная железа с железисто-мышечной гиперплазией без признаков опухолевого роста. По данным КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением признаков метастазирования и прогрессирования не выявлено.

В феврале 2015 г. на плановом диспансерном осмотре пациент отмечал незначительное изменение цвета мочи с периодичностью 1 раз месяц в течение 4 мес, без сгустков крови. Легкая гематурия разрешалась самостоятельно, и пациент не обращался за медицинской помощью.

В августе 2015 г. по поводу повторяющейся интенсивной гематурии с неоднократными эпизодами гематампонады и клинической картины анемического синдрома (снижение уровня гемоглобина до 100 г/л) пациент обратился к онкологу в Тюменский областной онкологический

диспансер. Проводилась гемостатическая, антибактериальная, инфузионная терапия.

Пациенту были проведены следующие обследования:

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, почек, по данным которого отмечены ультразвуковые признаки гиперплазии предстательной железы: объем предстательной железы 31 см^3 , стенки тонкокишечного резервуара неравномерно утолщены до 7 мм, признаки мочекаменной болезни (камни в правой почке размером 4 мм, в левой почке размером 5 мм). Результат ультразвукового исследования неоциста с тугим наполнением физиологического раствора: мочевого кишечный резервуар объемом 300 мл, овальной формы, симметричный, стенки гладкие.
- Динамическая нефросцинтиграфия, при которой наблюдались признаки выраженного замедления экскреторной функции паренхимы и эвакуации чашечно-лоханочной системы левой почки по обструктивному типу; замедление экскреторной функции паренхимы и эвакуации чашечно-лоханочной системы правой почки.
- КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, по данным которой почки расположены обычно, бобовидной формы, не увеличены, чашечно-лоханочная система не деформирована, плотность и толщина паренхимы обычные, в чашечно-лоханочной системе обеих почек камни размером от 4 до 6 мм. Мочевой кишечный резервуар катетеризирован, пустой. Предстательная железа размером 45×35 мм, однородная.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, при которой наблюдались магнитно-резонансные признаки снижения выделительной функции почек, невыраженное расширение мочеточников. Положение, форма и размеры почек не изменены, контуры ровные, четкие, структура однородная. Лоханка левой почки 24×18 мм, стенки равномерно утолщены, забрюшинный сегмент мочеточника расширен на протяжении 6–7 мм до уровня L5.

Цистоскопия, по данным которой среда не прозрачная из-за примеси крови, при осмотре стенки имеют рельефность, слизистая оболочка розовая, образований в полости неоциста не обнаружено.

На фоне проводимой терапии интенсивность гематурии прежняя, консервативные методы не способствовали купированию симптомов. По данным лабораторных исследований отмечено усиление декомпенсации анемии (уровень гемоглобина 66 г/л) с клиническими признаками гемической гипоксии у пациента. Пациенту выполнена гемотрансфузия.

С учетом данных обследований и клинической картины было принято решение с целью диагностики опухоли верхних мочевых путей левой почки выполнить повторно цистоскопию, перкутанную нефропиелоуретероскопию слева, установку нефростомы слева и проведение струны по левому

мочеточнику для ревизии дистального отдела левого мочеточника в тонкокишечном резервуаре. Диагностическая процедура проведена по намеченному плану, в связи с анатомическими особенностями тонкокишечного резервуара полностью осмотреть зону мочеточниково-резервуарного анастомоза не получилось, при ревизии верхних мочевыводящих путей левой почки опухоли не выявлено.

С учетом выраженной гематурии, невозможности диагностировать источник кровотечения (вероятно, из опухоли) с помощью всех предпринятых методов инвазивной и неинвазивной диагностики консилиумом было решено обсудить с пациентом проведение диагностической лапаротомии, мануальной ревизии неоциста и мочевыводящих путей. Пациент дал согласие на хирургическое вмешательство.

После предоперационной подготовки и анестезиологического пособия больному 18.08.2015 под эндотрахеальным наркозом была выполнена лапаротомия. При ревизии в малом тазу выявлен умеренный спаечный процесс. Мобилизован неоцист. В проксимальном отделе, в области уретерорезервуарного анастомоза пальпируется опухоль до 3 см в диаметре (рис. 1).

Выполнены неоцистотомия, ревизия полости неоциста, выявлено плотное экзофитное образование белого цвета до 3 см в диаметре на широком основании, до 2 см в диаметре. Неоцист резецирован с отступом от границы основания опухоли на 2 см в дистальном и проксимальном направлениях (рис. 2).

Выполнены мобилизация и анастомоз мочеточников с резервуаром по методике Wallace со стентированием (рис. 3).

Результат планового морфологического заключения: картина уротелиального рака умеренной степени дифференцировки с прорастанием до мышечного слоя мочеточника, в ткани кишечного резервуара сохраняется гистархитектоника ткани тонкого кишечника (рис. 4).

Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование, при котором подтвержден уротелиальный тип рака: опухолевые клетки активно экспрессируют кератин 7-го типа, местами и крайне скудно — каратин 20-го типа, выражена ядерная экспрессия p63, имеется цитоплазматическое окрашивание на уротелин, без окрашивания маркеров кишечной дифференцировки (CDX2).

Уретральный катетер и стенты удалены на 10-е сутки. Пациент находится на диспансерном наблюдении по настоящее время.

Обсуждение

Существует несколько теорий, объясняющих причины рецидива рака уротелия. Одна из них — теория «опухолевого поля», которая говорит об одновременном воздействии на большое количество сходных клеток и появлении независимых генетически измененных участков (полей) на протяжении всего уротелиального тракта, из которых в дальнейшем формируются множественные неродственные опухоли. Напротив, теория

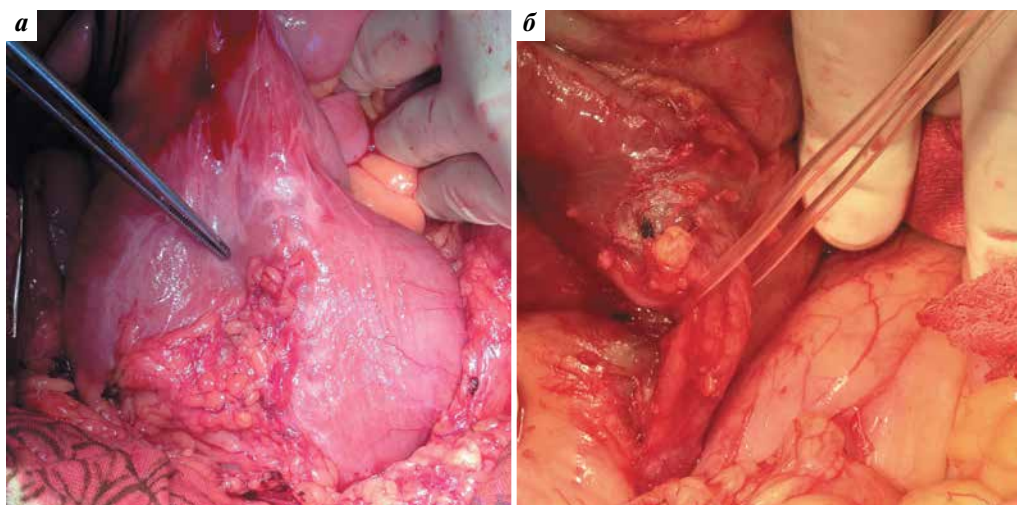


Рис. 1. Интраоперационный вид тонкокишечного неоциста: а — передняя поверхность, пинцетом указана зона мануально определяемого образования, располагающегося на задней стенке тонкокишечного резервуара; б — мочеточниково-резервуарный анастомоз, на лигатуре правый и левый мочеточники
Fig. 1. Intraoperative photo of the ileal neobladder: a — anterior surface; tweezers indicate the area of a manually determined formation located on the posterior wall of the ileal pouch; б — ureteral pouch anastomosis; right and left ureters are on the ligature

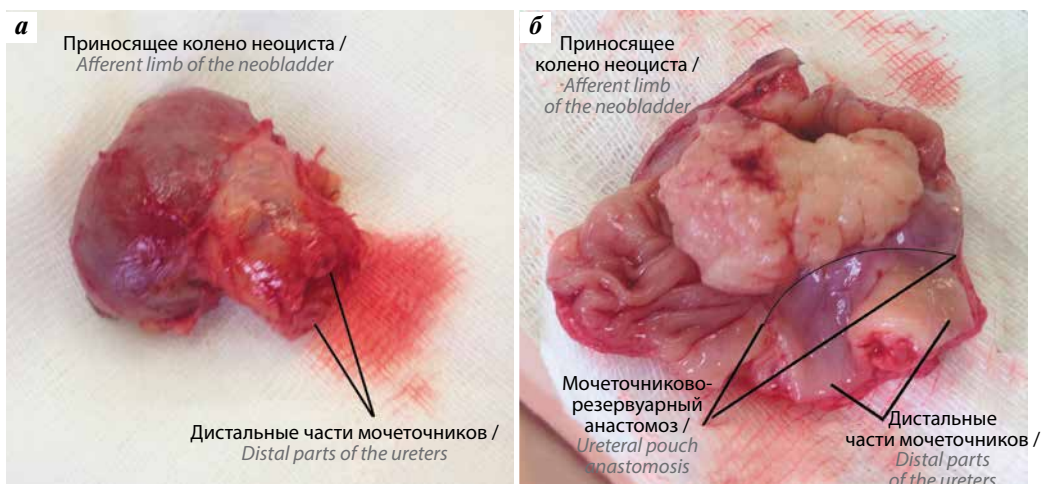


Рис. 2. Резецированная часть тонкокишечного неоциста: а — макропрепарат; б — макропрепарат на разрезе
Fig. 2. Resected part of the ileal neobladder: a — gross specimen; б — section of the gross specimen

