мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; рВБП – выживаемость без радиологического прогрессирования.

1. Clarke N *et al*. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence*. 2022; doi: 10.1056/EVIDoa2200043.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®; **Международное непатентованное название:** олапариб; **Регистрационный номер:** ЛП-005941 от 26.11.2019; **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой; **Показания к применению:** *Рак яичников.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для адъювантной терапии раннего HER2-негативного рака молочной железы высокого риска у взрослых пациентов с мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию; монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. *Аденокарцинома поджелудочной железы.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. *Рак предстательной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. Препарат Линпарза® в комбинации с абиратероном и преднизолоном показан для терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда — Пью); дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особыхкатегорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии и далее периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения. **Побочное действие:** терапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Используются следующие определения частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – часто; со стороны иммунной системы: гиперчувствительность – редко; нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто; нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто; со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота – часто, диарея – нечасто, диспепсия, боль в верхней части живота – редко, стоматит – нечасто; со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь – нечасто, дерматит – редко; общие нарушения: общая слабость (в том числе, астения) – часто; результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – редко; Со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия — часто; доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ) – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом для терапии рака яичников или в комбинации с абиратероном и преднизолоном для терапии рака предстательной железы соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. **Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании АстраЗенека, пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму https://aereporting.astrazeneca.com или связаться с нами по телефону 8 (495) 799–56–99, доб. 2580**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
Номер материала: LYN-RU-15975 Дата одобрения: 28.02.2023 . Дата истечения: 28.02.2025.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

Реклама

ОНКОУРОЛОГИЯ Том 19 2'2023

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

ТОМ 19 № 2

ОНКОУРОЛОГИЯ
CANCER UROLOGY

2023

Корреляция морфометрических характеристик опухоли почки с ее гистологическим строением

10-летние функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии

Высокомощностная брахитерапия у больных с местными рецидивами после радикальной простатэктомии

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

РООУ
Российское общество онкоурологов

Москва

18 МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

28.09 — 29.09.2023

Приглашаем Вас принять участие в XVIII Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов

AZIMUT Сити Отель Олимпик
г. Москва, Олимпийский пр-т., 18/1

Формат проведения: **очный**

подробная информация на сайте **www.roou.ru**

ОТСКАНИРУЙТЕ **QR-code**

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ: **Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Камолов Б.Ш.**

Реклама

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

МЕДИЦИНА | ФИНАНСЫ | ПРАВО

Свидетельство о регистрации ЭЛ № ФС 77-82257

- УНИКАЛЬНЫЙ КОНТЕНТ
- ЛУЧШИЕ ЭКСПЕРТЫ
- ОСТРЫЕ СОБЫТИЯ

www.protiv-raka.ru

Реклама

БАВЕНСИО®
авелумаб

MERCK

ДЕЙСТВУЙТЕ НА ОПЕРЕЖЕНИЕ

29,7 МЕСЯЦЕВ
мОВ**
БАВЕНСИО® + НПТ

VS

20,5 МЕСЯЦА
мОВ**
ТОЛЬКО НПТ

ОР 0,77 (95% ДИ: 0,635–0,921)

БАВЕНСИО® — единственный ИО препарат, рекомендованный в поддерживающей терапии в первой линии м/р и мУР*

ИО – иммуноонкологический

* Для пациентов, заболевание которых не прогрессировало на химиотерапии на основе препаратов платины в 1 линии.

** От начала ХТ препаратами платины в 1 линии.

Powles T, et al. N Engl J Med 2020;383:1218–1230; Sridhar S. et al., J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 6; abstr 508)

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата авелумаб, отсканируйте QR-код

RU-AVE-00056 от 26.04.2023

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 937-33-04, факс: +7 (495) 937-33-05. www.merck.ru

PUBLISHING HOUSE

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

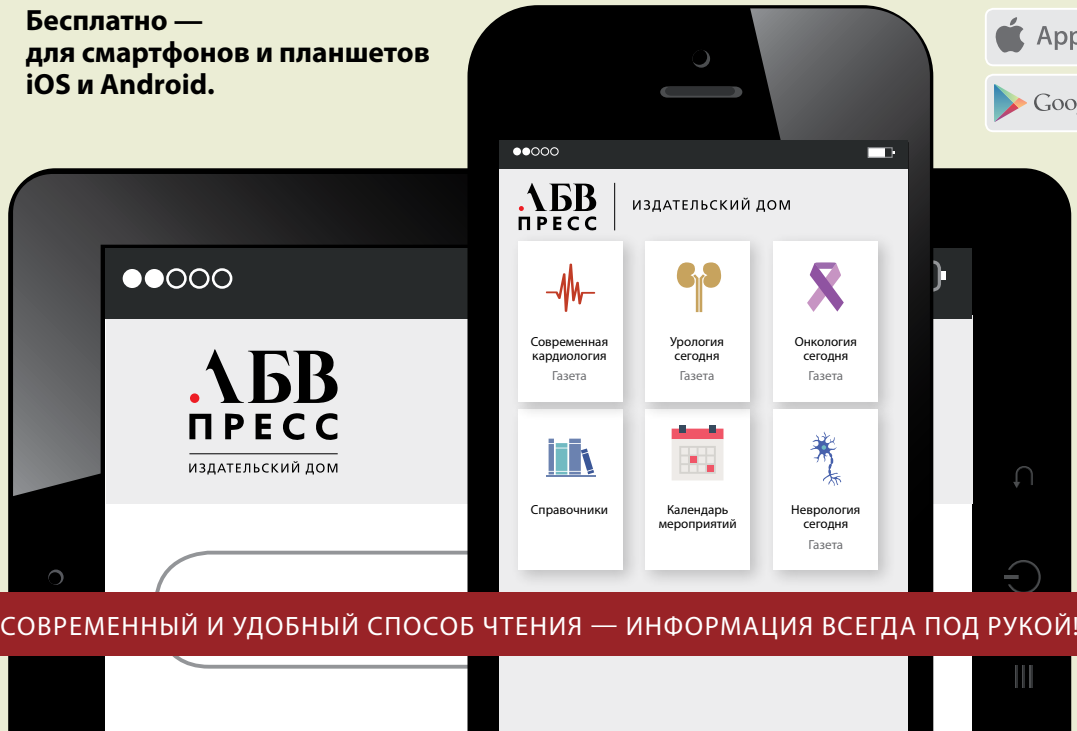
- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня», «Гастроэнтерология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно —
для смартфонов и планшетов
iOS и Android.

App Store

Google play



Реклама

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

ЛЕНВИМА®
(ленватиниб) капсулы

Комбинация ЛЕНВИМА® + пембролизумаб

Международный стандарт 1-й линии терапии распространённого почечно-клеточного рака[1]

Значительное превосходство перед сунитинибом
по показателям ВБП, ЧОО и ОВ[2-4]

x2,5

Превосходство по выживаемости без прогрессирования (ВБП)
23,9 мес vs 9,2 мес в группе сунитиниба
ОР = 0,47; 95% ДИ, 0,38-0,57; p < 0,0424 vs сунитиниб

x2

Превосходство по частоте объективного ответа (ЧОО)
71% vs 36% в группе сунитиниба, ОР=1,94 (1,67-2,26)

- **частота полных ответов:** 18,3% vs 4,2% в группе сунитиниба
- **частота частичных ответов:** 53,0% vs 31,9% в группе сунитиниба

Превосходство по общей выживаемости (ОВ)
- **Снижение риска смерти на 21%** vs сунитиниб

Безопасность[2]
- **Наиболее частые нежелательные явления,** зарегистрированные по меньшей мере у 25% пациентов, получавших комбинацию ЛЕНВИМА® + пембролизумаб: диарея, гипертензия, гипотиреоз, снижение аппетита и общая слабость
- **Нежелательные явления степени 3 или выше**, зарегистрированные у 10% или более пациентов в любой группе лечения: диарея, гипертензия, повышенный уровень липазы и гипертриглицеридемия

Список литературы:

1. Kidney Cancer. Version 1.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: National Comprehensive Cancer Network; 2023. **2.** Motzer R, et al. J Clin Oncol 41, 2023 suppl 16; Abstract # 4502, ASCO 2023. **3.** Motzer R et al. N Engl J Med. 2021;384(14);1289-1300. Дополнительное приложение. **4.** Porta C. (First Author), Choueiri T. (Last Author) et al. Oral abstract #1449MO, presented at the 2022 European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 9–13, 2022

Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) Ленвима® (ленватиниб), капсулы. РУ ЛП-№(001897)-(РГ-RU). Для ознакомления с ОХЛП Ленвима®, пожалуйста, перейдите по QR-коду.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в ОХЛП по применению

Eisai

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

RU-LENA-23-00213. Июль 2023

Реклама

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

PUBLISHING HOUSE

ЖУРНАЛЫ

Scopus ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus Опухоли головы и шеи
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ научно-практический рецензируемый журнал

Scopus АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
Онлайн-версия журнала доступна по адресу: http://ome.abvpress.ru/jour

Scopus Нервно-мышечные болезни
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Scopus САРКОМЫ костей, мягких тканей и опухоли кожи

ОНКОПАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

Тазовая хирургия и онкология

CA A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ MD-ONCO

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство и гинекология сегодня
www.abvpress.ru

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

iOS

Реклама

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.

ROOU
Российское общество онкоурологов
www.roou.ru

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.

2 ТОМ 19 ’23

ОСНОВАН В 2005 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Статьи присылать в электронно-редакционную систему
https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**

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

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

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

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

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. 2023.
Том 19. № 2. 1–152
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

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

www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

Матвеев Всеволод Борисович, *член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU 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)*

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

Калпинский Алексей Сергеевич, *к.м.н., заведующий хирургическим отделом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

КООРДИНАТОР

Киричек Андрей Андреевич, *врач-онколог Онкоурологического отделения Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Зырянов Александр Владимирович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «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)*

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

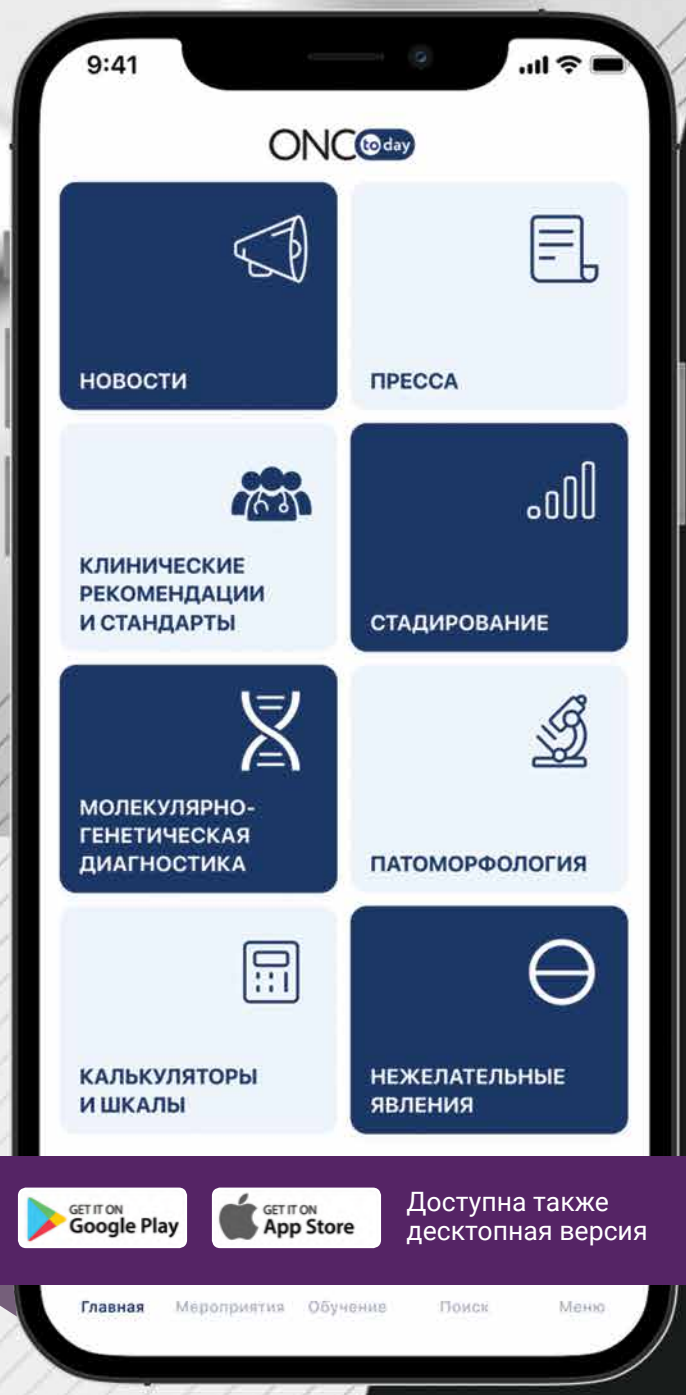
Ткачёв Сергей Иванович, *д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

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

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

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONCOtoday



Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика

GET IT ON Google Play

GET IT ON App Store

Доступна также десктопная версия

Реклама

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

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

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

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

ROOU
Russian Association of Oncological Urology
www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

2 '23 VOL. 19

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Managing Editor **N.V. Zhukova**

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

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

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ПИ No.ФС 77–36986 dated 21 July 2009).
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. 2023.
Vol. 19. No 2. 1–152
© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

www. oncourology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyaev, 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)*

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

COORDINATING EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Govorov, Aleksander V., *MD, PhD, 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 No. 1, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)*

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

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

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

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

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

Moiseenko, Vladimir M., *MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)*
Perlin, Dmitriy V., *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russian Federation)*
Petrov, Sergey B., *MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Urology Clinic, A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry (Saint Petersburg, Russian Federation)*
Ponukalin, Andrey N., *MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)*
Tjulandin, Sergey A., *MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*
Figurin, Konstantin M., *MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*

FOREIGN MEMBERS
Dovbysh, Mikhail A., *MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Zaporizhzhya, Ukraine)*
Krasny, Sergey A., *Academician of the National Academy of Science of Belarus, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Republic of Belarus)*
Monod, Pierre, *MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urology, Ilynskaya Hospital (Moscow, Russian Federation)*
Polyakov, Sergey L., *MD, PhD, Director of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Republic of Belarus)*
Junker, Kerstin, *MD, Professor, Chief , Department of clinical and experimental research at Clinic of Urology of Saarland University Medical Center (Homburg, Germany), Chair EAU Section of Urological Research (ESUR)*

EDITORIAL COUNCIL
Brausi, Mauricio, *Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy (Italy)*
Greenberg, Richard, *Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)*
Komyakov, Boris K., *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)*
Kutikov, Alexander, *MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)*
Martov, Alexey G., *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)*
Nosov, Dmitriy A., *MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)*
Savelov, Nikita A., *MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)*
Sitdykova, Marina E., *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)*
Stilidi, Ivan S., *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)*
Tkachev, Sergey I., *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*
Fridman, Eddie, *MD, Head of UroPathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, TelHashomer (RamatGan, Israel)*
Heidenreich, Axel, *MD, Professor, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)*

Благодарность рецензентам 16

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Д.Н. Фиев, Е.С. Сирота, В.В. Козлов, А.В. Проскура, Е.В. Шпоть, М.М. Черненький, И.М. Черненький, К.Б. Пузаков, К.Р. Азильгареева, Х.М. Исмаилов, Д.В. Бутнару, А. Кутиков, А.З. Винаров
Корреляция 3D-морфотопометрических характеристик опухоли почки с ее гистологическим строением 17

R. Motzer, S. George, J.R. Merchan, T.E. Hutson, X. Song, R.F. Perini, R. Xie, U. Bapat, J. Puente
Характеристики и методы лечения основных нежелательных явлений у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получающих терапию комбинацией ленватиниба с пембролизумабом на основании результатов исследования CLEAR. 29

Рак предстательной железы

С.В. Никулин, Б.Я. Алексеев, А.А. Полозников, А.И. Осипьянц
Первый опыт применения опухолевых органоидов предстательной железы как модели для персонифицированного подбора препаратов 41

Е.С. Воронина, Р.Н. Фомкин, А.Б. Бучарская, Т.В. Палатова, Г.Н. Маслякова, О.А. Фомкина
Тканевая экспрессия аутофагиального маркера LC3B как потенциальный биомаркер рецидива рака предстательной железы после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (пилотное исследование) 47

К.К. Рамазанов, К.Б. Колонтарев, М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.С. Казаков, Д.Ю. Пушкарь
Сравнительный анализ 10-летних функциональных результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилонной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова 56

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский, Р.И. Мирзаханов
Сравнение сальважной высокомощностной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. 66

А.И. Стукань, Р.А. Мурашко, К.М. Нюшко, Т.Ю. Семиглазова, М.М. Григорян, В.С. Жданов, Х.Р. Товбулатова, А.А. Мухортов
Клинические аспекты рака предстательной железы у больных с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации 75