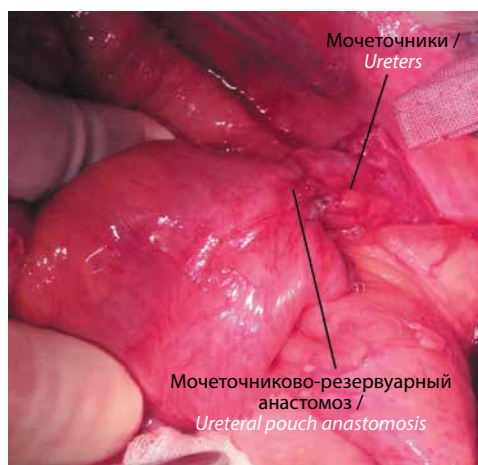


Рис. 3. Окончательный интраоперационный вид тонкокишечного неоциста
Fig. 3. Final intraoperative photo of the ileal neobladder

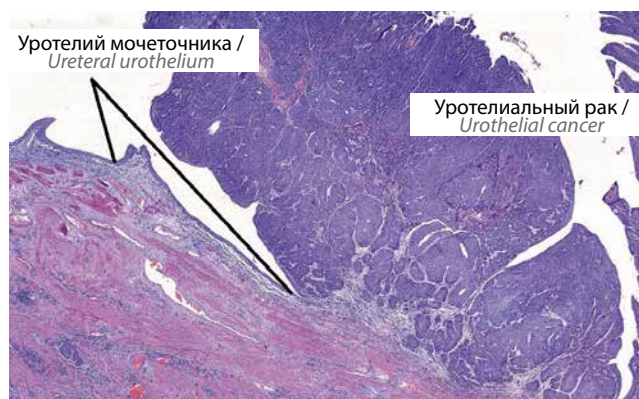


Рис. 4. Стенка мочеточника с уротелиальной карциномой (окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 4. Wall of the ureter with urothelial carcinoma (hematoxylin and eosin staining)

имплантации, или моноклональности, предполагает, что вторичная опухоль развивается из единственной подвергшейся злокачественной трансформации клетки, которая активно делится и мигрирует путем имплантации по всему уротелию [3, 5].

Имеются научные публикации, посвященные изучению частоты рецидивов после радикальных цистэктомий. Так, в большой серии исследований R.E. Hautmann и соавт. провели ретроспективный анализ онкологических результатов у 1300 прооперированных пациентов и зарегистрировали опухоль в неописте в 4–5 % случаев, в верхних мочевыводящих путях — в 2–3 %, в уретре — в 1,5–5,0 % [6]. R. Oberneder и соавт. [7], T. Pejcic и соавт. [3], O. Yossepowitch и соавт. [8] получили схожие результаты: опухоль в неописте была выявлена в 5,4 и 2,8 % случаев соответственно. При этом авторы данных научных работ отметили, что наиболее частой локализацией развития второй опухоли является уретра (см. таблицу).

Во всем мире развитие опухоли после уретеросигмоидостомии является общепризнанным поздним осложнением. В отличие от этого, риск опухоли при других методах деривации мочи с разделением мочии кала до сих пор неясен. M. Austen и T. Kälble выполнили полный и подробный анализ всех зарегистрированных в литературе вторичных опухолей в мочевых резервуарах, сформированных из изолированных сегментов кишечника. Для этого через базу данных MEDLINE авторы рассмотрели все имеющиеся сведения по состоянию на апрель 2003 г. Всего они нашли сведения о 81 случае, из них опухоль в илеальном кондуите была зарегистрирована у 24 пациентов, после ортотопической цистопластики — у 48, с ректальным мочевым пузырем — у 5 [9]. Все вторичные опухоли мочевых кишечных резервуаров имели морфологическую структуру аденокарциномы кишечного типа [4].

В проспективном исследовании, включившем 24 пациента после радикальной цистэктомии с ортотопическим мочевым пузырем из сегмента подвздошной кишки, проводилось регулярное эндоскопическое обследование с биопсией в течение 5 лет после операции. В результате авторы отметили такие изменения в слизистой оболочке неописта, как истончение, увеличение бокаловидных клеток и атрофия ворсинок при отсутствии признаков малигнизации [10]. Другая группа ученых проводила наблюдение за 90 пациентами после ортотопической илеоцистопластики в течение 7 лет и выявила подобные изменения в слизистой оболочке кишки. Эти исследователи помимо прочего проводили гистохимическое окрашивание муцинов (гликопротеинов, продуцируемых бокаловидными клетками или слизистыми железами), нашли исходно повышенный уровень сульфомуцинов, который постепенно снижался при дальнейшем наблюдении. Авторы пришли к заключению, что эти изменения носили адаптивный характер и не имели признаков злокачественного процесса [11]. Однако существуют сведения о том, что сульфомуцины обладают способностью сохранять клетки с высокой пролиферативной активностью, что является звеном развития злокачественной опухоли. Возможно, этот эффект проявляется в течение более длительного периода, превышающего сроки наблюдения в указанных исследованиях.

На сегодняшний день выделен ряд факторов, участвующих в патогенезе формирования вторичной опухоли, среди которых мощным инициатором этого процесса считается повышенный оксидативный стресс, индуцированный такими агентами, как активные виды кислорода и N-нитрозные соединения. Так, H. Miyake и соавт. провели исследование, направленное на определение уровня оксидативного стресса у пациентов после ортотопической цистопластики

Частота и локализация рецидивов после радикальных цистэктомий, n (%)

Incidence and location of recurrent tumors after radical cystectomy, n (%)

Автор, год исследования Author, year	Число пациентов Number of patients	Метастазы регионарные/отдаленные Regional/distant metastases	Местный рецидив в области таза Local recurrence in the pelvic area	Верхние мочевые пути Upper urinary tract	Неопист Neobladder	Уретра Urethra
R.E. Hautmann и соавт., 2006 г. [6] R.E. Hautmann et al., 2006 [6]	1300	—	—	2–3 %	4–5 %	1,5–5,0 %
R. Oberneder и соавт., 2003 г. [7] R. Oberneder et al., 2003 [7]	65	7 (11)	9 (14)	6 (9)	3 (5)	16 (25)
O. Yossepowitch и соавт., 2003 г. [8] O. Yossepowitch et al., 2003 [8]	214	19 (9)	23(11)	4 (1,8)	6 (2,8)	62 (29)
T. Pejcic и соавт., 2007 г. [3] T. Pejcic et al., 2007 [3]	75	6 (8)	8 (10)	6 (8)	3 (4)	10 (13,3)

с использованием сегментов подвздошной и толстой кишки путем измерения содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче. Всего были отобраны 108 участников исследования. Среди них у 22 пациентов ортотопический неоецист был сформирован из подвздошной кишки, у 28 — из толстой кишки, у 36 — с уретероилеокутанеостомой; в качестве контрольной группы отобраны 22 здоровых донора. У всех испытуемых дополнительно были измерены уровни креатинина сыворотки и мочи, электролитов (натрий, калий, хлорид и кальций), а также газовый состав крови и проведено микроскопическое исследование мочи. Было установлено, что уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче был значительно выше у пациентов с илеальным неоецистом, в то время как в 3 других группах этот показатель был в пределах нормальных значений. Это позволяет предположить, что пациенты данной группы в большей мере могут подвергаться воздействию оксидативного стресса. Также установлена взаимосвязь между данным

показателем и степенью лейкоцитурии. Это говорит о наличии признаков хронического воспаления, что может быть фактором канцерогенеза. В частности, известно, что активированные макрофаги способствуют злокачественной трансформации, производя активные формы кислорода и N-нитрозамин [12].