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.Р. Латыпов, О.С. Попов, В.Н. Латыпова, Д.Б. Ахмедов, О.С. Зебзеева
Рецидив композитной гемангиоэндотелиомы почки: случай из практики 89

С.З. Сафина, А.З. Исянгулова
Нейроэндокринный рак предстательной железы 94

ОБЗОРЫ

А.Э. Талышинский, Б.Г. Гулиев, И.Г. Камышанская, А.И. Новиков, У. Жанбырбекулы, А.Э. Мамедов, И.А. Поваго, А.А. Андриянов
Анализ подходов к глубокому обучению для автоматизированного выделения и сегментации предстательной железы: обзор литературы 101

Л.Ю. Гривцова, О.Б. Карякин, М.Г. Сядрин, С.М. Самборский, С.А. Иванов, А.Д. Каприн
Биомаркеры, определяющие лечебную тактику при метастатическом уротелиальном раке 111

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.И. Широкорад, Д.Г. Лупашко, Л.В. Доронин
К вопросу о месте первично-множественного рака в онкоурологии 127

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, В.В. Хижа, А.В. Язенок, К.В. Сивак, Е.В. Помешкин, В.В. Перепелица, Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина
Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований мочевого пузыря в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России 2012–2021 гг. 133

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Т.А. Садулаева, Л.А. Эдильгиреева, М.Б. Бимурзаева, А.О. Морозов
Использование искусственного интеллекта в цистоскопической диагностике рака мочевого пузыря 146

To the Reviewers: Letter of Appreciation 16

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

D.N. Fiev, E.S. Sirota, V.V. Kozlov, A.V. Proskura, E.V. Shpot, M.M. Chernenkiy, I.M. Chernenkiy, K.B. Puzakov, K.R. Azil'gareeva, Kh.M. Ismailov, D.V. Butnaru, A. Kutikov, A.Z. Vinarov
Correlation between 3D morphometric characteristics of kidney tumors and their histological structure 17

R. Motzer, S. George, J.R. Merchan, T.E. Hutson, X. Song, R.F. Perini, R. Xie, U. Bapat, J. Puente
Characterization and management of adverse reactions from the CLEAR study in advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab 29

Prostate cancer

S.V. Nikulin, B.Ya. Alekseev, A.A. Poloznikov, A.I. Osipyants
The first experience of using prostate cancer organoids as a model for personalized selection of drugs 41

E.S. Voronina, R.N. Fomkin, A.B. Bucharskaya, T.V. Palatova, G.N. Maslyakova, O.A. Fomkina
Tissue expression of LC3B autophagy marker as a potential biomarker of prostate cancer recurrence after treatment with high-intensity focused ultrasound (pilot study) 47

K.K. Ramazanov, K.B. Kolontarev, M.D. Ter-Ovanesov, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, A.S. Kazakov, D.Yu. Pushkar
Comparative analysis of 10-year functional outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 56

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskiy, R.I. Mirzakhanov
Comparison of salvage high dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for treatment of prostate cancer local recurrence after radical prostatectomy 66

A.I. Stukan, R.A. Murashko, K.M. Nyushko, T.Yu. Semiglazova, M.M. Grigoryan, V.S. Zhdanov, H.R. Tovbulatova, A.A. Mukhortov
Clinical aspects of prostate cancer in patients with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair genes 75

CLINICAL NOTES

V.R. Latypov, O.S. Popov, V.N. Latypova, D.B. Akhmedov, O.S. Zebzeeva
Recurrence of composite hemangioendothelioma of the kidney after surgical resection 89

S.Z. Safina, A.Z. Isyangulova
Neuroendocrine prostate cancer 94

REVIEWS

A.E. Talyshinskii, B.G. Guliev, I.G. Kamyshanskaya, A.I. Novikov, U. Zhanbyrbekuly, A.E. Mamedov, I.A. Povago, A.A. Andriyanov
Analysis of deep learning approaches for automated prostate segmentation: literature review 101

L.Yu. Grivtsova, O.B. Karyakin, M.G. Syadrin, S.M. Samborsky, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin
Biomarkers determining treatment tactics in metastatic urothelial cancer 111

EPIDEMIOLOGY OF UROLOGICAL ONCOLOGICAL DISEASES

V.I. Shirokorad, D.G. Lupashko, L.V. Doronin
The place of multiple primary cancers in urologic oncology 127

S.V. Popov, R.G. Guseynov, V.V. Khizha, A.V. Yazenok, K.V. Sivak, E.V. Pomeshkin, V.V. Perepelitsa, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina
Main epidemiological data on cases of malignant neoplasms of the bladder in Saint Petersburg in 2012–2021 133

TOPICAL PROBLEM

T.A. Sadulaeva, L.A. Edil'gireeva, M.B. Bimurzaeva, A.O. Morozov
Use of artificial intelligence in diagnostic cystoscopy of bladder cancer 146

Благодарность рецензентам

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

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

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широкораду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Булычкину, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 2-го выпуска журнала за 2023 г.

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

To the Reviewers: Letter of Appreciation

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

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

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); 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 O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); V.A. Biryukov, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, 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 2nd volume of the journal in 2023.

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

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-17-28

CC BY 4.0

Корреляция 3D-морфотопометрических характеристик опухоли почки с ее гистологическим строением

Д.Н. Фиев[1], Е.С. Сирота[1], В.В. Козлов[2], А.В. Проскура[1], Е.В. Шпоть[1], М.М. Черненький[1], И.М. Черненький[1], К.Б. Пузаков[3], К.Р. Азильгареева[1], Х.М. Исмаилов[1], Д.В. Бутнару[1], А. Кутиков[4], А.З. Винаров[1]

[1]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;
[2]кафедра общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;
[4]Онкологический центр Фокс Чейз; США, 19111 Пенсильвания, Филадельфия, Коттман-авеню, 333

Контакты: Дмитрий Николаевич Фиев *fiev_d_n@staff.sechenov.ru*

Цель исследования – оценить корреляцию общих показателей (пол, возраст, максимальный размер опухоли), 3D-морфотопометрических характеристик опухолевого узла почки, полученных при постпроцессинговой обработке данных мультиспиральной компьютерной томографии, с характером гистологического строения новообразования.
Материалы и методы. Представлен опыт оценки злокачественности опухоли почки на основании сравнительного анализа преимущественно морфотопометрических характеристик новообразования почки, полученных при постпроцессинговой обработке данных мультиспиральной компьютерной томографии, и гистологического строения опухоли. Проанализированы данные 308 пациентов (175 (56,8 %) мужчин и 133 (43,2 %) женщины) с односторонней опухолью почки.
Результаты. Многофакторный анализ показал, что злокачественность новообразования почки ассоциирована с полом (мужским), локализацией в среднем сегменте почки, размером опухоли, формой (шаровидной с конусовидным основанием) (24,8 %), в то время как грибовидная форма опухолевого узла наиболее часто наблюдалась при доброкачественных новообразованиях (35,2 %). В однофакторных моделях в качестве статистически значимых предикторов показали себя только 2 фактора – пол пациента и форма опухоли.
Заключение. Полученная логистическая модель, основанная на анализе таких предикторов, как пол и форма новообразования почки, имеет высокий процент (87,6 %) корректных предсказаний его гистологического строения.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, 3D-моделирование, форма опухоли, прогнозирование злокачественности, активное наблюдение, биопсия почки, образование почки, обедненное жировым компонентом

Для цитирования: Фиев Д.Н., Сирота Е.С., Козлов В.В. и др. Корреляция 3D-морфотопометрических характеристик опухоли почки с ее гистологическим строением. Онкоурология 2023;19(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-17-28

Correlation between 3D morphometric characteristics of kidney tumors and their histological structure

D.N. Fiev[1], E.S. Sirota[1], V.V. Kozlov[2], A.V. Proskura[1], E.V. Shpot[1], M.M. Chernenkiy[1], I.M. Chernenkiy[1], K.B. Puzakov[3], K.R. Azil'gareeva[1], Kh.M. Ismailov[1], D.V. Butnaru[1], A. Kutikov[4], A.Z. Vinarov[1]

[1]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;
[2]N.A. Semashko Department of Public Health and Healthcare, 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;

[3]*Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia;*
[4]*Fox Chase Cancer Center; 333 Cottman Avenue, Philadelphia, PA 19111 USA*

Contacts: Dmitriy Nikolaevich Fiev *fiev_d_n@staff.sechenov.ru*

Aim. To assess the correlation between clinical characteristics (sex, age, and maximum tumor size), 3D morphometric characteristics of renal lesions obtained through processing of multispiral computed tomography data, and renal tumor histology.

Materials and methods. Evaluation of kidney tumor malignancy on the basis of comparative analysis of primarily morphometric characteristics of the lesion obtained through processing of multispiral computed tomography data and histological tumor structure is presented. Data of 308 patients (175 (56.8 %) males and 133 (43.2 %) females) with unilateral renal tumors were analyzed.

Results. Multivariable analysis showed that malignancy of kidney tumor is associated with sex (male), location in the middle segment, tumor size, tumor shape (spherical with conical base) (24.8 %), while mushroom-like lesion shape was more common in benign tumors (35.2 %). In univariate models, only two variables were statistically significant predictors: patient sex and tumor shape.

Conclusion. The developed logistic model based on analysis of such predictors as sex and kidney tumor shape has a high percentage (87.6 %) of correct predictions of tumor histological structure.

Keywords: multispiral computed tomography, 3D modeling, tumor shape, malignancy prediction, active observation, renal biopsy, renal lesion without internal fat component

For citation: Fiev D.N., Sirota E.S., Kozlov V.V. et al. Correlation between 3D morphometric characteristics of kidney tumors and their histological structure. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):17–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-17-28

Введение

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография в большинстве случаев позволяют установить диагноз почечно-клеточного рака без данных морфологического подтверждения. Однако не всегда представляется возможным дифференцировать доброкачественные новообразования (онкоцитому, ангиомиолипому), обедненные жировым компонентом, и злокачественную опухоль [1].

Образования паренхимы почки размерами до 4 см имеют медленный рост и редко метастазируют. Поэтому современные рекомендации для терапии почечноклеточного рака клинической стадии T1a в том числе рассматривают активное динамическое наблюдение или аблативную терапию как возможный вариант лечения пациентов с отягощенным соматическим статусом [2]. В этих случаях необходима гистологическая верификация диагноза [3], поскольку результаты методов лучевой диагностики не позволяют получить данной информации.

Таким образом, при неубедительных радиологических характеристиках опухоли, а также для отбора пациентов с небольшими образованиями для динамического наблюдения, получения гистологического диагноза перед проведением аблации, выбора оптимальной тактики медикаментозного и оперативного лечения при метастатическом процессе пациенту требуется выполнение биопсии образования [4].

Бесспорным преимуществом получения данных о морфологической природе опухоли является снижение риска выполнения ненужной операции при доброкачественной опухоли почки. В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе (57 статей, 5228 пациентов) показано, что чувствительность и специфичность толстоигольной биопсии в диагностике рака почки составляют 99,1 и 99,7 % соответственно [5]. Однако в 0–22,6 % случаев она является неинформативной (8 % в метаанализе) [6–11]. По данным других источников, чувствительность и специфичность биопсии достаточно высоки: 97,5 и 97,26 % соответственно. При этом прогностическая ценность положительного результата составляет 99,8 % [12].

Тем не менее не все опухоли могут быть подвергнуты биопсии ввиду своего расположения: образования по передней поверхности почки, а также синусные образования, пункционная биопсия которых может сопровождаться угрожающими жизни состояниями из-за непосредственной близости крупных сосудистых стволов. Также необходимо учитывать факт гетерогенности строения образований паренхимы почки [5].

В последнее время все чаще предпринимаются попытки максимально приблизиться к пониманию морфологического строения опухоли почки с использованием альтернативных, в частности визуализирующих, методов диагностики, особенно в тех случаях, когда возможности технического выполнения биопсии опухоли почки ограниченны.

Мы представляем собственный опыт оценки злокачественности опухоли почки на основании сравнительного анализа преимущественно морфотопометрических характеристик новообразования почки и его гистологического строения.

Цель исследования – оценить корреляцию общих показателей (пол, возраст, максимальный размер опухоли), 3D-морфотопометрических характеристик опухолевого узла почки, полученных при постпроцессинговой обработке данных МСКТ, с характером гистологического строения новообразования.

Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ данных 308 пациентов (175 (56,8 %) мужчин и 133 (43,2 %) женщин) с односторонним локализованным образованием паренхимы почки, которым в период с 2015 по 2019 г. в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова выполнена односторонняя лапароскопическая (ретроперитонеоскопическая) или роботическая резекция почки или нефрэктомия.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола с односторонним солидным новообразованием почки, которым выполнили МСКТ почек с контрастированием с последующим трехмерным (3D) моделированием опухоли; возраст старше 18 лет. Критерии невключения: невозможность выполнения МСКТ с контрастированием пациенту с односторонним солидным образованием почки, двусторонние опухоли почки, опухоли почечного синуса, полифокальные образования почки/почек, кистозные образования почек, опухоли единственной (в том числе врожденно единственной) почки.

Для получения 3D-модели опухоли почки применяли программное обеспечение Amira v.6.5 (node-locked license, ASTND.57213). Данный метод стал основным в нашей работе по оценке морфотопометрических характеристик опухолевого поражения почки. Основой гипотезы является то, что гистологическое строение опухолевого узла может коррелировать с определенными параметрами, прежде всего с его морфотопометрическими характеристиками. К общим параметрам мы отнесли возраст, пол, максимальный размер образования. К морфотопометрическим параметрам, полученным по данным МСКТ, от которых также мог бы зависеть характер гистологического строения опухоли почки, мы отнесли сторону поражения (левая, правая), расположение по сегментам (верхний, средний, нижний), поверхность, где располагается опухолевый узел (задняя, передняя, латеральный контур, медиальный контур), глубину инвазии опухолевого узла в почку (преимущественно экстраренальное расположение, преимущественно интраренальное расположение, полностью интраренальное расположение), форму образований почечной паренхимы (шаровидная, овальная, многоузловая (бугристая), грибовидная, шаровидная с частично неровной поверхностью, шаровидная с конусовидным основанием (обращенным в глубь паренхимы)) (рис. 1).

В группах пациентов (злокачественные и доброкачественные опухоли) анализировали такие дополнительные параметры, как индекс массы тела, интраоперационная кровопотеря, время тепловой ишемии почки, индекс коморбидности Чарлсона, индекс R.E.N.A.L., индекс PADUA, C-индекс, абсолютный объем образований.

Описательная статистика результатов исследования для количественных признаков представлена средними арифметическими и стандартными отклонениями (при нормальном распределении Гаусса) и медианами с межквартильным интервалом (при отсутствии нормального распределения); для качественных признаков – абсолютными частотными значениями и относительными показателями, выраженными в процентах. Для межгруппового анализа использовали критерий Манна–Уитни (для количественных признаков) и χ^2-критерий Пирсона для сравнения частот встречаемости качественных и порядковых признаков. Для оценки значимости предикторов рака почки применяли метод

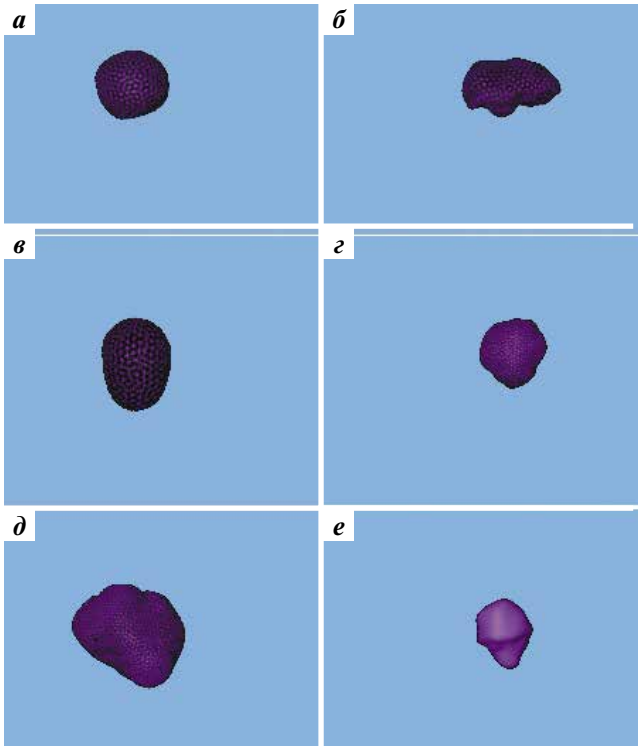


Рис. 1. *Формы образований: а – шаровидная; б – овальная; в – многоузловая (бугристая); г – грибовидная; д – шаровидная с частично неровной поверхностью; е – шаровидная с конусовидным основанием (обращенным вглубь паренхимы)*

Fig. 1. *Shapes of lesions: а – spherical; б – oval; в – multinodular (tuberous); г – mushroom-shaped; д – spherical tumor with partially uneven surface; е – spherical tumor with a conical base (facing into the parenchyma)*

многофакторного и однофакторного логистического регрессионного анализа. Построение многофакторных логистических регрессионных моделей осуществляли с использованием алгоритма принудительного включения предикторов и пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке значения коэффициента детерминации R^2. Интерпретацию параметров логистической регрессии проводили на основе величины отношения шансов. Для оценки чувствительности и специфичности модели применяли ROC-анализ. Количественную интерпретацию результатов выполняли по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой).

Результаты

Всем 308 пациентам по поводу новообразования почки выполнены органосохраняющие или органоуносящие операции: ретроперитонеоскопически – у 42 (13,6 %) пациентов, лапароскопически – у 264 (85,7 %), роботически – у 2 (0,6 %). У 254 (82,5 %) из 308 пациентов гистологически верифицировано злокачественное новообразование почки, у 54 (17,5 %) – доброкачественное.

Злокачественное новообразование выявлено у 157 (61,8 %) мужчин и у 97 (38,2 %) женщин, доброкачественная опухоль – у 18 (33,3 %) мужчин и у 36 (66,7 %) женщин.

В табл. 1 представлены некоторые общие показатели в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями.

Как видно из табл. 1, не получено статистически значимых различий по большинству представленных параметров между пациентами со злокачественными и доброкачественными опухолями, за исключением абсолютного объема образований (p = 0,017) и индекса массы тела (p = 0,006), которые были больше у пациентов с раком почки. Степень дифференцировки злокачественных опухолей по классификации WHO/ISUP (Всемирной организации здравоохранения/Международного общества урологических патологов) 2022 г. была определена в 231 наблюдении: G_1 – у 77 (33,3 %) пациентов, G_2 – у 129 (55,8 %), G_3 – у 24 (10,4 %), G_4 – у 1 (0,4 %) [13].

Доброкачественные опухоли почки были представлены следующими типами: онкоцитома – у 19 (35,2 %) пациентов, лейомиома – у 1 (1,8 %), ангиомиолипома – у 28 (51,9 %), аденома – у 2 (3,7 %), киста почки – у 3 (5,6 %), эхинококкоз – у 1 (1,8 %). Наиболее

Таблица 1. *Характеристика пациентов сравниваемых групп (n = 308), M ± SD, Me (Q_{25}–Q_{75})*
Table 1. *Characteristics of the compared groups (n = 308), M ± SD, Me (Q_{25}–Q_{75})*

Характеристика Characteristic	Доброкачественные опухоли (n = 54) Benign tumors (n = 54)	Злокачественные опухоли (n = 254) Malignant tumors (n = 254)	p
Возраст, лет Age, years	52,8 ± 12,0	55,7 ± 11,47	0,073
Индекс массы тела, кг/м^2 Body mass index, kg/m^2	25,6 ± 4,77	28,8 ± 5,0	0,006
Максимальный размер опухоли, мм Maximum tumor size, mm	34,00 (24,75–47,25)	38,00 (27,00–49,00)	0,333
Интраоперационная кровопотеря, мл Intraoperative blood loss, mL	100,0 (50,0–237,5)	100,0 (50,0–250,0)	0,754
Время тепловой ишемии почки, мин Warm ischemia time, min	12 (0–15)	12 (0–17)	0,276
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson comorbidity index	1 (0–2)	1 (0–2)	0,156
Индекс R.E.N.A.L. R.E.N.A.L. index	6,49 ± 1,71	7,0 ± 1,94	0,057
Индекс PADUA PADUA score	7,7 ± 1,57	8,2 ± 1,75	0,032
С-индекс C index	2,76 (2,05–3,88)	2,52 (1,78–3,61)	0,095
Абсолютный объем образований, мм^3 Absolute tumor volume, mm^3	12,35 (4,85–33,08)	23,09 (8,18–47,69)	0,017

Таблица 2. *Распределение пациентов по клинической стадии TNM опухоли почки (n = 254)*

Table 2. *Patient distribution by TNM clinical stage of renal cell carcinoma (n = 254)*

Клиническая стадия Clinical stage	*n* (%)
Стадия T: T stage:	
T1a	141 (55,5)
T1b	80 (31,5)
T2a	6 (2,4)
T2b	0
T3a	26 (10,2)
T3b	1 (0,4)
Стадия N: N stage:	
N0	251 (98,8)
N1	3 (1,2)
Стадия M: M stage:	
M0	249 (98)
M1	5 (2)

частыми гистологическими вариантами среди доброкачественных образований были онкоцитома и ангиомиолипома.

Распределение пациентов с раком почки согласно клинической стадии по классификации TNM представлено в табл. 2.

У 1–2 % пациентов имелись регионарные ($n = 3$) и отдаленные ($n = 5$) метастазы. У большинства пациентов (87 %) установлена стадия T1. В 1 наблюдении выявлен тромб в почечной вене.

В табл. 3 представлено распределение пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями в зависимости от стороны поражения, локализации опухоли по сегментам и поверхностям почки.

Как видно из табл. 3, опухоли почек встречались практически с одинаковой частотой с обеих сторон ($p = 0{,}413$) как при доброкачественных, так и при злокачественных новообразованиях с небольшим превалированием поражения правой почки. Злокачественные новообразования чаще всего локализовались в среднем сегменте (40,5 %), как и в общей группе пациентов (39,0 %), тогда как доброкачественные образования локализовались с большей частотой в верхнем сегменте (38,9 %). В половине наблюдений (более 50 %) обра-

Таблица 3. *Распределение пациентов по стороне поражения, локализации опухоли по сегментам и поверхностям почки (n = 308), n (%)*

Table 3. *Patient distribution by side of the lesion, tumor location in the segments and surfaces of the kidney (n = 308), n (%)*

Показатель Characteristic	Доброкачественные опухоли ($n = 54$) Benign tumors ($n = 54$)	Злокачественные опухоли ($n = 254$) Malignant tumors ($n = 254$)	*p*
Сторона поражения: Side of the lesion:			
правая почка right kidney	32 (59,3)	135 (53,1)	0,413
левая почка left kidney	22 (40,7)	119 (46,9)	
Локализации опухоли по сегментам почки: Tumor location by segments of the kidney:			
верхний сегмент почки upper segment of the kidney	21 (38,9)	84 (33,1)	0,459
средний сегмент почки middle segment of the kidney	17 (31,5)	103 (40,5)	
нижний сегмент почки lower segment of the kidney	16 (29,6)	67 (26,4)	
Локализации опухоли по поверхностям почки: Tumor location by surfaces of the kidney:			
задняя поверхность почки posterior surface of the kidney	15 (27,8)	68 (26,8)	0,975
передняя поверхность почки anterior surface of the kidney	27 (50,0)	128 (50,4)	
медиальный край почки medial surface of the kidney	2 (3,7)	13 (5,1)	
латеральный край почки lateral surface of the kidney	10 (18,5)	45 (17,7)	

Таблица 4. *Распределение пациентов по глубине инвазии опухоли в паренхиму почки (n = 308), n (%)*
Table 4. *Patient distribution by the depth of tumor invasion into the renal parenchyma (n = 308), n (%)*

Показатель Characteristic	Доброкачественные опухоли (*n* = 54) Benign tumors (*n* = 54)	Злокачественные опухоли (*n* = 254) Malignant tumors (*n* = 254)	*p*
Преимущественно экстраренальное расположение Predominantly extrarenal location	35 (64,8)	136 (53,5)	0,301
Преимущественно интраренальное расположение Predominantly intrarenal location	16 (29,6)	103 (40,6)	
Полностью интраренальное расположение Fully intrarenal location	3 (5,6)	15 (5,9)	

зования всех видов локализовались по передней поверхности почки. Расположение опухолей на других поверхностях почки (задняя поверхность, латеральный и медиальный край) встречалось реже в 2 раза и более.

В табл. 4 представлено распределение пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями в зависимости от глубины инвазии образований в паренхиму почки.

Как видно из табл. 4, мы получили фактически сопоставимые цифры по экстраренальному и интраренальному расположению опухолей у больных в общей группе и в группе пациентов со злокачественными образованиями, тогда как у пациентов с доброкачественными опухолями тенденция к экстраренальному расположению образований более чем в 2 раза выше. В дальнейшем при проведении сравнительного анализа по предикторам гистологического строения опухоли почки мы объединили пациентов с преимущественно и полностью интраренально расположенным образованием в одну группу.

В табл. 5 представлено распределение пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями в зависимости от формы образований.

Как видно из табл. 5, в общей группе (*n* = 308) наиболее встречаемыми формами образований почек были многоузловая (бугристая) (26,0 %) и шаровидная с частично неровной поверхностью (25,0 %). Наиболее редко встречаемая опухоль почки была овальная (5,5 %). Среди доброкачественных опухолей чаще других отмечались грибовидная (35,2 %), а также шаро-

Таблица 5. *Распределение пациентов по форме образований почки (n = 308), n (%)*
Table 5. *Patient distribution by the shape of renal tumors (n = 308), n (%)*

Форма образования Tumor shape	Доброкачественные опухоли (*n* = 54) Benign tumors (*n* = 54)	Злокачественные опухоли (*n* = 254) Malignant tumors (*n* = 254)	Всего Total
Шаровидная Spherical	9 (16,7)	37 (14,6)	46 (14,9)
Овальная Oval	5 (9,3)	12 (4,7)	17 (5,5)
Многоузловая (бугристая) Multinodular (tuberous)	11 (20,4)	69 (27,2)	80 (26,0)
Грибовидная Mushroom-like	19 (35,2)	3 (1,2)	22 (7,1)
Шаровидная с частично неровной поверхностью Spherical with partially uneven surface	7 (13,0)	70 (27,6)	77 (25,0)
Шаровидная с конусовидным основанием Spherical with a conical base	3 (5,6)	63 (24,8)	66 (21,4)
Всего *Total*	54 (100)	254 (100)	308 (100)

видная (16,7 %) формы. Реже всего при доброкачественных образованиях встречалась шаровидная форма опухоли с конусовидным основанием (5,6 %). При злокачественных образованиях практически с одинаковой частотой встречались опухоли многоузловой (бугристая) формы (27,2 %), а также шаровидной формы с частично неровной поверхностью (27,6 %) и шаровидной формы с конусовидным основанием (24,8 %). Однако последние две статистически значимо чаще встречались при злокачественных опухолях (p = 0,001). Грибовидная форма оказалась самая редкая по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей (1,2 %), и она статистически значимо чаще отмечалась при доброкачественных опухолях (p = 0,001) почки.

Данные однофакторного и многофакторного анализа предикторов рака почки представлены в табл. 6.

Таблица 6. *Сравнительная характеристика предполагаемых предикторов злокачественности новообразований почек (n = 308)*
Table 6. *Comparative characteristics of predictors of malignancy of renal tumors (n = 308)*

Предиктор Predictor	Многофакторный анализ Multivariate analysis				Однофакторный анализ Univariate analysis			
	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		*p*	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
Пол Gender	0,005*	3,012	1,403	6,465	<0,001*	3,237	1,742	6,017
Возраст Age	0,111	1,027	0,994	1,062	0,087	1,022	0,997	1,048
Сторона поражения Side of the lesion	0,470	1,320	0,621	2,806	0,414	1,282	0,706	2,327
Верхний сегмент Upper segment	–	1,000	–	–	–	1,000	–	–
Средний сегмент Middle segment	0,028*	2,826	1,120	7,130	0,246	1,515	0,751	3,054
Нижний сегмент Lower segment	0,372	1,522	0,605	3,828	0,901	1,047	0,507	2,162
Задняя поверхность Posterior surface	–	1,000	–	–	–	1,000	–	–
Передняя поверхность Anterior surface	0,821	0,900	0,363	2,231	0,900	1,046	0,521	2,098
Медиальный край Medial surface	0,348	2,588	0,355	18,864	0,657	1,434	0,292	7,033
Латеральный край Lateral surface	0,892	0,922	0,286	2,970	0,987	0,993	0,410	2,404
Размер опухоли Tumor size	0,028*	1,030	1,003	1,058	0,715	1,003	0,985	1,022
Экстра-/интраренальное расположение Extra-/intrarenal location	0,295	1,548	0,684	3,503	0,132	1,598	0,868	2,943
Шаровидная форма Spherical shape	–	1,000	–	–	–	1,000	–	–
Овальная форма Oval shape	0,145	0,352	0,086	1,435	0,407	0,584	0,164	2,084
Многоузловая форма Multinodular shape	0,907	1,065	0,369	3,080	0,392	1,526	0,580	4,014
Грибовидная форма Mushroom-like shape	<0,001*	0,037	0,007	0,185	<0,001*	0,038	0,009	0,159

Окончание табл. 6
End of table 6

Предиктор Predictor	Многофакторный анализ Multivariate analysis				Однофакторный анализ Univariate analysis			
	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		*p*	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
Шаровидная форма с частично неровной поверхностью Spherical shape with partially uneven surface	0,083	2,733	0,876	8,529	0,102	2,432	0,838	7,056
Шаровидная форма с конусовидным основанием Spherical shape with a conical base	0,008*	6,937	1,676	28,716	<0,001*	5,108	1,300	20,067

**p <0,05.*

На основании многофакторного анализа можно отметить ассоциированность злокачественного характера новообразования почки с полом (мужским), локализацией в среднем сегменте почки, размером опухоли, формой (шаровидной с конусовидным основанием), а отсутствие злокачественного образования по результатам гистологического исследования коррелирует с грибовидной формой новообразования. В однофакторных моделях в качестве статистически значимых предикторов показали себя только 2 фактора – пол и форма.

Далее была построена логистическая модель прогнозирования злокачественности новообразования почки с использованием пошагового алгоритма включения статистически значимых предикторов (табл. 7).

Таблица 7. *Сводные данные по предиктивной регрессионной модели злокачественности новообразований почек*
Table 7. *Summary of data from the predictive regression model of renal tumor malignancy*

Предиктор Predictor	Коэффициент регрессии (b) Regression coefficient (b)	Стандартная ошибка Standard error	Статистика Вальда χ^2 Wald χ^2 test	*p*	ОШ OR	95 % доверительный интервал для OR 95 % confidence interval for OR	
						Нижняя Lower	Верхняя Upper
Пол Gender	1,076	0,372	8,361	0,004*	2,923	1,414	6,080
Шаровидная форма Spherical shape	–	–	–	–	1,000	–	–
Овальная форма Oval shape	–0,778	0,673	1,336	0,248	0,459	0,123	1,718
Многоузловая форма Multinodular shape	0,332	0,505	0,433	0,510	1,394	0,518	3,748
Грибовидная форма Mushroom-like shape	–3,036	0,738	16,945	<0,001*	0,048	0,011	0,204
Шаровидная форма с частично неровной поверхностью Spherical shape with partially uneven surface	0,979	0,554	3,120	0,077	2,661	0,898	7,881
Шаровидная форма с конусовидным основанием Spherical shape with a conical base	1,703	0,707	5,808	0,016*	5,491	1,374	21,941
Константа Constant	–0,778	0,673	1,336	<0,001	–	–	–

**p <0,05.*
Примечание. *ОШ – отношение шансов.*
Note. *OR – odds ratio.*

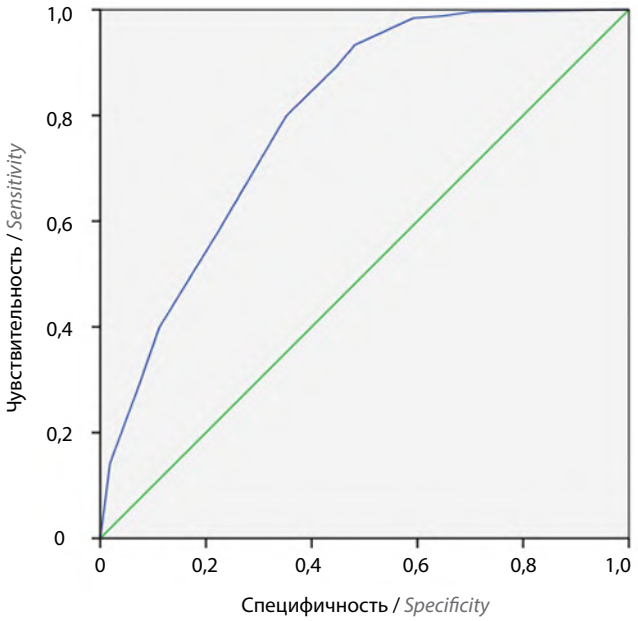


Рис. 2. *ROC-кривая предиктивной регрессионной модели злокачественности новообразований почки*
Fig. 2. *ROC curve of the predictive regression model of renal tumor malignancy*

Чувствительность данной модели, отражающая правильность определения с ее помощью злокачественности новообразования почки, составила 98,8 %, при этом специфичность относительно точности определения отсутствия злокачественности – 35,2 %. Общий процент корректных предсказаний – 87,6 %.