Заключение

Таким образом, частота формирования уротелиального рака в уретре и верхних мочевых путях значительно больше, чем возникновения вторичной аденокарциномы в мочевых резервуарах после цистопластики. В то же время большинство авторов научных исследований на основании собственного опыта динамического наблюдения за пациентами пришли к выводу о необходимости проведения ежегодного эндоскопического контроля по прошествии 3 лет после операции и цитологического анализа мочи через 4 года с момента цистэктомии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чемакина А.А., Кельн А.А. Эпидемиология рака мочевого пузыря в Тюменской области за период 2008–2018 гг. Академический журнал Западной Сибири 2020;16(2):39–43. Chemakina A.A., Keln A.A. Epidemiology of bladder cancer in Tyumen region in 2008–2018. Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia 2020;16(2):39–43. (In Russ.).
2. Jaske G., Algaba F., Fossa S. et al. Recommendations from EAU Working Party on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder cancer. Pocket Guidelines European Association of Urology, 2007. Pp. 19–20.
3. Pejic T., Hadzi-Djokic J., Acimovic M. et al. Local recurrence of bladder cancer after cystectomy with orthotopic bladder substitution and ileal conduit. Acta Chir Jugosl 2007;54(4):63–7. DOI: 10.2298/aci0704063p
4. Berberian G., Goeman L., Allory Y. et al. Adenocarcinoma of ileal neobladder 20 years after cystectomy. Urology 2006;68(6):1343e9–10. DOI: 10.1016/j.urol.2006.09.014
5. Moore C.D., Iczkowski K.A., Blue K.M., Algood C.B. Urothelial carcinoma recurrence in ileal orthotopic neobladder: urethrectomy and creation of ileal conduit. Urology 2007;69(1):11–3. DOI: 10.1016/j.urol.2006.10.013
6. Hautmann R.E., Volkmer B.G., Schumacher M.C. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 2006;24(3):305–14. DOI: 10.1007/s00345-006-0105-z
7. Oberneder R., Staudte S., Waidelich R. et al. Local recurrence in patients after radical cystectomy and orthotopic ileal neobladder: impact on function. Int Urol Nephrol 2003;35(2):175–9. DOI: 10.1023/b:urol.0000020303.37190.95
8. Yossepowitch O., Dalbagni G., Golijanin D. et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. J Urol 2003;169(1):177–81. DOI: 10.1097/01.ju.0000041411.03266.14
9. Austen M., Kälble T. Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. J Urol 2004;172(3):831–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000134890.07434.8e
10. Senkul T., Yildirim S., Işeri C. et al. Histopathologic changes in the mucosa of ileal orthotopic neobladder – findings in 24 patients followed up for 5 years. Scand J Urol Nephrol 2003;37(3):35–9. DOI: 10.1080/00365590310008046
11. Aragona F., de Caro R., Parenti A. et al. Structural and ultrastructural changes in ileal neobladder mucosa: a 7-year follow-up. Br J Urol 1998;81(1):55–61. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00514.x
12. Miyake H., Eto H., Takechi Y. et al. Increased urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion after ileal neobladder replacement. BJU Int 2003;91(7):657–60. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04176.x

Вклад авторов

А.А. Кельн: разработка концепции и дизайна исследования 50 %, написание текста рукописи 40 %;
Г.С. Петросян: разработка концепции и дизайна исследования 100 %, редактирование текста рукописи 100 %;
А.В. Купчин: обзор публикаций по теме статьи 70 %, получение данных для анализа 60 %;
А.В. Лыков: получение данных для анализа 40 %, анализ полученных данных 50 %, написание текста рукописи 30 %;
А.В. Лебедев: статистический анализ полученных данных 60 %, обзор публикаций по теме статьи 30 %;
Л.В. Волинкина: статистический анализ полученных данных 40 %, написание текста рукописи 30 %.

Authors' contributions

A.A. Keln: concept development and study design 50 %, article writing 40 %;
G.S. Petrosyan: concept development and study design 100 %, the correction of the text of the manuscript 100 %;
A.V. Kupchin: the review of publications on the subject of the article 70 %, obtaining data for analysis 60 %;
A.V. Lykov: data analysis 40 %, analysis of the data 50 %, article writing 30 %;
A.V. Lebedev: statistical analysis of the data obtained 60 %, review of publications on the subject of article 30 %;
L.V. Volynkina: statistical analysis of the data 40 %, article writing 30 %.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Кельн / A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>
Г.С. Петросян / G.S. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0001-6079-0727>
А.В. Купчин / A.V. Kupchin: <https://orcid.org/0000-0002-0818-8621>
А.В. Лыков / A.V. Lykov: <https://orcid.org/0000-0002-1671-1195>
А.В. Лебедев / A.V. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0002-4644-9861>

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.

Влияние COVID-19 на заболеваемость и онкологическую помощь больным раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе

Л.Д. Жуйкова, О.А. Ананина, Л.В. Пикалова, Г.А. Кононова

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Галина Александровна Кононова kononovaga@onco.tnims.ru

Введение. Число заболевших раком предстательной железы увеличивается с каждым годом, что делает актуальным изучение качественных показателей онкологической помощи населению, особенно в период пандемии.

Цель исследования – анализ показателей заболеваемости и онкологической помощи больным раком предстательной железы на территориях Сибирского федерального округа.

Материалы и методы. Для расчетов заболеваемости использовали отчетные формы № 7. Качественные показатели рассчитывали согласно методическим рекомендациям МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии.

Результаты. Введение ограничительных мероприятий, приостановка скрининга и диспансеризации в 2020 г. отрицательно повлияли на оказание онкологической помощи, что привело к уменьшению заболеваемости раком предстательной железы до 43,1 на 100 тыс. населения (в 2019 г. – 52,8 на 100 тыс. населения), обусловленному снижением выявляемости этой онкопатологии, особенно на территориях Республики Тыва и Омской области. Морфологическая верификация в 2020 г. по сравнению с 2019 г. снизилась (с 97,8 до 97,0 %), за исключением Красноярского края и Республики Алтай. Ранняя выявляемость увеличилась по региону с 62,9 до 64,0 %, а показатель запущенности снизился с 36,3 до 35,0 %. Одногодичная летальность по региону снизилась с 8,0 % (2019 г.) до 7,3 % (2020 г.), однако сильно возросла в республиках Тыва (с 3,2 до 40,0 %) и Алтай (с 3,7 до 10,7 %). В целом увеличилась доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более (с 40,7 до 42,3 %), кроме Республики Алтай (с 32,8 до 25,0 %).

Заключение. Недовыявление онкопатологии предстательной железы в дальнейшем отразится на стадийности опухолевого процесса при первичной диагностике, когда пациенты будут обращаться с уже запущенными случаями, лечение которых затруднительно и финансово затратно.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, онкологическая помощь, Сибирский федеральный округ

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Влияние COVID-19 на заболеваемость и онкологическую помощь больным раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе. Онкоурология 2022;18(3):135–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144

The impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence and cancer care in patients with prostate cancer in the Siberian Federal District

L.D. Zhuikova, O.A. Ananina, L.V. Pikalova, G.A. Kononova

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

Contacts: Galina Aleksandrovna Kononova kononovaga@onco.tnims.ru

Background. Prostate cancer incidence rates continue to increase every year, therefore, the study of the quality indicators for cancer care, especially during a pandemic, is of great importance.

Aim. To analyze prostate cancer incidence rates and quality indicators of cancer care in the Siberian Federal District.

Materials and methods. For the calculation of cancer incidence rates, population-based cancer registry data were used. Quality indicators were calculated according to the methodological recommendations of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center.

Results. The implementation of restrictive measures and the suspension of cancer screening programs in 2020 negatively affected the cancer care. The prostate cancer incidence rate decreased from 52.8 per 100 000 population in 2019 to 43.1 per 100 000 population in 2020, especially in the territories of the Republic of Tyva and the Omsk Region. Morphological verification in 2020 decreased compared to 2019 (97.0 % versus 97.8 %), with the exception of the Krasnoyarsk Territory and the Republic of Altai. Early prostate cancer detection increased from 62.9 to 64.0 %, and cancer detection at late stages decreased from 36.3 to 35.0 %. One-year mortality in the region decreased from 8.0 % (2019) to 7.3 % (2020), however, it increased significantly in the Republic of Tyva (from 3.2 to 40.0 %) and the Altai Republic (from 3.7 to 10.7 %). The number of patients who have been followed-up for 5 years or more increased from 40.7 to 42.3 %, except for Republic of Altai (from 32.8 to 25.0 %).

Conclusion. Delay in the diagnosis of prostate cancer is associated with advanced stage, poor survival and high cost treatment.

Keywords: prostate cancer, cancer incidence, cancer care, Siberian Federal District

For citation: Zhuikova L.D., Ananina O.A., Pikalova L.V., Kononova G.A. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence and cancer care in patients with prostate cancer in the Siberian Federal District. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):135–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [1]. По данным GLOBOCAN, в 112 странах мира РПЖ является лидирующим злокачественным новообразованием. Самые высокие показатели заболеваемости отмечены в Гваделупе (183,6 случая на 100 тыс. населения), на Мартинике (168,2) и Барбадосе (110,3), самые низкие — в Бутане (0,90 случая на 100 тыс. населения), Йемене (2,8) и Монголии (3,9).

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире было зафиксировано более 1,4 млн новых случаев РПЖ [2]. При данной тенденции к 2025 г. ожидается рост числа новых случаев РПЖ до 1,65 млн. Значительная доля выявленных в 2020 г. случаев заболевания пришлась на страны Европы (33,5 %) и Азии (26,2 %), Северную Америку (16,9 %), страны Латинской Америки и Карибского бассейна (15,2 %), Африку (6,6 %), наименьшая доля — на Океанию (1,6 %) [3].

В структуре онкологической заболеваемости в мире в 2020 г. РПЖ занимал 2-е место (14,1 %) после рака легкого (14,3 %). В России новообразования предстательной железы также занимают 2-е место (14,9 %) после рака легкого (16,5 %).

Заболеваемость РПЖ увеличивается с каждым годом и чаще всего диагностируется у мужчин старше 60 лет. Важным эпидемиологическим фактором является возраст. Более чем у 70 % мужчин в возрастной группе 70–79 лет имеются гистологические признаки РПЖ, которые никак себя не проявляют и не прогрессируют [4, 5].