По данным построения ROC-кривой (рис. 2), показатель AUC составил 0,794 ± 0,037 (95 % доверительный интервал 0,721–0,867; p <0,001), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

В табл. 8 приведены собственные результаты и данные литературы о чувствительности, специфичности и прогностической ценности из исследований, в которых использовались различные альтернативные биопсии неинвазивные методы дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями почек.

Как видно из табл. 8, несмотря на небольшую специфичность построенной логистической модели, она показала самую высокую чувствительность и сравнимую с другими неинвазивными методами дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей почек прогностическую ценность.

Таблица 8. *Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей почек собственной модели и в некоторых других исследованиях, %*
Table 8. *Sensitivity, specificity and predictive value of our model and literature models in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors, %*

Исследование Clinical study	**Чувствительность** Sensitivity	**Специфичность** Specificity	**Прогностическая ценность** Predictive value
N.E. Canvasser и соавт., 2017 (мпМРТ) [14] N.E. Canvasser et al., 2017 (mpMRI) [14]	78,0	80,0	80,0
R. Steinberg и соавт., 2019 (мпМРТ для рангов 1 и 2) [15] R. Steinberg et al., 2019 (mpMRI for ranks 1 and 2) [15]	65,2	98,2	86,3
R. Steinberg и соавт., 2019 (мпМРТ для рангов 3 и 4) [15] R. Steinberg et al., 2019 (mpMRI for ranks 3 and 4) [15]	87,8	80,4	85,2
J.H. Kim и соавт., 2016 (компьютерная томография) [16] J.H. Kim et al., 2016 (CT) [16]	79,7	44,4	79,41
J.H. Kim и соавт., 2016 (МРТ) [16] J.H. Kim et al., 2016 (MRI) [16]	88,1	33,3	88,23
F.U. Kay и соавт., 2018 (МРТ) [17] F.U. Kay et al., 2018 (MRI) [17]	85,0	76,0	81,0
B.A. Johnson и соавт., 2019 (МРТ) [18] B.A. Johnson et al., 2019 (MRI) [18]	89,0	79,0	84,0
F. Cornelis и соавт., 2014 (мпМРТ) [19] F. Cornelis et al., 2014 (mpMRI) [19]	18,7	94,2	76,5
A.M. Hötker и соавт., 2017 (мпМРТ) [20] A.M. Hötker et al., 2017 (mpMRI) [20]	89,7	76,2	88,9
C. Galmiche и соавт., 2017 (мпМРТ) [21] C. Galmiche et al., 2017 (mpMRI) [21]	92,3	93,8	92,9

Окончание табл. 8
End of table 8

Исследование Clinical study	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Прогностическая ценность Predictive value
J.J. Park, C.K. Kim, 2017 (мпМРТ) [22] J.J. Park, C.K. Kim, 2017 (mpMRI) [22]	89,7	88,2	–
Y. Gao и соавт., 2014 (микроРНК) [23] Y. Gao et al., 2014 (microRNAs) [23]	85,0	84,0	–
J. Ellinger и соавт., 2015 (днРНК) [24] J. Ellinger et al., 2015 (lncRNA) [24]	90,0	55,9	79,0
C.H.J. Muselaers и соавт., 2013 (^{124}I-гирентуксимаб) [25] C.H.J. Muselaers et al., 2013 (^{124}I-girentuximab) [25]	86,0	86,0	–
Собственная логистическая модель Our logistic model	98,8	35,2	87,6

Примечание. *МРТ – магнитно-резонансная томография; мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; днРНК – длинные некодирующие РНК.*
Note. *MRI – magnetic resonance imaging; mpMRI – multiparametric magnetic resonance imaging; lncRNA – long non-coding RNAs.*

Обсуждение

Злокачественный процесс наиболее ассоциирован с полом (мужским), локализацией в среднем сегменте почки, размером опухоли, формой (шаровидной с конусовидным основанием), а отсутствие злокачественного образования по результатам гистологического исследования коррелирует с грибовидной формой новообразования. В нашем исследовании не получено различий между доброкачественными и злокачественными опухолями по их размеру при однофакторном анализе ($p = 0{,}715$). При проведении многофакторного анализа больший размер образований был связан со злокачественностью опухолевого процесса в почке, что соответствует данным других исследований ($p = 0{,}028$). Так, по данным литературы, примерно четверть малых почечных опухолей (<4 см) являются гистологически доброкачественными [14].

К сожалению, в доступной литературе очень мало работ, в которых изучена связь формы строения образований почки с ее гистологическим типом или операционными исходами.

Как уже было указано, в нашем исследовании в однофакторных моделях в качестве статистически значимых предикторов дифференцировки доброкачественных и злокачественных опухолей почек показали себя только 2 фактора – пол и форма. При исключении из данной модели параметра «пол» специфичность и чувствительность модели не менялась, что говорит о том, что морфологическая картина ассоциирована с формой опухоли. Построенная на основании таких предикторов, как пол и форма, логистическая модель имела высокий процент корректных предсказаний – 87,6 %, а показатель AUC составил 0,794 ± 0,037 (95 % доверительный интервал 0,721–0,867; p <0,001) (см. рис. 2), что соответствует хорошему качеству прогностической модели. Процент корректных предсказаний злокачественности опухолей почек, полученный с помощью нашей логистической модели, превосходил таковой в большинстве (8 источников) подобных неинвазивных методов уточнения гистологического строения опухоли почки и уступил не более чем на 0,9–5,3 % лишь некоторым из них (4 источника), представленным другими исследователями (см. табл. 8).

Таким образом, результатом нашего исследования явилось то, что на основании анализа полученной 3D-формы образований почек можно судить об их злокачественности с высокой долей вероятности. Мы не исключаем, что при дальнейшем наборе данных большее количество представленных морфотопометрических предикторов могут показать более высокий уровень предсказаний злокачественности опухолей почек. Данное исследование, на наш взгляд, дает надежду на разработку нового алгоритма в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными опухолями почек, а также на предсказание степени злокачественности рака почки, основанной на анализе его морфотопометрических характеристик. Однако такой результат может быть получен, по нашему мнению, только после проведения более обширных исследований с привлечением современных компьютерных технологий, направленных на автоматическую обработку морфотопометрических характеристик с вероятностной классификацией.

Заключение

- Расположение образований в неудобном для биопсии месте (передняя поверхность, медиальный контур) более чем у половины пациентов (55,2 %) в нашем исследовании подтверждает необходимость поиска альтернативных игольной биопсии методов определения характера гистологического строения опухолей почек для выбора тактики лечения пациентов данной категории.
- Опухоли почки имеют вариабельный характер формы, достоверное дооперационное уточнение которого может быть установлено с помощью получения их 3D-изображения, основанного на постпроцессинговом анализе данных МСКТ с контрастированием.
- По результатам многофакторного анализа можно отметить ассоциированность злокачественного характера новообразования почки с полом (мужским), локализацией в среднем сегменте почки, размером опухоли, формой (шаровидной с конусовидным основанием), а отсутствие злокачественного образования по результатам гистологического исследования коррелирует с грибовидной формой новообразования.
- В однофакторных моделях в качестве статистически значимых предикторов показали себя только 2 фактора – пол и форма. При этом при исключении из анализа такого предиктора, как пол, существенных изменений в чувствительности и специфичности данной модели не происходило, что говорит о возможно большей значимости формы образований в определении их злокачественности.
- Полученная логистическая модель, основанная на анализе таких предикторов, как пол и форма образований почки, имеет высокий процент (87,6 %) корректных предсказаний их гистологического строения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hindman N., Ngo L., Genega E.M. et al. Angiomyolipoma with minimal fat: Can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? Radiology 2012;265(2):468–77. DOI: 10.1148/radiol.12112087
2. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. J Urol 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100
3. Wang H.K., Zhu Y., Yao X.D. et al. External validation of a nomogram using RENAL nephrometry score to predict high grade renal cell carcinoma. J Urol 2012;187(5):1555–60. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.099
4. Richard P.O., Jewett M.A.S., Bhatt J.R. et al. Renal Tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. Eur Urol 2015;68(6):1007–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.004
5. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. Eur Urol 2016;69(4):660–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.072
6. Shannon B.A., Cohen R.J., de Bruto H. et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol 2008;180:1257–61. DOI: 10.1016/j.juro.2008.06.030
7. Veltri A., Garetto I., Tosetti I. et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol 2011;21(2):393–401. DOI: 10.1007/s00330-010-1938-9
8. Abel E.J., Culp S.H., Matin S.F. et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: Comparison with nephrectomy assessment. J Urol 2010;184(5):1877–81. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.105
9. Leveridge M.J., Finelli A., Kachura J.R. et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol 2011;60(3):578–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.021
10. Breda A., Treat E.G., Haft-Candell L. et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in *ex-vivo* renal mass biopsy: a prospective, blinded study. BJU Int 2010;105(7):940–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08989.x
11. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib *versus* first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014;32(25):2765–72. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6911
12. Patel H.D., Johnson M.H., Pierorazio P.M. et al. Diagnostic accuracy and risks of biopsy in the diagnosis of a renal mass suspicious for localized renal cell carcinoma: systematic review of the literature. J Urol 2016;195(5):1340–7. DOI: 10.1016/j.juro.2015.11.029
13. Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol 2022;82(5):458–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
14. Canvasser N.E., Kay F.U., Xi Y. et al. Diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging to identify clear cell renal cell carcinoma in cT1a renal masses. J Urol 2017;198(4):780–6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.089
15. AUA 2019: multiparametric magnetic resonance imaging identifies clear cell renal cell carcinoma with greater accuracy in higher stage lesions. Available at: https://www.urotoday.com/conference-highlights/aua-2019-annual-meeting/aua-2019-renal-cancer/112438-aua-2019-multiparametric-magnetic-resonance-imaging-identifies-clear-cell-renal-cell-carcinoma-with-greater-accuracy-in-higher-stage-lesions.html (accessed 26 May 2020).
16. Kim J.H., Sun H.Y., Hwang J. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging of small renal masses in real practice: Sensitivity and specificity according to subjective radiologic interpretation. World J Surg Oncol 2016;14(1):260. DOI: 10.1186/s12957-016-1017-z
17. Kay F.U., Canvasser N.E., Xi Y. et al. Diagnostic performance and interreader agreement of a standardized MR imaging approach in the prediction of small renal mass histology. Radiology 2018;287(2):543–53. DOI: 10.1148/radiol.2018171557
18. Johnson B.A., Kim S., Steinberg R.L. et al. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. Urol Oncol 2019;37(12):941–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.07.023

19. Cornelis F., Tricaud E., Lasserre A.S. et al. Routinely performed multiparametric magnetic resonance imaging helps to differentiate common subtypes of renal tumours. Eur Radiol 2014;24(5):1068–80. DOI: 10.1007/s00330-014-3107-z
20. Hötker A.M., Mazaheri Y., Wibmer A. et al. Differentiation of clear cell renal cell carcinoma from other renal cortical tumors by use of a quantitative multiparametric MRI approach. AJR Am J Roentgenol 2017;208(3):W85–91. DOI: 10.2214/AJR.16.16652
21. Galmiche C., Bernhard J.C., Yacoub M. et al. Is multiparametric MRI useful for differentiating oncocytomas from chromophobe renal cell carcinomas? Am J Roentgenol 2017;208(2):343–50. DOI: 10.2214/AJR.16.16832
22. Park J.J., Kim C.K. Small (<4 cm) renal tumors with predominantly low signal intensity on T2-weighted images: differentiation of minimal-fat angiomyolipoma from renal cell carcinoma. Am J Roentgenol 2017;208(1):124–30. DOI: 10.2214/AJR.16.16102
23. Gao Y., Zhao H., Lu Y. et al. MicroRNAs as potential diagnostic biomarkers in renal cell carcinoma. Tumor Biol 2014;35(11):11041–50. DOI: 10.1007/s13277-014-2381-3
24. Ellinger J., Alam J., Rothenburg J. et al. The long non-coding RNA lnc-ZNF180-2 is a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. Am J Cancer Res 2015;5(9):2799–807.
25. Muselaers C.H.J., Boerman O.C., Oosterwijk E. et al. Indium-111-labeled girentuximab immunoSPECT as a diagnostic tool in clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2013;63(6):1101–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.02.022

Вклад авторов
Д.Н. Фиев, А.З. Винаров: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Е.С. Сирота, Е.В. Шпоть, М.М. Черненький, И.М. Черненький: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.В. Козлов: статистический анализ полученных данных;
А.В. Проскура: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.Б. Пузаков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
К.Р. Азильгареева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Х.М. Исмаилов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Д.В. Бутнару, А. Кутиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.
Authors' contributions
D.N. Fiev, A.Z. Vinarov: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
E.S. Sirota, E.V. Shpot, M.M. Chernenkiy, I.M. Chernenkiy: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
V.V. Kozlov: statistical analysis of the obtained data;
A.V. Proskura: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.B. Puzakov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
K.R. Azil'gareeva: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
Kh.M. Ismailov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
D.V. Butnaru, A. Kutikov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.Н. Фиев / D.N. Fiev: https://orcid.org/0000-0002-0401-8780
Е.С. Сирота / E.S. Sirota: https://orcid.org/0000-0001-6419-0155
В.В. Козлов / V.V. Kozlov: https://orcid.org/0000-0002-2389-3820
А.В. Проскура / A.V. Proskura: https://orcid.org/0000-0003-0441-4799
Е.В. Шпоть / E.V. Shpot: https://orcid.org/0000-0003-1121-9430
М.М. Черненький / M.M. Chernenkiy: https://orcid.org/0000-0002-4001-5317
И.М. Черненький / I.M. Chernenkiy: https://orcid.org/0000-0001-5968-9883
К.Б. Пузаков / K.B. Puzakov: https://orcid.org/0000-0001-9017-8205
К.Р. Азильгареева / K.R. Azil'gareeva: https://orcid.org/0000-0002-7096-7423
Х.М. Исмаилов / Kh.M. Ismailov: https://orcid.org/0000-0003-0548-190X
Д.В. Бутнару / D.V. Butnaru: https://orcid.org/0000-0003-2173-0566
А. Кутиков / A. Kutikov: https://orcid.org/0000-0003-1525-6247
А.З. Винаров / A.Z. Vinarov: https://orcid.org/0000-0001-9510-9487

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 локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
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).

Статья поступила: 18.02.2023. **Принята к публикации:** 30.05.2023.
Article submitted: 18.02.2023. **Accepted for publication:** 30.05.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-29-40

CC BY 4.0

Характеристики и методы лечения основных нежелательных явлений у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получающих терапию комбинацией ленватиниба с пембролизумабом на основании результатов исследования CLEAR*

R. Motzer[1], S. George[2], J.R. Merchan[3], T.E. Hutson[4], X. Song[5], R.F. Perini[5], R. Xie[6], U. Bapat[7], J. Puente[8]

[1]*Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;*
[2]*Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center; Буффало, штат Нью-Йорк, США;*
[3]*Department of Medicine, University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center; Майами, штат Флорида, США;*
[4]*Department of Medical Oncology, Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center; Даллас, штат Техас, США;*
[5]*Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Рауэй, штат Нью-Джерси, США;*
[6]*Biostatistics, Eisai Inc.; Натли, штат Нью-Джерси, США;*
[7]*Clinical Research, Eisai Inc.; Натли, штат Нью-Джерси, США;*
[8]*Department of Medical Oncology, Hospital Clinico Universitario San Carlos; Мадрид, Испания*

Контакты: Robert Motzer *motzerr@mskcc.org*

Введение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала значительное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком по сравнению с сунитинибом в исследовании CLEAR (Clinicaltrials.gov: NCT02811861).

Цель исследования – на основании данных исследования CLEAR охарактеризовать основные нежелательные явления (НЯ) (предпочтительные термины сгруппированы в соответствии с обзором регулирующего органа), ассоциированные с использованием комбинации ленватиниба с пембролизумабом, и привести стратегии их преодоления.

Материалы и методы. Проанализирована безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у 352 пациентов, включенных в исследование CLEAR. Наиболее важные НЯ были выбраны на основании частоты их встречаемости (≥30 %). Оценено время до появления НЯ и описаны подходы к их лечению.

Результаты. Наиболее частыми НЯ были повышенная утомляемость (63,1 %), диарея (61,9 %), скелетно-мышечные боли (58,0 %), гипотиреоз (56,8 %) и гипертония (56,3 %). НЯ ≥III степени тяжести, зафиксированные у ≥5 % пациентов, включали гипертонию (28,7 %), диарею (9,9 %), повышенную утомляемость (9,4 %), снижение массы тела (8,0 %) и протеинурию (7,7 %). Медиана времени до появления первых симптомов основных НЯ составила приблизительно 5 мес (около 20 нед) с момента начала лечения. Стратегии эффективного преодоления НЯ включали мониторинг исходных показателей, изменение дозы препарата и/или назначение сопутствующих медикаментозных препаратов.

Заключение. Профиль безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом соответствовал известному профилю каждого из 2 препаратов, применяемых в монорежиме. НЯ рассматривались как преодолимые с помощью таких подходов, как мониторинг, изменение доз и поддерживающая терапия. Активное и своевременное выявление НЯ и их лечение важны для безопасности пациента и продолжения лечения.

Идентификатор исследования на Clinicaltrials.gov: NCT02811861

Ключевые слова: нежелательное явление, ленватиниб, пембролизумаб, почечно-клеточный рак, лечение нежелательных явлений

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Motzer R., George S., Merchan J.R. et al. Characterization and management of adverse reactions from the CLEAR study in advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. Oncologist 2023. Доступно по: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269.

Для цитирования: Motzer R., George S., Merchan J.R. и др. Характеристики и методы лечения основных нежелательных явлений у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получающих комбинацию ленватиниба с пембролизумабом на основании результатов исследования CLEAR. Онкоурология 2023;19(2):29–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-29-40

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала свою эффективность в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, ранее не получавших терапию. У пациентов могут развиваться нежелательные явления, связанные с применением этой комбинации, включая повышенную утомляемость, диарею, скелетно-мышечные боли, гипотиреоз, гипертонию, стоматит, снижение аппетита, сыпь, тошноту, дисфонию, протеинурию и снижение массы тела. Крайне важно, чтобы команда клиницистов проводила мониторинг и оперативно выявляла нежелательные явления у пациентов, чтобы своевременно начать их лечение, используя модификации дозы и поддерживающую терапию. В настоящей статье подробно описаны характеристики распространенных нежелательных явлений у пациентов, получающих комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, а также даны рекомендации по их выявлению и эффективному лечению.

Введение

Комбинация ленватиниба (многоцелевой ингибитор тирозинкиназы (ИТК)) с пембролизумабом (моноклональное антитело против рецептора программируемой клеточной смерти 1 (анти-PD-1) и ингибитор иммунных контрольных точек (ИКТ)) значительно улучшила эффективность лечения по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в исследовании CLEAR (идентификатор исследования на Clinicaltrials.gov: NCT02811861) [1]. Так, по оценке независимого комитета, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом (23,9 мес), чем в группе сунитиниба (9,2 мес; отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; p <0,001); общая выживаемость также была значительно выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; p = 0,005). Частота объективного ответа, по оценке независимого комитета, была выше в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом (71,0 %), чем в группе сунитиниба (36,1 %; ОР 1,97; 95 % ДИ 1,69–2,29) [1].

На основании результатов исследования CLEAR комбинация ленватиниба с пембролизумабом в 2021 г. была одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения взрослых пациентов с распространенным ПКР в качестве терапии 1-й линии [2, 3].

Спектр нежелательных явлений (НЯ), характерных для комбинации ленватиниба с пембролизумабом, был в целом признан преодолимым и соответствовал профилям безопасности этих 2 препаратов, применяемых в монорежиме [1, 2, 4].

Данный post hoc анализ предлагает подробную характеристику НЯ, которые наблюдались у пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом в исследовании CLEAR. Согласно FDA, НЯ были сгруппированы с точки зрения побочных эффектов, обоснованно связанных с применением исследуемых препаратов [5].

Существуют следующие факторы, используемые при определении связи НЯ с применением лекарственного средства: частота возникновения, сравнение частоты НЯ в группе препарата и плацебо, степень зависимости от дозы, степень, в которой НЯ согласуется с фармакологией лекарственного средства, время возникновения НЯ относительно времени воздействия препарата, наличие проблемного опыта и опыта преодоления, а также данные о наличии такого побочного действия у родственных препаратов того же класса. Важно отметить, что НЯ, о которых часто сообщается с использованием разных терминов, но представляющие собой одни и те же явления, группируются как единое НЯ, чтобы избежать размывания или исчезновения истинного эффекта [5]. Ассоциированные с применением ленватиниба и пембролизумаба НЯ из исследования CLEAR перечислены в инструкциях к данным препаратам [2, 4], а подробная информация об иммуноопосредованных НЯ (иоНЯ), связанных с пембролизумабом, приведены в инструкции к пембролизумабу и предыдущих публикациях [4, 6].

Для команды клиницистов крайне важно своевременно выявлять НЯ и корректировать их в целях безопасности пациентов, а также использовать корректировку дозы и другие вспомогательные меры преодоления НЯ для увеличения продолжительности терапии и связанных с этим преимуществ лечения.

Цель исследования – охарактеризовать основные НЯ, связанные с применением комбинации ленватиниба с пембролизумабом [2–4], у ранее не получавших лечение пациентов с распространенным ПКР в рамках исследования CLEAR. Также приведены оптимальные стратегии ведения пациентов с НЯ, получающих данную комбинацию.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования

Пациенты с распространенным ПКР были рандомизированы в группы, одна из которых получала ленватиниб в стартовой дозе 20 мг перорально 1 раз в день и пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед. Первичный отчет об исследовании, включая другие критерии включения, был опубликован ранее [1]. В рамках настоящего анализа мы фокусировались на характеристике и лечении НЯ у пациентов с распространенным ПКР, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата к дате закрытия базы данных 28 августа 2020 г. (медиана общей выживаемости 26,6 мес).

Нежелательные явления

Инструкция FDA по назначению ленватиниба и пембролизумаба [2, 4] объединяет различные термины для обозначения НЯ в группы терминов, называемые НЯ. НЯ специфичны в отношении показаний и комбинации препаратов. Согласно их нормативному определению, НЯ считаются ассоциированными с лечением, хотя окончательная причинно-следственная связь может быть не установлена [5]. В этом анализе ключевые НЯ были выбраны на основании частоты их встречаемости (у ≥30 % пациентов) [2], а предпочтительные термины, описывающие каждое основное НЯ, приведены в табл. 1. НЯ могли развиться во время использования ленватиниба и/или пембролизумаба или в течение определенного протоколом периода наблюдения 30 дней после приема пациентом последней дозы. НЯ регистрировались до конца периода наблюдения или до их разрешения, в зависимости от того, что наступило раньше. Классификация НЯ проводилась в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для НЯ версии 4.03 (дополнительная табл. S1*). Дополнительные методы для НЯ с поправкой на длительность приема включены в приложение*.

Результаты

Пациенты

Из 1069 пациентов, включенных в исследование CLEAR, в группу комбинации ленватиниба с пембролизумабом вошли 355 пациентов. В конечном итоге из них 352 пациента начали получать данную комбинацию препаратов [1]. Группы пациентов были сопоставимы по исходным демографическим характеристикам и показателям заболевания, о чем сообщалось ранее [1].

Основные нежелательные явления

Наиболее распространенными НЯ (зафиксированными у ≥30 % пациентов вне зависимости от степени тяжести) при приеме комбинации ленватиниба с пембролизумабом (без установления каузальности) были повышенная утомляемость (63,1 %), диарея (61,9 %), скелетно-мышечная боль (58,0 %), гипотиреоз (56,8 %), гипертония (56,3 %), стоматит (43,2 %), снижение аппетита (40,6 %), сыпь (37,2 %), тошнота (35,8 %), дисфония (29,8 %), протеинурия (29,8 %) и снижение массы тела (29,8 %) (табл. 2). Более подробная информация по основным НЯ представлена далее в соответствующих разделах. Информация по другим менее распространенным НЯ, которые потенциально могут возникнуть при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, может быть получена в инструкциях к этим препаратам [2, 4]. Клинически значимыми НЯ (<20 %), возникшими у пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, были инфаркт миокарда (3 %) и стенокардия (1 %) [2]. С учетом поправки на длительность приема (см. подробное описание в приложении*) самыми частыми из основных НЯ были диарея, скелетно-мышечная боль, утомляемость и гипертония (табл. 3). Медиана времени до первого появления основных НЯ и последующие модификации доз представлены на рис. 1. Медиана времени до возникновения НЯ III степени тяжести и выше при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом показана на рис. 2.

Общая тактика ведения пациентов с нежелательными явлениями

Раннее выявление НЯ и их своевременная коррекция чрезвычайно важны для пациентов, получающих комбинацию ленватиниба с пембролизумабом. Лечащие врачи должны уделять особое внимание изучению НЯ, возможных при приеме данной комбинации, а также обучать клиницистов, самих пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, до начала лечения. Снижение дозы и временная отмена препаратов являются главными способами преодоления НЯ, тем не менее, в первую очередь следует рассмотреть медикаментозную коррекцию при наличии такой возможности. В инструкции к ленватинибу в качестве основной меры по преодолению большинства НЯ III степени тяжести и персистирующих или непереносимых НЯ II степени рекомендована временная отмена препарата. При снижении степени тяжести до ≤I или исходного уровня доза ленватиниба может быть постепенно снижена до 14, 10 и 8 мг, по одному этапу снижения в день; большинство НЯ IV степени тяжести требуют полной отмены ленватиниба (рис. 3) [2]. В рамках исследования CLEAR было допустимо возобновление приема ленватиниба в сниженной дозе после уменьшения степени тяжести НЯ (если не указано иное) до переносимой II или ≤I (см. рис. 3).

*Дополнительные материалы доступны по: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269.

Таблица 1. *Предпочтительные термины для каждой группы нежелательных явлений [2]*

Нежелательное явление	Предпочтительные термины
Повышенная утомляемость	Усталость, астения, недомогание и вялость
Диарея	Диарея и гастроэнтерит
Скелетно-мышечная боль	Артралгия, артрит, боль в спине, боль в костях, боль в груди, скелетно-мышечная боль в груди, скелетно-мышечный дискомфорт, скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная скованность, миалгия, боль в шее, несердечная боль в груди, боль в конечностях и боль в челюсти
Гипотиреоз	Гипотиреоз, повышение уровня тиреотропного гормона в крови и вторичный гипотиреоз
Гипертония	Гипертоническая болезнь, повышенное артериальное давление, повышенное диастолическое давление, гипертония, гипертонический криз, гипертоническая ретинопатия и лабильное артериальное давление
Стоматит	Афтозный стоматит, болезненность десен, глоссит, глоссодиния, изъязвление полости рта, воспаление слизистой оболочки, дискомфорт в полости рта, образование пузырей на слизистой оболочке полости рта, боль в полости рта, боль в ротоглотке, воспаление глотки и стоматит
Снижение аппетита	Снижение аппетита и раннее насыщение
Снижение массы тела	Снижение массы тела
Сыпь	Генитальная сыпь, сыпь в месте инфузии, сыпь на половом члене, сыпь, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь и пустулезная сыпь
Тошнота	Тошнота
Дисфония	Дисфония
Протеинурия	Гемоглобинурия, нефротический синдром и протеинурия

Таблица 2. *Нежелательные явления, наблюдаемые у пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом с частотой ≥30 % (n = 352)*, %*

Нежелательное явление	Любая степень тяжести	Степень тяжести ≥III
Повышенная утомляемость	63,1	9,4
Диарея	61,9	9,9
Скелетно-мышечная боль	58,0	3,7
Гипотиреоз	56,8	1,4
Гипертония	56,3	28,7
Стоматит	43,2	2,0
Снижение аппетита	40,6	4,0
Сыпь	37,2	4,5
Тошнота	35,8	2,6
Дисфония	29,8	0
Протеинурия	29,8	7,7
Снижение массы тела	29,8	8,0

**В группу для оценки безопасности были включены все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу любого исследуемого препарата.*

Таблица 3. *Наиболее значимые нежелательные явления с учетом длительности лечения у пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом (n = 352)*

Показатель	Значение
Общая длительность*, пациенто-лет	524,9
Нежелательное явление, общее количество эпизодов** (общее количество эпизодов/общая длительность):	
диарея	567 (1,08)
скелетно-мышечная боль	480 (0,91)
повышенная утомляемость	370 (0,70)
гипертония	340 (0,65)
гипотиреоз	249 (0,47)
стоматит	241 (0,46)
снижение аппетита	220 (0,42)
тошнота	218 (0,42)
сыпь	199 (0,38)
протеинурия	197 (0,38)
дисфония	134 (0,26)
снижение массы тела	125 (0,24)

**Длительность воздействия препарата определялась как 1 день, добавленный к интервалу (в пересчете на годы) между датой приема первой дозы и более ранней датой приема последней дозы, + 30 дней или дата закрытия базы данных + 1 день. Общая длительность воздействия – это сумма времени воздействия препарата на всех пациентов в группе лечения (включая перерыв в приеме дозы).*
***Общее количество эпизодов: 1 эпизод определяли как период времени между началом и разрешением, а в случае отсутствия разрешения – концом отчетного периода.*

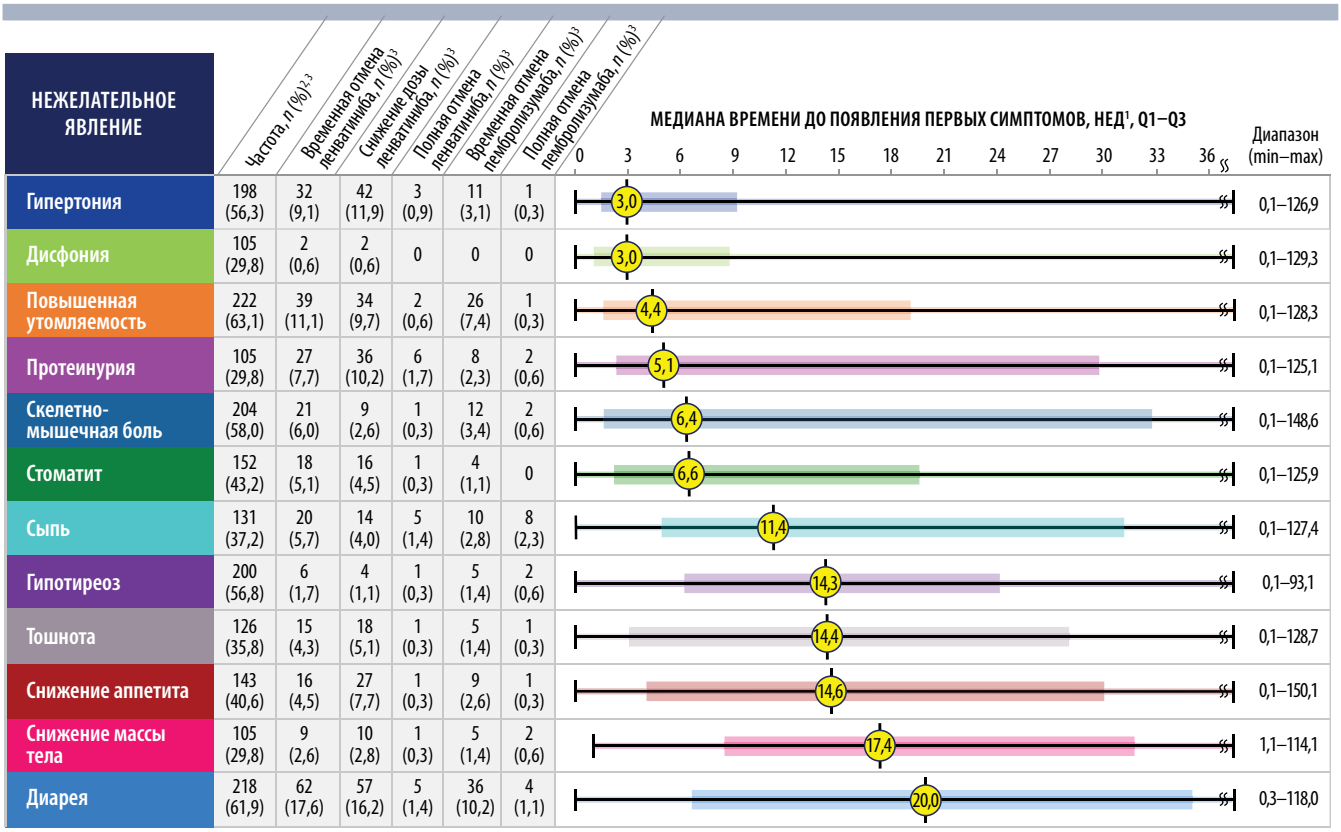


Рис. 1. *Медиана времени до возникновения основных нежелательных явлений (любой степени тяжести) и подбор дозы. [1]Медиана времени до возникновения нежелательного явления среди всех пациентов, у кого оно было зафиксировано. Цветные прямоугольники обозначают Q1–Q3, линии – диапазон. [2]Любая степень тяжести. [3]Проценты основаны на показателях безопасности в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом (n = 352). В группу для оценки безопасности были включены все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу любого исследуемого препарата. Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль*