Несмотря на то что РПЖ — одно из самых распространенных заболеваний среди мужчин, об этиологии его возникновения известно немного. Клинически доказано, что экзогенные факторы могут стать причиной возникновения РПЖ. К основным факторам риска относят возраст, семейный анамнез (при этом риск

развития опухоли будет выше при наличии патологии у брата, а не отца) и некоторые генетические мутации, например *BRCA1* и *BRCA2*. Сопутствующим к возрасту фактором является изменение гормонального фона у мужчин, что может повлечь за собой развитие патологии. Отмечено, что у темнокожих мужчин в США и странах Карибского бассейна отмечаются самые высокие показатели заболеваемости данной патологией [3, 6]. Противоречивы данные исследований о влиянии на развитие РПЖ алкоголя и табака, также нет четкого ответа на вопрос о влиянии уровня тестостерона. Мужчины, которые употребляют большое количество красного мяса, но мало овощей и фруктов, имеют высокий риск развития заболевания. Также в ходе исследований было выявлено, что употребление достаточного количества ликопина, содержащегося в семействе пасленовых (а именно в томатах), и фитоэстрогенов (соевые продукты) снижает риск развития РПЖ и смертность от него, тогда как чрезмерное употребление жирных омега-3 кислот оказывает противоположное действие [7].

Таким образом, этиология РПЖ и возможные методы его профилактики остаются спорными. Проведение в дальнейшем перспективных генетических, молекулярных, биологических и эпидемиологических исследований, возможно, позволит более подробно определить факторы риска развития РПЖ и профилактические мероприятия [8].

В 2019 г. мир столкнулся с проблемой глобального масштаба — пандемией COVID-19, которая оказала максимальную нагрузку на медицинские учреждения разных уровней. Онкологические больные входят в повышенную группу риска инфицирования COVID-19 и осложненного течения болезни в связи со специфичностью лечения, вызывающего иммуносупрессивное действие, а также с тем, что большая доля приходится на лиц пожилого и старческого возраста, имеющих

сопутствующие патологии, такие как сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и др.

В связи с увеличением нагрузки на здравоохранение и ростом заболеваемости РПЖ актуально изучить ее показатели и качество оказания специализированной медицинской помощи на территориях Сибирского федерального округа (СФО) [9].

Цель исследования — анализ показателей заболеваемости и онкологической помощи больным РПЖ на территориях СФО.

Материалы и методы

Для анализа данных использовали годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по 10 административным округам СФО. Половозрастной состав населения СФО представлен Федеральной службой государственной статистики России за 2011–2020 гг. С помощью программы «Онкостат» рассчитаны стандартизованные показатели на 100 тыс. населения, темп их прироста (%), доля пациентов с РПЖ в структуре онкологической заболеваемости и их средний возраст. Качественные показатели оказания онкологической помощи пациентам с РПЖ рассчитывали по методическим рекомендациям МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии [10].

Результаты

В связи с ростом заболеваемости РПЖ в мужской популяции данной патологии уделяется все больше внимания как в зарубежных странах, так и в России [8]. На территории СФО в 2020 г. было выявлено 5012 случаев РПЖ (в России в целом — 38 233). Среди 10 административных территорий, входящих в состав региона, наибольшее число заболевших РПЖ отмечено в Красноярском крае (20,7 %) и Новосибирской области (18,7 %), наименьшее — в республиках Тыва (0,2 %) и Алтай (0,6 %); Томская область на 7-м месте (8,4 %).

В динамике структура онкологической заболеваемости мужской популяции СФО изменилась в части долевого участия различных локализаций. РПЖ как в 2011 г. (11,6 %), так и в 2020 г. (14,9 %) занимал 2-е место, уступая раку трахеи, бронхов, легкого (21,5 и 19,0 % соответственно). В 2020 г. РПЖ занял 1-е место на территориях Томской области (18,0 %; рак легкого — 16,8 %) и Красноярского края (17,8 %; рак легкого — 16,7 %), на 7 территориях — 2-е место после рака легкого, однако в Республике Тыва оказался на 7-м месте (4,9 %). В среднем по России РПЖ также занимает 2-е место (14,9 %). При сравнении двух 5-летних периодов (2011–2015 и 2016–2020 гг.) наблюдается снижение удельного веса рака легкого (с 20,8 до 19,3 %) и желудка (с 8,3 до 7,2 %). При этом доля РПЖ выросла на 1,7 % (с 13,0

до 14,7 %), колоректального рака — на 0,7 %, мочевого пузыря — на 0,3 %, почек — на 0,2 % (рис. 1).

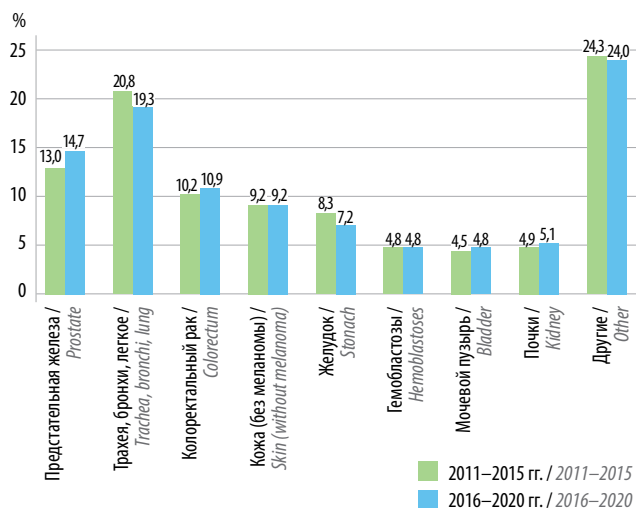


Рис. 1. Удельный вес основных локализаций онкологической заболеваемости мужского населения Сибирского федерального округа в 2011–2015 и 2016–2020 гг.

Fig. 1. The proportion of the common cancer localizations in the male population of the Siberian Federal District in 2011–2015 and 2016–2020

Наибольший прирост заболеваемости при сравнении 2 периодов (2011–2015 и 2016–2020 гг.) отмечен в республиках Тыва и Хакасия — 41,8 и 38,2 % соответственно, в Красноярском крае прирост составил 35,8 %, в Томской области — 3,8 %; снижение заболеваемости зафиксировано в Республике Алтай (4,5 %), Алтайском крае (6,2 %) и Омской области (10,3 %). В целом по СФО прирост заболеваемости составил 13,3 %, по России — 11,7 % (табл. 1). В 2014 г. после введения в 2013 г. в России программы диспансеризации населения [11] отмечен наиболее высокий рост заболеваемости в СФО, кроме Республики Тыва, где заболеваемость, наоборот, снизилась. Согласно прогнозу, к 2025 г. ожидается увеличение стандартизованного показателя заболеваемости в СФО до 48,2 на 100 тыс. населения (прирост 11,8 %). Наибольший прирост заболеваемости прогнозируется в Республике Тыва (18,1 на 100 тыс. населения; прирост 77,5 %) и Алтайском крае (41,6 на 100 тыс. населения; прирост 35,1 %), а снижение показателя — в Республике Алтай (26,7 на 100 тыс. населения; –0,4 %) (см. табл. 1).

Большинство заболевших в 2 периодах (2011–2015 и 2016–2020 гг.) находились в возрастной группе 75–79 лет, при этом для 2-го периода характерен темп прироста заболеваемости на 12,6 %. Также наблюдался прирост заболеваемости для мужчин трудоспособного возраста (рис. 2).

Средний возраст мужчин, заболевших РПЖ за анализируемый период в СФО, снизился на 0,2 года по сравнению с 2011 г. и составил в 2020 г. 69,5 года (в России — 69,5 года). Наибольшее «омоложение» рака наблюдалось

Таблица 1. Стандартизованный показатель заболеваемости раком предстательной железы на 10 административных территориях Сибирского федерального округа и России за период 2011–2020 гг.

Table 1. The age-standardized incidence rates of prostate cancer in 10 administrative territories of the Siberian Federal District and Russia for the period 2011–2020

Территория Territory	2011 г., на 100 тыс. населения 2011, per 100 000 population	2019 г., на 100 тыс. населения 2019, per 100 000 population	2020 г., на 100 тыс. населения 2020, per 100 000 population	2011–2015 гг. на 100 тыс. населения 2011–2015 per 100 000 population	2016–2020 гг. на 100 тыс. населения 2016–2020 per 100 000 population	Прирост за 2011–2019 гг., % Growth for 2011–2019, %	Прирост за 2019–2020 гг., % Growth for 2019–2020, %	Прирост за 2011–2015 и 2016–2020 гг., % Growth for 2011–2015 and 2016–2020, %	Прогноз к 2025 г., на 100 тыс. населения Forecast to 2025, per 100 000 population
Алтайский край Altai Region	36,2	43,3	30,8	43,8	41,1	19,6	–28,9	–6,2	41,6
Красноярский край Krasnoyarsk Territory	24,1	64,5	55,9	43,6	59,2	167,6	–13,3	35,8	68,0
Иркутская область Irkutsk Region	40,0	62,8	44,1	47,3	55,7	57,0	–29,8	17,8	48,9
Кемеровская область Kemerovo Region	31,0	44,0	41,1	30	40,6	41,9	–6,6	35,3	48,7
Новосибирская область Novosibirsk Region	45,5	50,5	48,0	43,7	47,8	11,0	–5,0	9,4	50,3
Омская область Omsk Region	54,1	56,4	34,0	49,7	44,6	4,3	–39,7	–10,3	37,7
Томская область Tomsk Region	45,1	57,8	57,6	52,2	54,2	28,2	–0,3	3,8	59,3
Республика Алтай Republic of Altai	31,0	27,0	26,8	26,8	25,6	–12,9	–0,7	–4,5	26,7
Республика Тыва Republic of Tuva	13,3	19,2	10,2	15,8	22,4	44,4	–46,9	41,8	18,1
Республика Хакасия Republic of Khakassia	24,9	53,9	43,1	32,7	45,2	116,5	–20,0	38,2	56,9
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	36,7	52,8	43,1	41,56	47,1	43,9	–18,4	13,3	48,2
Россия Russia	32,3	43,5	35,5	35,8	40	34,7	–18,4	11,7	—