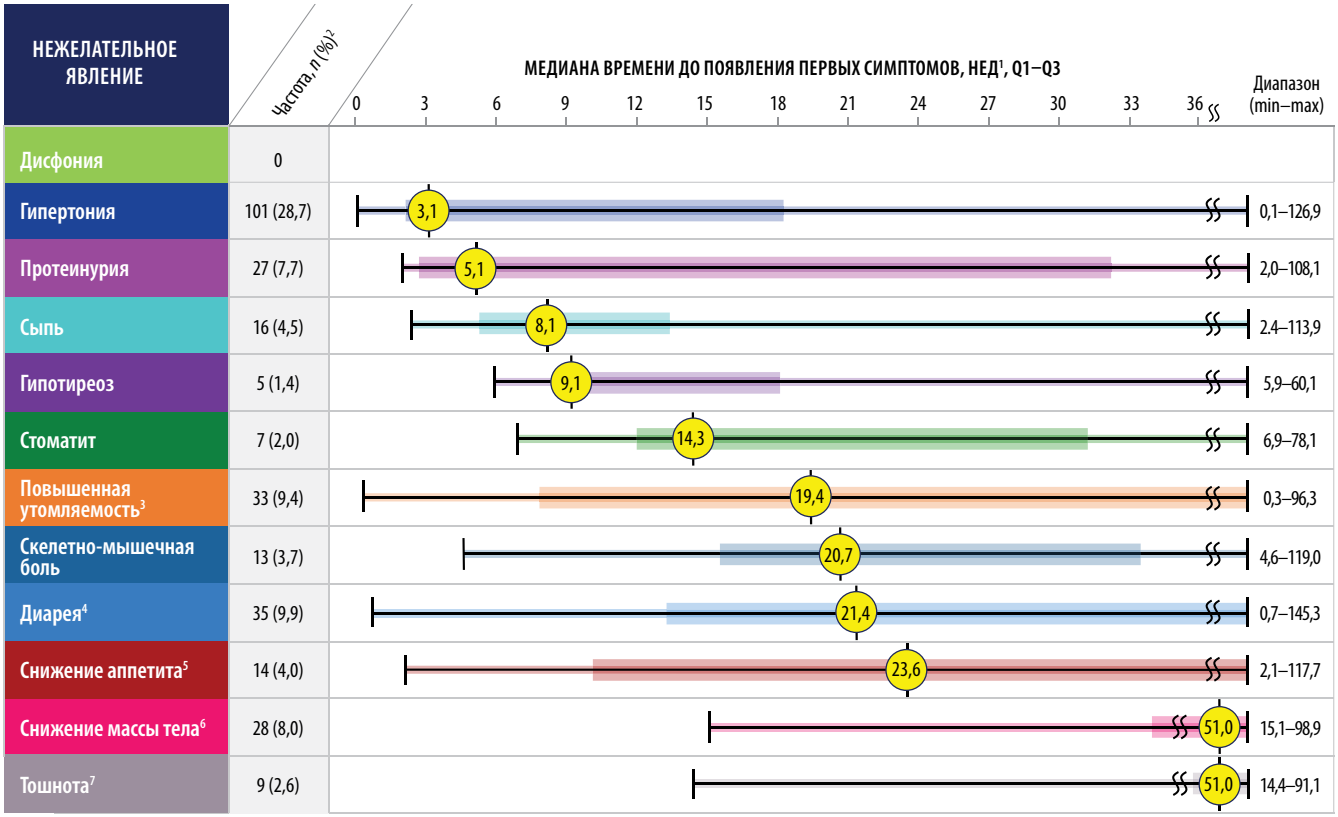


Рис. 2. *Медиана времени до возникновения основных нежелательных явлений (III степени тяжести и выше). [1]Медиана времени до возникновения нежелательного явления среди пациентов с III степенью тяжести и выше. Цветные прямоугольники обозначают Q1–Q3, линии – диапазон. [2]Любая степень тяжести. Проценты основаны на показателях безопасности в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом (n = 352). В группу для оценки безопасности были включены все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу любого исследуемого препарата. [3]Q1 = 7,86; Q3 = 42,29. [4]Q1 = 13,29; Q3 = 56,71. [5]Q1 = 10,14; Q3 = 69,14. [6]Q1 = 34,00; Q3 = 64,71. [7]Q1 = 42,57; Q3 = 74,00. Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль*

Инструкция по применению ленватиниба

Тяжесть	Изменения в дозе ленватиниба
• Стойкие или непереносимые НЯ **III степени** тяжести[1]	• Временно отменить до тех пор, пока степень тяжести НЯ не станет ≤I либо не достигнет исходного уровня, после чего назначить ленватиниб в сниженной дозе
• **IV степень** тяжести[1]	• Полная отмена ленватиниба

Уровни дозировок

Начальная доза ленватиниба		Первое снижение дозы до		Второе снижение дозы до		Третье снижение дозы до	
20 мг перорально, 1 раз в день	10 мг 10 мг 2 капсулы по 10 мг	**14 мг** перорально, 1 раз в день	10 мг 4 мг 1 капсула по 10 мг + 1 капсула по 4 мг	**10 мг** перорально, 1 раз в день	10 мг 1 капсула по 10 мг	**8 мг** перорально, 1 раз в день	4 мг 4 мг 2 капсулы по 4 мг

При назначении ленватиниба в комбинации с пембролизумабом для лечения распространенного почечно-клеточного рака:

- Отменить прием одного или обоих препаратов или уменьшить дозу ленватиниба по мере необходимости
- Дозу пембролизумаба снижать не рекомендуется
- Временно или полностью отменить пембролизумаб в соответствии с инструкцией к пембролизумабу [4]
- Обратитесь к полной инструкции к ленватинибу для получения дополнительной информации [2]

Рис. 3. *Рекомендации по лечению нежелательного явления (НЯ) в соответствии с инструкцией по применению ленватиниба Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). [1]Пожалуйста, обратите внимание, что в данных рекомендациях существуют исключения для НЯ III и IV степеней тяжести; некоторые НЯ III степени тяжести требуют полной отмены препарата, в то время как некоторые НЯ IV степени тяжести не требуют полной отмены. Согласно протоколу исследования CLEAR, прием ленватиниба следовало прекратить до тех пор, пока тяжесть НЯ не снижалась до переносимой II степени или ≤I степени. В исследовании CLEAR среди всех пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом (n = 352), у 106 (30,1 %) был 1 эпизод снижения дозы, у 82 (23,3 %) – 2 эпизода снижения дозы, у 42 (11,9 %) – 3 эпизода снижения дозы и у 19 (5,4 %) пациентов – 4 эпизода снижения дозы. Обратите внимание на подробные инструкции по применению ленватиниба в комбинации с пембролизумабом для лечения распространенного почечно-клеточного рака [2, 4]*

Снижение дозы пембролизумаба не рекомендуется [4]. Для преодоления непереносимых иоНЯ II степени тяжести и любых иоНЯ III степени требуется временная отмена пембролизумаба с последующим возобновлением приема после уменьшения тяжести НЯ до 0 или I степени и снижения дозы кортикостероидов. Прием пембролизумаба следует полностью прекратить при наличии угрожающих жизни иоНЯ IV степени тяжести, рецидивирующих тяжелых иоНЯ (III степени), требующих системного лечения иммуносупрессорами, а также если иоНЯ не проходят в течение 12 нед после приема последней дозы либо если дозы кортикостероидов не могут быть снижены до ≤10 мг преднизолона или эквивалента в сутки в течение 12 нед. Снижение дозы кортикостероидов можно начинать, когда тяжесть иоНЯ уменьшится до 0 или I степени, и проводить его не менее 4 нед. Пациентам с тяжелыми и угрожающими жизни иоНЯ назначают кортикостероиды сначала внутривенно, а затем перорально. Если не удается контролировать иоНЯ с помощью кортикостероидов, следует назначить другую иммуносупрессивную терапию [1, 4]. Более подробную информацию по лечению связанных с пембролизумабом НЯ можно найти в инструкции к препарату [4].

Конкретные рекомендации по лечению гипертонии, диареи, гипотиреоза и протеинурии из протокола исследования CLEAR описаны далее в соответствующих разделах. Снижение дозы также применялось в случае необходимости [1], что описано в приложении*.

Утомляемость

Медиана времени до первого появления симптомов повышенной утомляемости любой степени тяжести составила 4,4 нед, III степени – 19,4 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести утомляемости пациенты распределялись следующим образом: любая степень – 63,1 %, I степень – 29,5 %, II степень – 24,1 %, III степень – 9,4 % (см. табл. 2). Случаев утомляемости IV и V степеней тяжести не зафиксировано. Из-за повышенной утомляемости 11,1 % пациентов потребовалась временная отмена ленватиниба, у 7,4 % – временная отмена пембролизумаба. Снижение дозы ленватиниба вследствие утомляемости потребовалось 9,7 % пациентов, у 0,6 % он был полностью отменен. Полная отмена пембролизумаба по причине утомляемости зафиксирована у 0,3 % пациентов (см. рис. 1).

Диарея

Медиана времени до возникновения диареи любой степени тяжести составила 20,0 нед, III степени – 21,4 нед (см. рис. 1, 2). Распределение частоты диареи по степени тяжести было следующим: любая степень – 61,9 %, I степень – 23,9 %, II степень – 28,1 %, III степень – 9,9 % (см. табл. 2). Случаев диареи IV и V степеней тяжести не зафиксировано.

В соответствии с протоколом исследования CLEAR пациентам в начале лечения было рекомендовано противодиарейное средство, также они были проинструктированы о том, что необходимо начинать противодиарейное лечение при первых признаках диареи [1]. Больным рекомендовано пить большое количество жидкости [1]. Если пероральный прием достаточного количества жидкости невозможен, жидкость и электролиты следует заменить внутривенной инфузией в соответствии с протоколом исследования CLEAR [1]. Быстрое купирование диареи важно для продолжения лечения. Если диарея сохраняется, несмотря на медикаментозное лечение, то ленватиниб следует временно отменить и возобновить его прием в более низкой дозе после выздоровления или окончательно прекратить (в зависимости от тяжести) [2]. Диарея может быть вызвана приемом как ленватиниба, так и пембролизумаба. Поэтому, если отмена ленватиниба не приводит к клиническому улучшению, пациентов нужно наблюдать на предмет симптомов энтероколита (диареи, боли в животе, крови или слизи в стуле, с повышением температуры тела или без нее) и перфорации кишечника (признаки перитонита и кишечная непроходимость) согласно протоколу исследования [1]. Лечение пембролизумабом необходимо временно прекратить при диарее/колите II или III степени тяжести и окончательно отменить препарат, если тяжесть достигает IV степени [1, 4]. Для лечения диареи назначают кортикостероиды (начальная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг или эквивалент) с последующим уменьшением дозы. При отсутствии клинического эффекта допускается применение дополнительных иммуносупрессоров для лечения колита.

В исследовании CLEAR временная отмена ленватиниба и пембролизумаба вследствие диареи потребовалась у 17,6 и 10,2 % пациентов соответственно. У 16,2 % больных доза ленватиниба была снижена. Полная отмена ленватиниба зафиксирована у 1,4 % пациентов, пембролизумаба – у 1,1 % (см. рис. 1).

Скелетно-мышечная боль

Медиана времени до первых проявлений скелетно-мышечной боли любой тяжести составила 6,4 нед, III степени – 20,7 нед (см. рис. 1, 2). Случаев скелетно-мышечной боли IV и V степеней тяжести не зафиксировано. Распределение частоты случаев скелетно-мышечной боли по степени тяжести было следующим: любая степень – 58,0 %, I степень – 33,0 %, II степень – 21,3 %, III степень – 3,7 %. Временная отмена ленватиниба

*Дополнительные материалы доступны по: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269.

и пембролизумаба для преодоления данного НЯ проводилась у 6,0 и 3,4 % пациентов соответственно. Снижение дозы ленватиниба потребовалось 2,6 % пациентов. Ленватиниб был полностью отменен у 0,3 %, пембролизумаб – у 0,6 % больных.

Гипотиреоз

Медиана времени до первых проявлений гипотиреоза любой степени тяжести составила 14,3 нед, III степени – 9,1 нед (см. рис. 1, 2). В ходе исследования не зафиксировано случаев гипотиреоза IV и V степеней тяжести. Гипотиреоз любой степени тяжести отмечен в 56,8 % случаев, I степени – в 14,5 %, II степени – в 40,9 %, III степени – в 1,4 % (см. табл. 2).

Согласно рекомендациям по назначению ленватиниба, а также протоколу исследования CLEAR, функцию щитовидной железы следует контролировать до начала лечения и, по крайней мере, ежемесячно во время лечения [2]. Лечение гипотиреоза нужно проводить в соответствии с принятыми стандартами и инструкцией к ленватинибу [2]. В предыдущих исследованиях сообщалось о случаях гипотиреоза при применении как ленватиниба, так и пембролизумаба в монорежиме [2, 4]. Кроме этого, эндокринные нарушения были зафиксированы и у пациентов, получавших иммунотерапию [7], что требует от врачей настороженности в отношении связанных с эндокринной системой НЯ при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом.

В инструкции к пембролизумабу рекомендуется начинать заместительную гормональную терапию при гипотиреозе и воздерживаться от лечения эндокринопатий III или IV степени тяжести до тех пор, пока состояние пациентов не станет клинически стабильными или они окончательно не прекратят лечение, в зависимости от тяжести [4]. В исследовании CLEAR рекомендовано при гипотиреозе II–IV степеней тяжести назначать заместительные гормоны щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин) в соответствии со стандартом лечения и мониторингом симптомов заболеваний щитовидной железы [1], при этом пациенты продолжали получать пембролизумаб. Для коррекции гипотиреоза проводили минимальные модификации дозы ленватиниба (у 1,1 % больных). Временная отмена ленватиниба и пембролизумаба потребовалась 1,7 и 1,4 % пациентов, полная отмена – 0,3 и 0,6 % соответственно.

Гипертония

Медиана времени до возникновения гипертонии любой степени тяжести составила 3 нед, III степени и выше – 3,1 нед (см. рис. 1, 2). Распределение частоты случаев гипертонии по степени тяжести было следующим: любая степень – 56,3 %, I степень – 6,5 %, II степень – 21,0 %, III степень – 28,1 %, IV и V степени – по 0,3 % (см. табл. 2).

Одним из критериев включения в исследование CLEAR было артериальное давление (АД) ≤150/90 мм рт. ст. на момент начала лечения. При наличии у пациента гипертонии ему необходимо было получать антигипертензивную терапию как минимум 1 нед перед 1-м циклом/днем [1]. Артериальную гипертензию оценивали только на основании результатов измерений АД, но не по количеству антигипертензивных препаратов. Согласно протоколу, АД контролировали до начала лечения (скрининг и исходный уровень), а также на 1-й и 15-й дни циклов 1 и 2 [1]. Далее АД мониторировали в 1-й день каждого цикла лечения. У пациентов с систолическим АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическим АД ≥100 мм рт. ст. АД измеряли на 15-й день (или чаще по клиническим показаниям) до тех пор, пока систолическое АД не составит ≤150 мм рт. ст., а диастолическое АД – ≤95 мм рт. ст. в течение 2 последовательных циклов лечения.

Временная отмена ленватиниба и пембролизумаба для коррекции гипертонии применялась у 9,1 и 3,1 % пациентов соответственно, у 11,9 % больных проводилась коррекция дозы ленватиниба. Полная отмена ленватиниба потребовалась 0,9 %, пембролизумаба – 0,3 % пациентов (см. рис. 1).

Согласно инструкции к ленватинибу, АД необходимо контролировать еще до начала лечения, а также во время него. Прием ленватиниба следует прекратить пациентам с артериальной гипертензией III степени, несмотря на правильно подобранную антигипертензивную терапию. Лечение может быть возобновлено в сниженной дозе, когда тяжесть артериальной гипертензии уменьшится до II степени или менее [2]. Прием ленватиниба также следует временно прекратить, если у пациента есть непосредственный риск развития гипертонического криза или имеются серьезные факторы риска для тяжелых осложнений неконтролируемой гипертензии [1]. Препарат следует полностью отменить, если артериальная гипертензия достигает IV степени тяжести [2]. Более подробная информация о лечении артериальной гипертензии приведена в дополнительных материалах к статье*.

Стоматит

Медиана времени до возникновения стоматита любой степени тяжести составила 6,6 нед, III степени – 14,3 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести случаи стоматита распределялись следующим образом: любая степень – 43,2 %, I степень – 27,0 %, II степень – 14,2 %, III степень – 2,0 % (см. табл. 2). Стоматита

*Дополнительные материалы доступны по: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269.

IV и V степеней тяжести не зафиксировано. У 5,1 % пациентов временно отменяли ленватиниб, у 1,1 % – пембролизумаб. Снижение дозы ленватиниба было применено в 4,5 % случаев, в 0,3 % он был полностью отменен. Отмены пембролизумаба из-за стоматита не проводилось (см. рис. 1).

Снижение аппетита и снижение массы тела

Медиана времени до возникновения у пациентов сниженного аппетита и снижения массы тела любой степени тяжести составила 14,6 нед (≥III степени – 23,6 нед) и 17,4 нед (≥III степени – 51,0 нед) соответственно (см. рис. 1, 2). По степени тяжести распределение случаев снижения аппетита/снижения массы тела было следующим: любая степень – 40,6/29,8 %, I степень – 20,5/7,7 %, II степень – 16,2/14,2 %, III степень – 4,0/8,0 % (см. рис. 1). Для преодоления снижения аппетита/снижения массы тела у 4,5/2,6 % пациентов временно отменяли ленватиниб, у 2,6/1,4 % – пембролизумаб, у 7,7/2,8 % снижали дозу ленватиниба. У 0,3/0,3 % пациентов полностью отменяли ленватиниб, у 0,3/0,6 % – пембролизумаб (см. рис. 1).

Сыпь

Медиана времени до возникновения сыпи любой степени тяжести составила 11,4 нед, III степени – 8,1 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести частота сыпи распределялась следующим образом: любая степень – 37,2 %, I степень – 22,4 %, II степень – 10,2 %, III степень – 4,5 % (см. табл. 2). Сыпи IV и V степеней тяжести не наблюдалось. Сыпь была причиной временной отмены ленватиниба и пембролизумаба у 5,7 и 2,8 % пациентов соответственно. В 4,0 % случаев потребовалось снижение дозы ленватиниба, а в 1,4 % – его полная отмена. У 2,3 % больных был полностью отменен пембролизумаб (см. рис. 1).

Тошнота

Медиана времени до возникновения тошноты любой степени тяжести составила 14,4 нед, III степени – 62,0 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести случаи тошноты распределялись следующим образом: любая степень – 35,8 %, I степень – 18,2 %, II степень – 15,1 %, III степень – 2,6 % (см. табл. 2). Тошноты IV и V степеней тяжести не зафиксировано. Для преодоления тошноты пациентам требовалось медикаментозное вмешательство еще до снижения доз [1]. Временная отмена ленватиниба и пембролизумаба потребовалась 4,3 и 1,4 % пациентов соответственно. У 5,1 % больных доза ленватиниба была снижена вследствие тошноты. По 0,3 % пациентов полностью прекратили прием ленватиниба и пембролизумаба (см. рис. 1).

Дисфония

Медиана времени до возникновения дисфонии любой степени тяжести составила 3,0 нед (см. рис. 1). Распределение случаев дисфонии по степени тяжести было следующим: любая степень – 29,8 %, I степень – 26,1 %, II степень – 3,7 % (см. табл. 2). Дисфонии III–V степеней тяжести не зафиксировано. Временная отмена ленватиниба для коррекции дисфонии потребовалась в 0,6 % случаев, снижение его дозы – в 0,6 %. Полной отмены как ленватиниба, так и пембролизумаба, а также временной отмены пембролизумаба не проводили (см. рис. 1).

Протеинурия

Медиана времени до возникновения протеинурии любой степени тяжести, а также III степени тяжести составила 5,1 нед (см. рис. 1, 2). Распределение случаев протеинурии по степени тяжести было следующим: любая степень – 29,8 %, I степень – 6,0 %, II степень – 16,2 %, III степень – 7,7 % (см. табл. 2). Случаев протеинурии IV и V степеней тяжести не зафиксировано.

Рекомендуется контролировать протеинурию еще до начала лечения, а также мониторировать ее в ходе лечения [2]. В исследовании CLEAR анализ мочи с помощью тест-полосок у пациентов с протеинурией ≥II степени тяжести проводился на 15-й день (или чаще по клиническим показаниям) до тех пор, пока тяжесть не снижалась до I степени или менее в течение 2 последовательных циклов лечения. Прием ленватиниба следует прекратить при протеинурии ≥II степени в течение 24 ч и возобновить в более низкой дозе, когда тяжесть протеинурии уменьшится до ≤II степени в течение 24 ч [2]. Лечение нужно отменить при возникновении нефротического синдрома [2]. Более подробное описание стратегии мониторинга и лечения протеинурии приведено в приложении*.

Из-за протеинурии ленватиниб был временно отменен у 7,7 %, пембролизумаб – у 2,3 % пациентов. Снижение дозы ленватиниба было применено в 10,2 % случаев. Полная отмена ленватиниба и пембролизумаба потребовалась 1,7 и 0,6 % пациентов соответственно (см. рис. 1).

Сопутствующее лечение

В исследовании CLEAR большинство пациентов получали по крайней мере 1 дополнительный препарат, хотя точные причины приема других лекарств не анализировались (дополнительная табл. 2*). Подробная информация о назначении высоких доз кортикостероидов приведена в приложении*.

*Дополнительные материалы доступны по: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269.

Обсуждение

Результаты недавних клинических испытаний указывают на важность комбинированной терапии (ИТК + ИКТ, ИКТ + ИКТ), поскольку она показала значительное улучшение эффективности у пациентов с ПКР. Данные схемы лечения связаны с различными профилями безопасности [1, 2, 4, 8–15]. С применением комбинации ИКТ + ИКТ связаны иоНЯ, которые включают желудочно-кишечные, эндокринные, дерматологические и легочные НЯ [8, 9]. Известно, что использование ИТК у пациентов с метастатическим ПКР связано с определенными НЯ (например, утомляемостью, астенией, диареей, тошнотой, анорексией, сыпью, ладонно-подошвенным синдромом, гипертонией) [16]. Лечение комбинациями ИТК + ИКТ также может быть связано с более высоким риском диареи и снижением аппетита [17].

Для того чтобы обеспечить безопасность пациентов, медицинские работники должны ознакомиться с методами лечения спектра потенциальных НЯ, ассоциированных с каждой из схем терапии. Кроме этого, для ленватиниба в нескольких исследованиях продемонстрировано, что оптимальной стратегией дозирования по всем показаниям является начало лечения в рекомендуемых дозах, а лишь потом прерывание или снижение дозы, по мере необходимости. Это обеспечивает оптимальное преодоление НЯ при одновременном продолжении лечения [18–22]. Для того чтобы эта стратегия была успешной, крайне важно активное участие многопрофильной команды клиницистов в целях достижения раннего и оперативного выявления НЯ и ведения пациентов с НЯ. В частности, рекомендуется проводить мониторинг АД, уровня белка в моче, а также функции щитовидной железы и печени до начала лечения ленватинибом [2]. В процессе лечения ленватинибом также необходимо осуществлять регулярный мониторинг АД, протеинурии, уровней электролитов, кальция в крови, а также функции щитовидной железы и печени [2]. Для преодоления большинства основных НЯ рекомендована отмена ленватиниба при наличии стойких или непереносимых НЯ II степени тяжести и всех НЯ III степени тяжести [2]. При снижении степени тяжести до ≤I или исходного уровня (или до переносимой II степени тяжести в соответствии с протоколом исследования CLEAR) лечение ленватинибом может быть возобновлено в более низкой дозе. НЯ IV степени тяжести в большинстве случаев требуют полной отмены ленватиниба, прием пембролизумаба также следует прекратить при иоНЯ IV степени тяжести [2, 4]. Перед снижением дозы ленватиниба (например, при тошноте, гипертонии, диарее, гипотиреозе) рекомендуется сначала использовать медикаментозную терапию НЯ, когда это возможно и применимо. Временную отмену ленватиниба и/или пембролизумаба или снижение дозы ленватиниба нужно проводить согласно инструкции к соответствующему препарату. Меры по дозированию, включая временную отмену ленватиниба и пембролизумаба и снижение дозы ленватиниба, являются важными компонентами лечения НЯ. В исследовании CLEAR применялись оправданные модификации дозы ленватиниба для лечения НЯ [1].

Некоторые НЯ (например, гипотиреоз, диарея) при первом появлении могут быть вызваны приемом как ленватиниба, так и пембролизумаба. Поскольку стратегии лечения различаются, важно определить какой именно препарат вызвал токсическую реакцию и оценить возможность альтернативной этиологии. Сроки первого появления и разрешения НЯ могут быть вполне информативными, если учитывать, что ленватиниб имеет более короткий период полувыведения (28 ч) и вводится ежедневно [2]. Временная отмена ленватиниба может рассматриваться как первая опция коррекции НЯ для определения возможности достижения клинического результата. В случае отсутствия клинического улучшения следует оценить вероятность иоНЯ. Согласно инструкции к пембролизумабу, известные иоНЯ включают пневмонит, колит, гепатит, эндокринопатии, нефрит с нарушением функции почек, дерматологические заболевания и отторжение трансплантата солидных органов [4]. Если описанные в настоящей статье НЯ считаются связанными с пембролизумабом, а также в случае известных иоНЯ, врачу следует обратиться к инструкции к пембролизумабу для определения соответствующих стратегий лечения. При колите такие препараты, как инфликсимаб или ведолизумаб, могут быть использованы в дополнение или вместо кортикостероидов в зависимости от рекомендаций каждой клиники. В некоторых случаях тяжелые НЯ могут потребовать временной отмены как исследуемых препаратов, так и начала приема сопутствующих препаратов.

Текущий анализ данных исследования CLEAR продемонстрировал, что спектр НЯ у пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, соответствовал таковому каждого из 2 препаратов, применяемых в монорежиме. Медиана времени до первого появления основных НЯ не превышала 5 мес (примерно 20 нед) с момента начала лечения. Тем не менее клиницисты должны проявлять бдительность при мониторинге НЯ на протяжении всего лечения.

Заключение

Тщательное наблюдение за пациентами, получающими комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, имеет решающее значение, поскольку НЯ могут развиться в любое время, но могут быть купированы с помощью дополнительной медикаментозной терапии, если их своевременно диагностировать. Команда клиницистов, ведущая пациента с ПКР, получающего

комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, играет решающую роль в выявлении и лечении НЯ. Своевременное лечение НЯ потенциально может сократить время прерывания лечения и/или снижения дозы ленватиниба и позволить пациентам продолжать получать терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Lenvima® (lenvatinib) [prescribing information]. Nutley, NJ, USA: Eisai Inc., 2021.
3. Kisplyx 4 mg and 10 mg hard capsules [summary of product characteristics]. Frankfurt am Main, Germany: Eisai GmbH, 2021.
4. Keytruda® (pembrolizumab) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2022.
5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: adverse reactions section of labeling for human prescription drug and biological products – content and format 2006. Accessed June 1, 2022. Available at: https://www.fda.gov/media/72139/download.
6. Sher A.F., Golshani G.M., Wu S. Fatal adverse events associated with pembrolizumab in cancer patients: a meta-analysis. Cancer Invest 2020;38(2):130–8. DOI: 10.1080/07357907.2020.1721521
7. Hattersley R., Nana M., Lansdown A.J. Endocrine complications of immunotherapies: a review. Clin Med (Lond) 2021;21(2):e212–22. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0827
8. Opdivo® (nivolumab) [prescribing information]. Princeton, NJ, USA: Bristol Myers Squibb Company, 2022.
9. Yervoy® (ipilimumab) [prescribing information]. Princeton, NJ, USA: Bristol Myers Squibb Company, 2022.
10. Inlyta® (axitinib) [prescribing information]. New York, NY, USA: Pfizer Labs, 2020.
11. Bavencio® (avelumab) [prescribing information]. Rockland, MA, USA: EMD Serono, Inc., 2022.
12. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/nejmoa1816714
13. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/nejmoa2026982
14. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
15. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/nejmoa1816047
16. Bianchi L., Rossi L., Tomao F. et al. Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. Endocr Relat Cancer 2013;20(5):R233–45. DOI: 10.1530/erc-13-0201
17. Rizzo A., Mollica V., Santoni M. et al. Risk of selected gastrointestinal toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients treated with immuno-TKI combinations: a meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021;15(10):1225–32. DOI: 10.1080/17474124.2021.1948328
18. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib *versus* placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/nejmoa1406470
19. Kudo M., Finn R.S., Qin S. et al. Lenvatinib *versus* sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391(10126):1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
20. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/nejmoa2108330
21. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00290-9
22. Motzer R.J., Taylor M.H., Evans T.R.J. et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 2022;22(4):383–400. DOI: 10.1080/14737140.2022.2039123

Благодарность
Мы хотели бы отметить вклад и усилия Jodi McKenzie, Kalgi Mody и Chinyere Okpara, сотрудников Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США). Помощь в написании статьи была оказана Swati Khare, доктором философии из Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США). Ранее материалы были частично представлены в виде стендового доклада на Международном симпозиуме по раку почки (IKCS) 5–6 ноября 2021 г. (Остин, Техас, США).

Вклад авторов
R. Motzer, R.F. Perini, R. Xie, U. Bapat: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования или данных пациентов, сбор и/или агрегирование данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
S. George, J.R. Merchan, T.E. Hutson, X. Song, J. Puente: предоставление материалов исследования или данных пациентов, сбор и/или агрегирование данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Конфликт интересов
R. Motzer: финансирование исследований от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck, Pfizer и Aveo Pharmaceuticals; консультант AstraZeneca, Aveo Pharmaceuticals, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer и Takeda.
S. George: финансирование исследований от Pfizer, Merck, Agensys, Novartis, Bristol Myers Squibb, Bayer, Eisai, Seattle Genetics/Astellas, Calithera Biosciences, Corvus Pharmaceuticals, Surface Oncology, Exelixis, Aravive, Aveo и Gilead Sciences; консультант Bristol Myers Squibb, Bayer, Pfizer, Exelixis, Corvus Pharmaceuticals, Sanofi, EMD Serono, Seattle Genetics/Astellas, Eisai, Merck, Aveo и QED Therapeutics.
J.R. Merchan: финансирование исследований от Corvus Pharmaceuticals, Eisai, Genentech/Roche, Lilly, Merck, Novartis, Peloton Therapeutics, Pfizer, Replimune, Seattle Genetics/Astellas, Sillajen, Tizona Therapeutics, Tocagen, Vyriad; консультант или советник Exelixis.
T.E. Hutson: финансирование исследований от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Pfizer; консультант или советник Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer; получение гонораров от Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer; спикер Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Pfizer.
X. Song: сотрудник Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компании Merck & Co., Inc. (Рауэй, Нью-Джерси, США).
R.F. Perini: сотрудник Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компании Merck & Co., Inc. (Рауэй, Нью-Джерси, США).
R. Xie: сотрудник Eisai Inc.
U. Bapat: бывший сотрудник Eisai Inc.
J. Puente: финансирование исследований от Astellas Pharma, Pfizer; консультант или советник Pfizer, Astellas Pharma, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Bayer, Roche, Bristol Myers Squibb, Clovis Oncology, Ipsen, Eisai, Sanofi; получение гонораров от Pfizer, Bristol Myers Squibb, Ipsen, AstraZeneca, Roche, MSD Oncology, Janssen-Cilag, Astellas Pharma, EUSA Pharma, Eisai, Pierre Fabre, Sanofi, Bayer; покрытие проезда/проживания/расходов от Pfizer, Roche, Janssen-Cilag, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology.

Финансирование
Данное исследование финансировалось Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компанией Merck & Co., Inc. (Рауэй, Нью-Джерси, США). Авторы имели полный доступ к данным и участвовали в окончательном утверждении и решении о представлении рукописи для публикации.

Доступность данных
В настоящее время данные недоступны для совместного использования, поскольку они являются коммерчески конфиденциальными. Тем не менее Eisai Inc. рассмотрит письменные запросы о предоставлении данных в индивидуальном порядке. R. Motzer (первый автор и контактное лицо) подтверждает, что у него был полный доступ ко всем данным исследования, и берет на себя ответственность за целостность данных и точность их анализа.

Дополнительные материалы
Дополнительные материалы доступны на сайте журнала Oncologist по: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269.

Статья поступила: 07.05.2023. **Принята к публикации:** 26.06.2023.
Article submitted: 07.05.2023. **Accepted for publication:** 26.06.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46

CC BY 4.0

Первый опыт применения опухолевых органоидов предстательной железы как модели для персонифицированного подбора препаратов

С.В. Никулин[1, 2], Б.Я. Алексеев[1, 3], А.А. Полозников[1, 2], А.И. Осипьянц[1, 4]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20;
[3]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 3

Контакты: Сергей Вячеславович Никулин *snikulin@hse.ru*

Введение. Перспективным экспериментальным подходом к персонифицированному выбору схем лечения является исследование чувствительности опухолевых клеток к лекарственным препаратам на *in vitro* моделях опухолевых органоидов.
Цель исследования – получение культуры опухолевых органоидов предстательной железы и оценка эффективности на данной культуре химиотерапевтического препарата доцетаксел, применяемого для лечения рака предстательной железы.
Материалы и методы. Исходную ткань диссоциировали с помощью гомогенизатора gentleMACS Octo. Далее клетки культивировали в матриксе Matrigel с добавлением бессывороточной полной питательной среды. Для проведения гистологического анализа органоиды фиксировали в 10 % растворе формалина с последующей окраской гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. Оценку жизнеспособности клеток проводили с помощью MTS-теста.
Результаты. В работе удалось успешно получить культуру опухолевых клеток рака предстательной железы. Гистологический анализ подтвердил, что полученные органоиды состоят из опухолевых эпителиальных клеток. Результат цитотоксического теста показал, что в рассматриваемом случае доцетаксел (82,9 %; $p = 0,32$) статистически значимо не снижал жизнеспособность опухолевых клеток рака предстательной железы по сравнению с контролем.
Заключение. Применение опухолевых органоидов предстательной железы для выбора оптимальной схемы лечения является перспективной экспериментальной технологией, однако для ее внедрения в практику необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, опухолевые органоиды, персонифицированная терапия

Для цитирования: Никулин С.В., Алексеев Б.Я., Полозников А.А., Осипьянц А.И. Первый опыт применения опухолевых органоидов предстательной железы как модели для персонифицированного подбора препаратов. Онкоурология 2023;19(2):41–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46

The first experience of using prostate cancer organoids as a model for personalized selection of drugs

S.V. Nikulin[1, 2], B.Ya. Alekseev[1, 3], A.A. Poloznikov[1, 2], A.I. Osipyants[1, 4]

[1]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[2]National Research University "Higher School of Economics"; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;
[3]Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;
[4]Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Nikulin *snikulin@hse.ru*

Background. A promising experimental approach to the personalized selection of treatment regimens is the study of the sensitivity of tumor cells to drugs *in vitro* on tumor organoids.
Aim. To generate a culture of prostate tumor organoids and to assess the effectiveness of the chemotherapeutic drug docetaxel used to treat prostate cancer on this culture.
Materials and methods. The initial tissue was dissociated using gentleMACS Octo homogenizer. Next, the cells were cultured in matrix Matrigel with addition of a serum-free complete nutrient medium. For histological analysis, organoids were fixed in a 10 % formalin solution, followed by staining with hematoxylin and eosin according to the standard protocol. Cell viability was assessed using MTS assay.
Results. In this work, we generated a new culture of prostate cancer cells. The histological analysis confirmed that the resulting organoids consist of tumor epithelial cells. As a result of the cytotoxic test, it was shown that in this case docetaxel (82.9 %; $p = 0.32$) didn't reduce statistically significantly the viability of prostate cancer cells compared to the control.
Conclusion. The use of tumor organoids of prostate cancer for selection of an optimal treatment regimen is a promising experimental technology, however, further research is necessary for its introduction into practice.