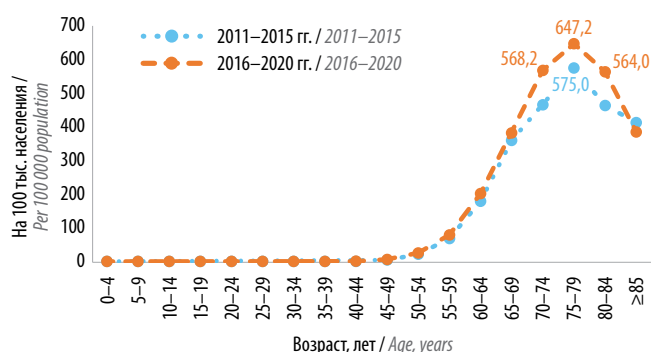


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе в 2011–2015 и 2016–2020 гг.
Fig. 2. Age-specific incidence rates of prostate cancer in the Siberian Federal District in 2011–2015 and 2016–2020

в Республике Алтай (72,5 года в 2011 г.; 70,7 года в 2020 г.) и Алтайском крае (70,3 и 69,3 года соответственно). В Томской области в 2020 г. средний возраст заболевших РПЖ мужчин составил 69,6 года (в 2011 г. – 70,5 года). При сравнении 5-летних периодов наблюдалось «омоложение» рака, за исключением Кемеровской области (увеличение на 0,3 года) и Республики Тыва (на 0,8 года). По СФО данный показатель снизился на 0,2 года (табл. 2).

Кумулятивный риск, или риск развития злокачественного новообразования предстательной железы, которому мог подвергнуться мужчина в течение жизни (до 75 лет) при условии, что отсутствуют другие причины смерти [10], в СФО в 2016–2020 гг. составил 13,3 %, что выше на 1,3 %, чем в период 2011–2015 гг. (12,0 %). В разрезе административных субъектов

Таблица 2. Средние показатели по возрасту и кумулятивному риску заболеваемости раком предстательной железы в 2011–2015 и 2016–2020 гг.
Table 2. Average incidence rates by age and cumulative risk of prostate cancer in 2011–2015 and 2016–2020

Территория Territory	Средний возраст, лет Average age, years		Кумулятивный риск, % Cumulative risk, %	
	2011–2015 гг. 2011–2015	2016–2020 гг. 2016–2020	2011–2015 гг. 2011–2015	2016–2020 гг. 2016–2020
Алтайский край Altai Region	70,0	69,7	12,5	11,7
Республика Алтай Republic of Altai	70,3	70,3	8,8	9,2
Кемеровская область Kemerovo Region	69,4	69,7	8,3	11,6
Новосибирская область Novosibirsk Region	70,2	70,1	12,6	13,7
Омская область Omsk Region	69,8	68,7	13,9	11,8
Томская область Tomsk Region	70,6	69,9	16,4	15,4
Республика Тыва Republic of Tuva	70,1	70,9	6,5	8,8
Республика Хакасия Republic of Khakassia	70,2	69,9	9,9	13,7
Красноярский край Krasnoyarsk Territory	69,5	69,5	12,5	16,8
Иркутская область Irkutsk Region	69,7	69,4	13,8	15,7
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	69,8	69,6	12,0	13,3

кумулятивный риск вырос на всех территориях, за исключением Омской (снижение на 2,1 %) и Томской (на 1 %) областей, Алтайского края (на 0,8 %) (см. табл. 2).

Одним из важнейших показателей при оценке оказания своевременной и качественной онкологической помощи населению является морфологическая верификация, низкое значение которой говорит о недостаточной квалификации медицинского персонала и плохо развитой специализированной службе [12]. Анализ данных показал, что доля морфологически верифицированных диагнозов РПЖ за период исследования выросла как в среднем по СФО (с 91,8 % в 2011 г. до 97,0 в 2020 г.), так и по России в целом (с 92,0 до 96,6 % соответственно). Наибольший рост показателя отмечался в республиках Алтай (на 18,9 % – с 77,8 до 96,7 %) и Тыва (на 15,9 % – с 75,0 до 90,9 %). При этом в Омской области показатель снизился на 0,4 % (с 97,2 до 96,8 %), в Томской области вырос на 8,5 % (с 90,5 до 99,0 %), достигая максимальной отметки 100 % в 2015–2016 гг.

Для выявления заболеваний визуальных локализаций большую роль играют профилактические осмотры и скрининг. По Сибирскому региону Томская область в 2020 г. занимала 2-е место по активной выявляемости РПЖ (46,8 %) после Омской области (62,3 %). По сравнению с 2011 г. (26,0 %) показатель по Томской области вырос почти в 2 раза (по СФО – с 23,6 до 37,7 %; по России – с 20,7 до 30,5 % соответственно).

Чем раньше будет диагностирован рак, тем выше шансы на полное излечение пациента или ремиссию. Следует отметить, что благодаря введению скрининга увеличилась ранняя выявляемость патологии на I–II стадиях. В 2020 г. по данному показателю Томская область занимала 1-е место (80,8 %), самый низкий показатель был отмечен в Республике Хакасия (42,9 %). В целом по СФО ранняя выявляемость РПЖ увеличилась с 46,7 % (2011 г.) до 64,0 % (2020 г.), по России – с 47,7 до 60,7 % соответственно (рис. 3).

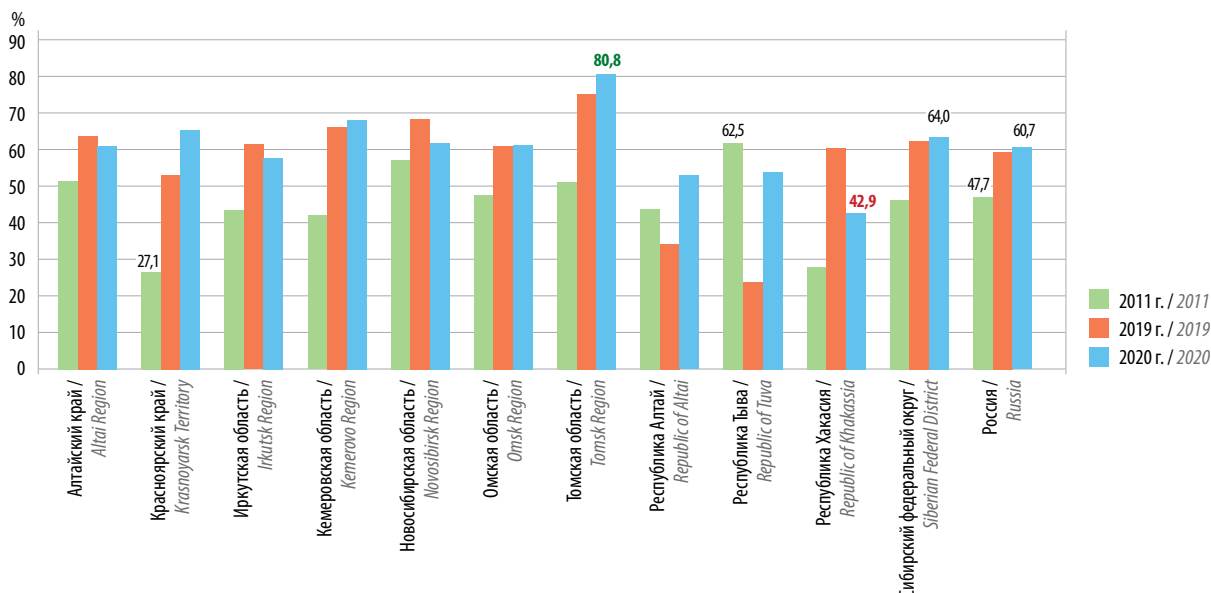


Рис. 3. Ранняя выявляемость (I–II стадии) рака предстательной железы в динамике за период 2011–2020 гг. на территориях Сибирского федерального округа и России

Fig. 3. Early detection (stages I–II) of prostate cancer over the period 2011–2020 in the territories of the Siberian Federal District and the Russia

Особого внимания заслуживает показатель запущенности (III–IV стадии заболевания), отражающий недостаточную настороженность медицинского персонала, а также отсутствие грамотности и своевременного обращения в медицинские учреждения граждан. В 2020 г. на долю мужчин с запущенной стадией РПЖ в Томской области пришлось 19,2 %, что является самым низким значением по региону, в котором очень высокие показатели остаются в республиках Тыва и Хакасия (по 45,5 %). В 2011 г. Красноярский край занимал 1-е место по показателю запущенности (66,6 %),

наименьший показатель был зафиксирован в Республике Тыва (25,0 %). В среднем по СФО показатель запущенности в 2020 г. составил 35,0 % (в 2011 г. – 50,5 %), что ниже среднего показателя по России (38,6 %). В России в 2020 г. по сравнению с 2011 г. (50,2 %) показатель снизился на 11,6 % и составил 38,6 % (рис. 4).