Keywords: prostate cancer, tumor organoids, personalized therapy

For citation: Nikulin S.V., Alekseev B.Ya., Poloznikov A.A., Osipyants A.I. The first experience of using prostate cancer organoids as a model for personalized selection of drugs. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):41–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по заболеваемости и 5-м по смертности злокачественным новообразованием у мужчин в мире [1]. В России РПЖ также находится на 2-м месте по показателю заболеваемости мужского населения, при этом занимая 3-е место по уровню смертности [2]. Ежегодно в мире выявляют около 1,3 млн новых случаев заболевания РПЖ, из них на Россию приходится более 38 тыс. [1, 2].

Несмотря на появление новых вариантов лечения, метастатический РПЖ остается смертельным заболеванием с низкой выживаемостью с момента прогрессирования [3]. В настоящее время методы лечения метастатического РПЖ включают гормональную терапию, химиотерапию, иммунотерапию, радиотерапию и таргетную терапию [4]. На сегодняшний день выбор оптимальной терапии из имеющихся вариантов является актуальной задачей.

Персонифицированная терапия – важное направление современной онкологии, которое позволило в ряде случаев существенно повысить эффективность лечения онкологических больных [5]. Перспективным экспериментальным подходом к персонифицированному выбору схем лечения является исследование чувствительности опухолевых клеток к лекарственным препаратам на *in vitro* и *in vivo* моделях. В последние годы достаточно широкое распространение получили трехмерные органоподобные культуры клеток (органоиды), полученные из свежих опухолевых образцов [6]. Известно, что органоиды способны сохранять генетические и гистопатологические особенности исходной опухоли [7], а результаты тестирования противоопухолевых препаратов на органоидных культурах опухолевых клеток отражают ответ пациента на терапию [8].

Цель исследования – получение культуры опухолевых органоидов предстательной железы и оценка эффективности на данной культуре препарата доцетаксел, применяемого для лечения РПЖ.

Материалы и методы

Первичную органоидную культуру опухолевых клеток предстательной железы получали из опухолевой ткани. Исходные фрагменты ткани помещали в пробирки с раствором для хранения ткани MACS (Miltenyi Biotec, Германия) и хранили при температуре 4 °C. Далее ткань переносили в чашку Петри с помощью пинцета, отбирали полностью раствор для хранения ткани MACS и промывали раствором DPBS (ПанЭко, Россия). Затем излишки раствора DPBS отбирали и разрезали скальпелем ткань на небольшие фрагменты размером 1–2 мм.

В пробирку для гомогенизации ткани gentleMACS C Tubes (Miltenyi Biotec, Германия) добавляли коктейль ферментов, состоящий из 2,2 мл культуральной среды DMEM/F-12 (Gibco, США), 100 мкл раствора Enzyme H (Miltenyi Biotec, Германия), 50 мкл раствора Enzyme R (Miltenyi Biotec, Германия) и 12,5 мкл раствора Enzyme A (Miltenyi Biotec, Германия). Затем переносили туда фрагменты ткани, закрывали пробирку и помещали ее в гомогенизатор gentleMACS Octo (Miltenyi Biotec, Германия). Для диссоциации тканей использовали программу 37C_h_TDK_3. После окончания программы извлекали пробирку из гомогенизатора. Получившуюся клеточную суспензию центрифугировали с ускорением 300 *g* в течение 10 мин. Отбирали надосадочную

жидкость, промывали осадок раствором DPBS (ПанЭко, Россия). Повторно центрифугировали при аналогичных параметрах, отбирали надосадочную жидкость и ресуспендировали осадок в культуральной среде Advanced DMEM/F-12 (Gibco, США).

Пробирку с суспензией клеток помещали на лед и смешивали с внеклеточным матриксом Matrigel (Corning, США) в соотношении 1:5. Капли получившейся суспензии во внеклеточном матриксе объемом 40 мкл переносили в лунки культурального 24-луночного планшета. Затем помещали планшеты в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO_2) на 20 мин для отвердевания геля. После этого добавляли в каждую лунку 24-луночного планшета по 750 мкл полной питательной среды и помещали планшет в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO_2). Смену среды проводили каждые 48 ч. Динамику роста клеток оценивали визуально с помощью инвертированного микроскопа Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Успешно полученную на первом пассаже культуру опухолевых органоидов субкультивировали с помощью диссоциирующего раствора TrypLE Express (Gibco, США) в соотношении 1:3. Для проведения гистологического анализа органоиды фиксировали в 10 % растворе формалина с последующим обезвоживанием, заключением в парафин, приготовлением срезов толщиной 5 мкм и окрашиванием гематоксилином и эозином по стандартному протоколу.

Для культивирования клеток РПЖ использовали полную питательную среду, состоящую из базовой среды Advanced DMEM/F-12 (Gibco, США) с добавлением 1 % раствора антибиотика-антимикотика (Gibco, США), 1 % HEPES (Gibco, США), 1 % GlutaMAX (Gibco, США), 1 % B-27 (Gibco, США), 1,25 мМ N-ацетилцистеина (Sigma, США), 5 мМ никотинамида (Sigma, США), 25 нг/мл Wnt-3a (R&D Systems, США), 250 нг/мл R-Spondin-1 (PeproTech, США), 100 нг/мл Noggin (PeproTech, США), 20 нг/мл FGF2 (R&D Systems, США), 50 нг/мл EGF (Gibco, США), 20 нг/мл FGF10 (PeproTech, США), 100 нМ тестостерона (Sigma, США), 500 нМ A 83-01 (STEMCELL Technologies, Канада), 5 мкМ Y-27632 (STEMCELL Technologies, Канада), 500 нМ SB202190 (Tocris, США). За основу был взят ранее опубликованный состав среды для культивирования опухолевых органоидов предстательной железы [7].

Перед проведением цитотоксического теста органоиды культивировали в 24-луночном культуральном планшете в полной питательной среде 72 ч с момента предыдущего субкультивирования. Далее из лунок удаляли питательную среду и ресуспендировали гель с клетками в растворе DPBS (ПанЭко, Россия). Затем полученную суспензию центрифугировали с ускорением 300 *g* в течение 10 мин при температуре 4 °C. Отбирали надосадочную жидкость и добавляли к осадку внеклеточный матрикс Matrigel (Corning, США). После чего полученную суспензию в матриксе Matrigel (Corning, США) пипетировали.

Далее переносили по 10 мкл суспензии в лунки культурального 96-луночного планшета. Планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO_2) на 20 мин для отвердевания геля. Затем в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли по 100 мкл полной питательной среды и инкубировали планшет в клеточном инкубаторе (37 °C, 5 % CO_2) в течение 24 ч. Далее добавляли к клеткам тестируемый препарат в полной питательной среде и инкубировали планшет в клеточном инкубаторе (37 °C, 5 % CO_2) в течение 72 ч. Концентрация доцетаксела выбрана на основании клинических данных по фармакокинетике и была равна 5,47 мкМ [9]. Эксперимент проводили в 3 повторах. Затем для оценки жизнеспособности клеток использовали MTS-тест (Promega, США) согласно протоколу производителя.

Поглощение измеряли с помощью планшетного мультифункционального ридера SpectraMax iD3 (Molecular Devices, США). Фоновое поглощение измеряли в лунках без клеток. Жизнеспособность рассчитывали по формуле: $(A - O)/(A_0 - O) \times 100$ %, где A – поглощение в тестовых лунках; A_0 – поглощение в контрольных лунках; O – фоновое поглощение.

Для оценки статистической достоверности наблюдаемых различий использовали дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты

В данной работе удалось успешно получить культуру опухолевых клеток РПЖ. Непосредственно после посева в культуре наблюдались фрагменты ткани и единичные клетки (рис. 1, *а*). В полученной культуре на 1-м пассаже наблюдался рост органоидов на 9-й день культивирования (рис. 1, *б*). После субкультивирования уже через 7 дней в культуре наблюдался массивный рост органоидов преимущественно сферической формы (рис. 1, *в*). Проведенный гистологический анализ подтвердил, что полученные органоиды состоят из опухолевых эпителиальных клеток (рис. 2).

Далее на полученной культуре был проведен цитотоксический тест препарата доцетаксел в клинически релевантной концентрации. В результате было показано, что доцетаксел (82,9 %; $p = 0,32$) статистически значимо не снижает жизнеспособность опухолевых клеток РПЖ по сравнению с контролем (рис. 3). Таким образом, по данным проведенного тестирования препарат имеет недостаточную эффективность в рассматриваемом случае.

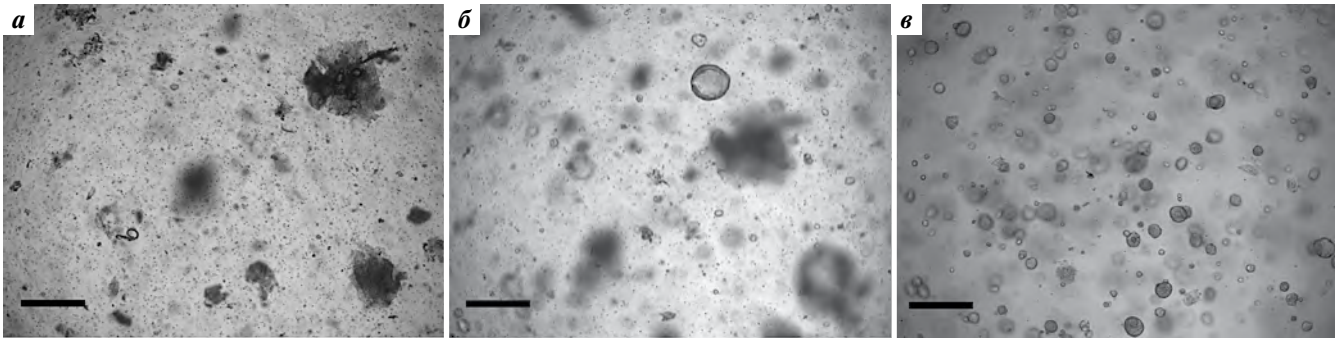


Рис. 1. *Прижизненные микрофотографии культуры органоидов рака предстательной железы в проходящем свете (масштаб 400 мкм): а – 1-й пассаж, 1-й день; б – 1-й пассаж, 9-й день; в – 2-й пассаж, 7-й день*
Fig. 1. *Transmitted light micrographs of living prostate cancer organoid culture (scale bar 400 μm): а – 1st passage, 1st day; б – 1st passage, 9th day; в – 2nd passage, 7th day*

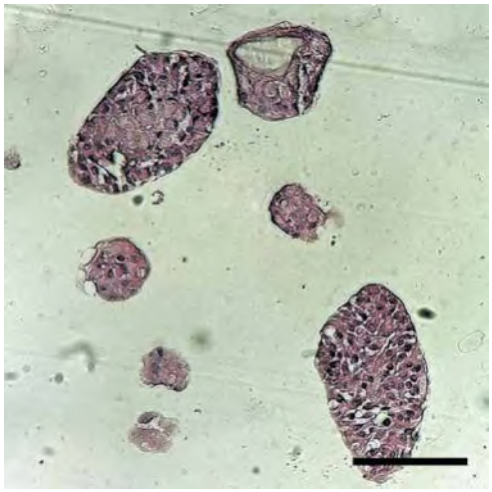


Рис. 2. *Микрофотография фиксированных органоидов рака предстательной железы (окраска гематоксилином и эозином; масштаб 100 мкм)*
Fig. 2. *Microphotograph of the fixed prostatic cancer organoids (hematoxylin and eosin staining; scale bar 100 μm)*

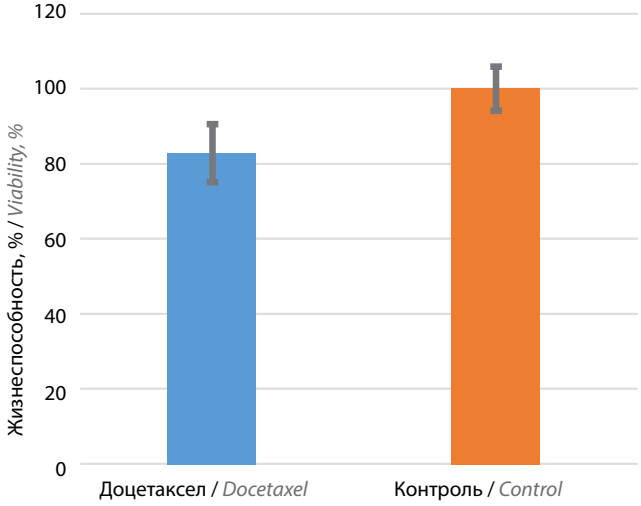


Рис. 3. *Жизнеспособность органоидов рака предстательной железы при различных вариантах лечения. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего*
Fig. 3. *Viability of prostatic cancer organoids for different treatment types. Error bars show standard error of the mean*

Обсуждение

Разработка технологии получения органоидов позволила существенно повысить эффективность создания культур опухолевых клеток из различных тканей. В частности, на сегодняшний день для рака толстой кишки она находится на уровне 90 % [10], а для рака молочной железы – 80 % [11]. Такое значительное повышение эффективности получения культур по сравнению с обычными двумерными клеточными линиями позволило применять эти модели не только для фундаментальных исследований и разработки лекарственных препаратов, но и для персонифицированной терапии [12].

Рак предстательной железы традиционно является одним из наиболее сложных для получения первичных культур. В первой опубликованной работе по получению опухолевых органоидов предстательной железы эффективность составила всего около 20 % [7]. В более поздних работах эффективность удалось повысить до уровня 60 % [13]. Наш собственный опыт также свидетельствует о том, что эффективность получения культур клеток РПЖ значительно ниже, чем рака толстой кишки и рака молочной железы. Такая низкая эффективность свидетельствует о необходимости оптимизации используемых на сегодняшний день протоколов культивирования.

Ранее мы уже проводили тесты различных противоопухолевых препаратов на полученных культурах органоидов рака толстой кишки и рака молочной железы [14, 15]. В данной работе разработанные ранее методы тестирования были успешно применены для опухолевых органоидов предстательной железы.

В результате было показано, что в рассматриваемом случае эффективность доцетаксела недостаточна. Стоит отметить, что данный метод также подходит для тестирования комбинированной терапии, актуальной для метастатического РПЖ.

Несмотря на новые возможности, которые предоставляют культуры органоидов РПЖ, их широкому распространению в клинической практике до сих пор препятствует несколько факторов. Во-первых, недостаточная эффективность получения культур из исходной ткани. Во-вторых, высокая стоимость питательной среды и внеклеточного матрикса для проведения культуральных работ. Однако результаты недавно проведенного исследования показали, что оптимизация условий культивирования может значительно повысить вероятность успешного получения культуры с одновременным снижением стоимости питательной среды, что в будущем поможет решить перечисленные выше проблемы [16]. Еще одним важным лимитирующим фактором для широкого применения органоидов РПЖ является малое количество доступных клинических исследований по сопоставлению ответа на терапию в клинической практике и результатов тестирования *in vitro*. Однако такие исследования на данный момент проводятся, и со временем их результаты будут доступны, что будет способствовать более широкому внедрению органоидов РПЖ [17].

Заключение

В настоящей работе была успешно получена культура органоидов РПЖ и проведена оценка эффективности препарата