Качество оказания специализированной онкологической помощи характеризует уровень летальности на 1-м году с момента установления диагноза. За период исследования отслеживается положительная динамика снижения доли 1-годовой летальности в России

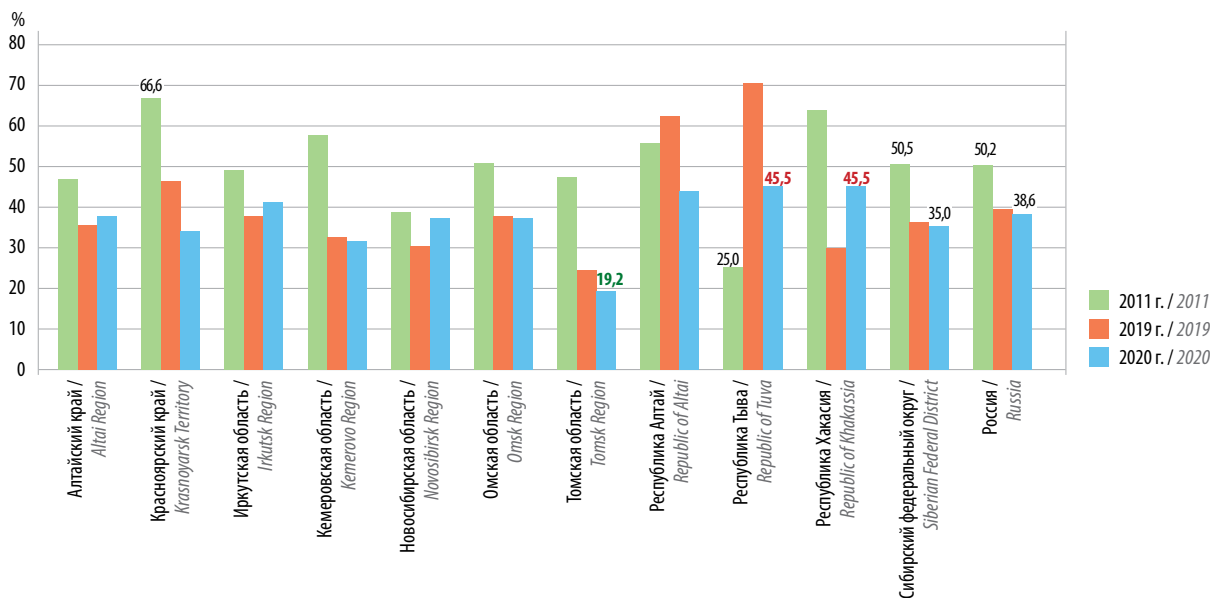


Рис. 4. Показатель запущенности (III–IV стадии) рака предстательной железы в 2011, 2019 и 2020 гг. на территориях Сибирского федерального округа и России

Fig. 4. Late detection (III–IV stages) of prostate cancer in 2011, 2019 and 2020 in the territories of the Siberian Federal District and the Russia

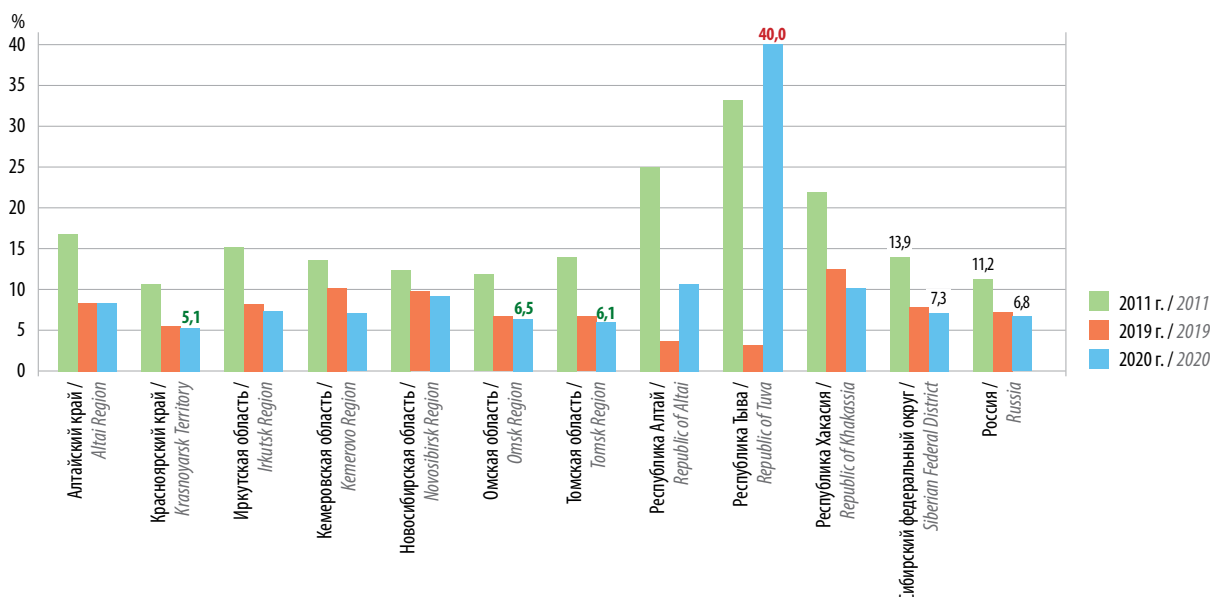


Рис. 5. Показатели летальности на 1-м году с момента установления диагноза рака предстательной железы в 2011, 2019 и 2020 гг. на территориях Сибирского федерального округа и России

Fig. 5. Mortality rates in the first year after the diagnosis of prostate cancer in 2011, 2019 and 2020 in the territories of the Siberian Federal District and the Russia

в целом (6,8 %) и СФО (7,3 %) (рис. 5). Самые низкие показатели в 2020 г. отмечены в Красноярском крае (5,1 %), Томской (6,1 %) и Омской (6,5 %) областях. Самый высокий показатель 1-годовой летальности зафиксирован в Республике Тыва (40,0 %), причем по сравнению с 2019 г. (3,2 %) он вырос в 12,5 раза в связи с увеличением числа умерших от РПЖ до года с момента установления диагноза и снижением в 2 раза числа лиц с впервые установленным диагнозом РПЖ.

Доля больных, состоящих на учете 5 лет и более, является одним из основных критериев оценки качества про-

водимых противораковых мероприятий и эффективности лечения. С 2011 по 2020 г. по СФО показатель вырос в 1,4 раза (с 29,8 до 42,3 %), по России – в 1,5 раза (с 31,2 до 46,0 % соответственно). За исследуемый период наибольший рост показателя был в Новосибирской (в 2011 г. 22,7 %, в 2020 г. 44,6 %) и Иркутской (21,6 и 40,9 % соответственно) областях, Алтайском крае (28,2 и 45,9 % соответственно). В Томской области в динамике показатель снизился с 48,9 до 46,0 %, в Республике Тыва – с 39,4 до 35,8 %. Самая низкая доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, в Томской области отмечалась в 2015 г. (33,4 %) (рис. 6).

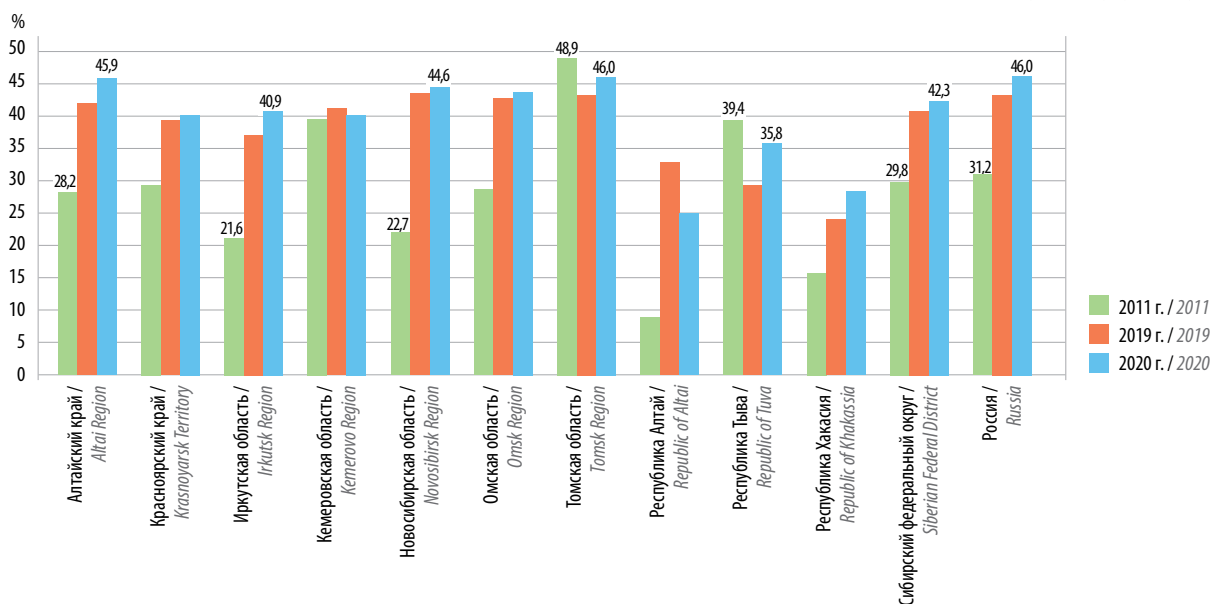


Рис. 6. Доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более с диагнозом рака предстательной железы в 2011, 2019 и 2020 гг. на территориях Сибирского федерального округа и России

Fig. 6. The proportion of patients who have been followed up for 5 years or more with diagnosis of prostate cancer in 2011, 2019 and 2020 in the territories of the Siberian Federal District and the Russia

Соотношение доли пациентов с IV стадией и 1-годовой летальностью с момента установления диагноза может говорить о снижении числа больных с опухолями IV стадии. Значение данного показателя >1 свидетельствует о несоответствии регистрируемой стадии действительной и недостатках учета. В целом по региону показатель не превышал 1 и за первый 5-летний период (2011–2015 гг.) составил 0,6, за второй период (2016–2020 гг.) – 0,5 (в России – 0,6 и 0,4 соответственно), что может говорить о повышении профессиональной грамотности специалистов в области онкологии и более точном установлении стадии заболевания. За анализируемый период на некоторых территориях региона, таких как Красноярский край, Кемеровская и Томская область, показатель в отдельные годы был выше 1, но в целом по 5-летним периодам превышений не отмечено. В Томской области показатель снизился с 0,7 до 0,4, на других территориях динамика также положительная.

Индекс накопления контингентов используется для того, чтобы оценить состояние онкологической помощи в динамике, и положительная тенденция роста индекса указывает на улучшение качества оказания специализированной помощи онкологическим больным. По региону за период исследования показатель вырос с 4,0 (2011 г.) до 7,3 (2020 г.), аналогично и в России в целом – с 4,5 до 8,0. По сравнению с 2019 г. в 2020 г. индекс также увеличился как в регионе с 5,9 до 7,3, так и в России с 6,3 до 8,0. На всех территориях региона отмечен положительный рост индекса.

В 2020 г. в СФО специальное лечение закончили 1529 пациентов (в России – 13 415). Основным методом терапии в СФО было хирургическое лечение – 43,0 % (в 2011 г. – 27,6 %; 2-е место), как и в России в целом – 52,1 % (в 2011 г. – 42,4 %; 2-е место). Далее следовала комбинированная терапия: в СФО – 27,7 % (в 2011 г. – 38,6 %; 1-е место), в России – 30,8 % (в 2011 г. – 43,6 %; 1-е место). Лучевое лечение было на 3-м месте – 22,4 и 13,5 % (в 2011 г. – 14,1 и 10,5 %; также 3-е место). Реже всего применялась химиолучевая терапия – 6,9 и 3,6 % (в 2011 г. – 3,9 и 3,4 %) соответственно. Лекарственное лечение как самостоятельный метод противоопухолевой терапии не применялся, тогда как в 2011 г. в СФО на него приходилось 15,3 %.

Обсуждение

Введенные в 2020 г. ограничительные мероприятия по предотвращению распространения коронавирусной инфекции в медицинских учреждениях оказали отрицательное влияние на выявление и диагностику онкологической патологии у населения, что отразилось на снижении показателя заболеваемости. Пандемия отрицательно повлияла и на оказание онкологической помощи пациентам. Анализ данных продемонстрировал снижение стандартизованного показателя заболеваемости РПЖ по региону (с 52,8 на 100 тыс. населения

в 2019 г. до 43,1 на 100 тыс. населения в 2020 г.) и на всех его территориях по сравнению с 2019 г., особенно в Республике Тыва (снижение составило 46,9 %) и Омской области (–39,7 %) и незначительно в Томской области (–0,3 %) и Республике Алтай (–0,7 %). Самые высокие значения стандартизованного показателя заболеваемости в 2020 г. зарегистрированы в Томской области (57,6 на 100 тыс. населения) и Красноярском крае (55,9), низкие – в республиках Тыва (10,2) и Алтай (26,8). Также за период исследования (2011–2020 гг.) отмечен рост морфологической верификации для всех территорий и региона в целом, кроме Омской области (с 97,2 до 96,8 %). По сравнению с 2019 г. ранняя выявляемость по региону в целом увеличилась с 62,9 до 64,0 % (в России – с 59,7 до 60,7 %), но на 4 территориях показатель снизился, особенно в Республике Хакасия (с 60,7 до 42,9 %), а также в Новосибирской (с 69,1 до 62,2 %) и Иркутской (с 61,9 до 58,1 %) областях, Алтайском крае (с 64,4 до 61,5 %).

В динамике за анализируемый период (2011–2020 гг.) показатель запущенности по региону снизился (с 50,5 до 35,0 %), даже несмотря на ограничительные мероприятия. Однако по сравнению с 2019 г. в 2020 г. в Республике Хакасия показатель запущенности вырос на 15,6 % (в 2020 г. – 45,5 %), также высокие значения показателя отмечены в республиках Тыва (в 2020 г. – 45,5 %) и Алтай (43,3 %), наименьшие – в Томской области (19,2 %). В 2020 г. в СФО 1-годовая летальность снизилась по сравнению с 2019 г. (8,0 %) на 0,7 % (в России – с 7,3 до 6,8 %), а доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, по региону возросла на 1,6 % и составила в 2020 г. 42,3 % (в России – с 43,0 до 46,0 %). Таким образом, в целом по региону СФО, несмотря на снижение заболеваемости РПЖ в 2020 г., показатели, характеризующие состояние онкологической помощи, в сравнении с 2019 г. имеют положительную динамику: увеличилась ранняя выявляемость, возросла доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, снизились доля запущенных случаев и 1-годовая летальность. Однако надо понимать, что все невыявленные случаи РПЖ в 2020 г. отразятся в виде запущенных случаев уже в 2022 г. и последующих годах [13].

Заключение

Онкологическая служба в России в 2020 г. работала в сложных эпидемиологических условиях из-за пандемии COVID-19, в связи с чем наблюдались нарушение работы служб профилактики и лечения, приостановление онкоскрининга и диспансеризации. По данным Всемирной организации здравоохранения, оказание медицинской помощи по лечению онкологических заболеваний было частично или полностью нарушено в 43 % стран мира [14].

Однако, несмотря на введение ограничительных мероприятий, в России онкологическая помощь пациентам

практически не прекращалась и оказывалась во всех субъектах. Последствия пандемии COVID-19 способствовали принятию ряда новых приказов Минздравом России.

С 1 января 2022 г. в силу вступил приказ Минздрава России от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Нововведениями приказа № 116н являются мониторинг и учет больных с новообразованиями неопределенного и неуточненного характера, в которые входят новообразования мужских половых органов (D40). Данный приказ координирует деятельность медицинских учреждений и устанавливает стандарты технического оснащения учреждений и объемы штатных единиц. Согласно приказу, определяются порядок взаимодействия между медицинскими организациями первичного звена и онкологических диспансеров, мониторинг и маршрутизация онкологических больных с применением телемедицинских технологий в виде консультаций или участия в консилиуме врачей.

В связи со сложившейся эпидемиологической обстановкой были разработаны и утверждены приказ Минздрава России от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» и приказ Мин-

здрава России от 1 июля 2021 г. № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». В рамках данных приказов граждане, переболевшие коронавирусной инфекцией, а также имеющие в анамнезе сопутствующие хронические заболевания, имеют первоочередность в прохождении углубленной диспансеризации. Также согласно приложению № 2 приказа № 404н в рамках профилактического медицинского осмотра или первого этапа диспансеризации у мужчин проводится скрининг на выявление злокачественных новообразований предстательной железы в возрасте 45, 50, 55, 60 и 64 лет путем определения уровня простатического специфического антигена в крови. При превышении уровня простатического специфического антигена в крови >4 нг/мл пациент направляется на 2-й этап диспансеризации — осмотр (консультацию) врачом-хирургом или врачом-урологом.

Все перечисленные приказы направлены на улучшение онкологической ситуации в России, в частности в СФО. Приказы способствуют улучшению профилактики, ранней диагностики, лечения доброкачественных и злокачественных образований предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А. и др. Использование Lu-ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал 2021;20(3):115–23. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-3-115-123
Medvedeva A.A., Chernov V.I., Usynin E.A. et al. Use of Lu-PSMA for radionuclide therapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(3):115–23. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-3-115-123
2. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Accessed February 25, 2022. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
3. Sung X., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Салихар Р.И., Туманбаев А.М., Керимов А.Д. и др. Эпидемиология рака предстательной железы. Научное обозрение. Медицинские науки 2020;(3):15–20. DOI: 10.17513/srms.1109
Salikhar R.I., Tumanbaev A.M., Kerimov A.D. et al. Epidemiology of prostate cancer. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki = Medical Sciences. Scientific Review 2020;(3):15–20. (In Russ.). DOI: 10.17513/srms.1109
5. Мишин К.Э., Федоров Н.М., Кудряков А.Ю. и др. Динамика заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Российской Федерации, Тюменской области и Уральском федеральном округе за период с 2008 по 2017 гг. Академический журнал Западной Сибири 2019;15(2(79)):27–9.
6. Мешин К.Е., Федоров Н.М., Кудряков А.Ю. et al. Analysis of morbidity and mortality from prostate cancer in the Tyumen region in comparison with the Russian Federation and the Ural federal district for the period from 2008 to 2017. Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia 2019;15(2(79)):27–9. (In Russ.).
7. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
Zaridze D.G. Cancer prevention. Guide for doctors. Moscow: IMA-PRESS. 2009. (In Russ.).
8. Сиразиев А.М., Хасанова Г.Р., Ульянов М.Ю. Факторы риска развития предстательной железы. Медицинский альманах 2019;(3–4):110–4. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114
Siraziev A.M., Khasanova G.R., Ul'yanin M.Yu. Risk factors of prostate cancer. Meditsinskiy al'manah = Medical Almanac 2019;(3–4):110–4. (In Russ.). DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114
9. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. М., 2021.
Clinical recommendations. Prostate cancer. Moscow, 2021. (In Russ.).
10. Чойнзонзов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований в административных центрах Сибирского федерального округа. Экология человека 2020;(11):53–9. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-11-53-59
Choinzonov E.L., Zhuikova L.D., Ananina O.A. et al. Epidemiology of malignant neoplasms in the main cities of the Siberian federal district. Ekologiya cheloveka = Human Ecology 2020;(11):53–9. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2020-11-53-59

10. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д. и др. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D. et al. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2014. (In Russ.).
11. Каприн А.Д., Костин А.А., Старинский В.В. и др. Рак предстательной железы: организационные проблемы раннего выявления при диспансеризации мужского населения России. В кн.: Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. М., 2016. Kaprin A.D., Kostin A.A., Starinskiy V.V. et al. Prostate cancer: organizational problems of early detection during medical examination of the male population of Russia. In: Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment. Moscow, 2016. (In Russ.).
12. Жуйкова Л.Д., Чойнзоннов Е.Л., Ананина О.А. и др. Состояние онкологической помощи населению административных центров Сибирского федерального округа. Профилактическая медицина 2021;24(3):7–13. DOI: 10.17116/profmed2021240317
- Zhuikova L.D., Choinzonov E.L., Ananina O.A. et al. The cancer care status for the population of the administrative centers of the Siberian Federal Region. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2021;24(3):7–13. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed2021240317
13. Пикалова Л.В., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на состояние онкологической службы в Сибирском федеральном округе в 2020 г. VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021». Санкт-Петербург, 2021. С. 374–375. Pikalova L.V., Zhuikova L.D., Ananina O.A. et al. The impact of the new coronavirus infection (COVID-19) on the state of the oncological service in the Siberian Federal District in 2020. VII Saint Petersburg International Cancer Forum “White Nights 2021”. Saint Petersburg, 2021. Pp. 374–375. (In Russ.).
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Л.Д. Жуйкова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
О.А. Ананина, Г.А. Кононова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Л.В. Пикалова: анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

L.D. Zhuikova: developing the research design, article writing;
O.A. Ananina, G.A. Kononova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
L.V. Pikalova: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuikova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>
О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>
Л.В. Пикалова / L.V. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>
Г.А. Кононова / G.A. Kononova: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 28.04.2022. Принята к публикации: 27.09.2022.

Article submitted: 28.04.2022. Accepted for publication: 27.09.2022.

Василию Николаевичу Дубровину – 60 лет

10 мая 2022 г. исполнилось 60 лет заслуженному врачу Республики Марий Эл, заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Василию Николаевичу Дубровину.

Василий Николаевич родился в 1962 г. в семье врачей. В 1979 г. поступил на лечебный факультет Рязанского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. После его окончания прошел интернатуру по специальности «хирургия», первичную специализацию по специальностям «урология», «онкология», работал хирургом, урологом в Республиканской клинической больнице г. Йошкар-Олы, где с 1989 г. возглавляет впервые открывшееся отделение урологии с онкоурологическими койками. С 1992 г. В.Н. Дубровин – главный уролог Минздрава Республики Марий Эл.

Он впервые в Республике Марий Эл применил видеоэндоскопические трансуретральные, лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции при различной урологической патологии, внедрил радикальные методы лечения при онкоурологических заболеваниях, результаты работы неоднократно были доложены на российских и международных научных конференциях.

В 1999 г. В.Н. Дубровин защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Распространенность рака мочевого пузыря на территории Республики Марий



Эл, пути улучшения диагностики и хирургического лечения», в 2006 г. – докторскую диссертацию на тему «Разработка и усовершенствование методов малоинвазивной хирургии в практике урологического отделения».

С 2006 г. Василий Николаевич совместно с Центром эндохирургии и Образовательным центром высоких медицинских технологий г. Казани на базе урологического отделения Республиканской клинической больницы г. Йошкар-Олы проводит обучение врачей России и стран СНГ навыкам лапароскопической урологии, с 2018 г. – применение лазеров в эндоурологии.

Василий Николаевич ведет активную лечебную работу, выполняет сложные высокотехнологические оперативные вмешательства, проводит консультативный прием больных г. Йошкар-Олы, районов республики и Приволжского федерального округа, работает про-

фессором в Казанском государственном медицинском университете и Приволжском государственном технологическом университете, где областью его научных интересов является использование 3D-моделирования при операциях на органах забрюшинного пространства.

В.Н. Дубровин опубликовал более 120 научных работ в отечественной и зарубежной медицинской литературе, среди которых главы в руководстве для врачей «Лапароскопическая хирургия, урология и гинекология», посвященные мануально ассистированным операциям в урологии, лапароскопической цистэктомии, урологическим осложнениям в лапароскопии, в международном сборнике “3D-reconstruction”, учебное пособие «Аппаратное и информационное обеспечение малоинвазивных операций в урологии», «Лапароскопическая урология, советы и размышления», 5 методических рекомендаций для врачей-урологов. Василий Николаевич имеет 9 патентов Российской Федерации на методы хирургического малоинвазивного лечения больных и свидетельства о регистрации компьютерных программ, является членом Правления Общества хирургов Республики Марий Эл, Российского общества урологов и Российского общества онкоурологов.

За многолетний труд Василию Николаевичу в 2008 г. присвоено звание «Заслуженный врач Республики Марий Эл», в 2017 г. – «Заслуженный врач Российской Федерации».

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Василия Николаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессиональных успехов, благополучия и дальнейшей плодотворной деятельности!

Сергею Александровичу Варламову – 60 лет

26 июня 2022 г. исполнилось 60 лет заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук Сергею Александровичу Варламову.

Сергей Александрович родился в 1962 г. в г. Барнауле. После окончания школы с золотой медалью в 1979 г. поступил в Алтайский государственный медицинский институт, который окончил с отличием в 1985 г. В 1985–1988 гг. по распределению работал хирургом в городской больнице в г. Свердловске, с 1988 г. – врачом-ординатором в Барнаульском городском онкологическом диспансере, с 1995 г. – заведующим отделением онкоурологии Алтайского краевого онкологического диспансера.

В 1999 г. С.А. Варламов защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Оптимизация лечения инвазивного рака почки», в 2008 г. – докторскую диссертацию «Оптимизация лечения местно-распространенного рака почки».

На протяжении последних 27 лет С.А. Варламов является ведущим специалистом в регионе в области онкоурологии. Им освоено большинство видов оперативных вмешательств на органах брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Он выполняет основную часть наиболее сложных и трудоемких операций, проводимых в отделении, при этом показатели послеоперационной летальности и число



осложнений ниже среднестатистических. Кроме того, С.А. Варламов оказывает консультативную помощь в лечебно-профилактических учреждениях г. Барнаула и Алтайского края. Он освоил и внедрил в повседневную клиническую практику радикальную открытую и лапароскопическую простатэктомию, радикальную цистэктомию с орто- и гетеротопической пластикой мочевого пузыря, операции у больных раком почки с венозным опухолевым тромбозом, органосохраняющие операции при раке почки, в том числе при синхронном раке почек и раке единственной почки, эндоурологические вмешательства и многие другие операции.

За период работы им освоены и внедрены в постоянную практику методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний, ранее не применявшиеся в Алтайском крае и России в целом. Сергей Александрович орга-

низовал на базе отделения проведение международных клинических исследований по изучению эффективности противоопухолевых препаратов.

С.А. Варламов регулярно выступает с лекциями по повышению квалификации специалистов первичного звена в городах Алтайского края, на базе отделения онкоурологии ежегодно проводится обучение интернов и клинических ординаторов. Принимает участие во многих международных и российских конгрессах, посвященных проблемам онкологии и урологии, неоднократно выступал с докладами о результатах собственных исследований.

Сергей Александрович ведет большую научно-исследовательскую работу. На основании полученных результатов клинических исследований им опубликовано 138 печатных работ, 16 из них – в зарубежных изданиях. В 2009 г. опубликовал монографию «Оптимизация лечения местно-распространенного рака почки».

С.А. Варламов – автор двух патентов на изобретение, посвященных методам лечения больных раком почки, член Европейской ассоциации урологов с 1998 г., член Правления Российского общества онкоурологов с 2006 г., лауреат премии Алтайского края в области науки и техники 2008 г.

За многолетний высокопрофессиональный труд в 2009 г. ему присвоено звание «Отличник здравоохранения». В 2017 г. был удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология», друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Сергея Александровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов!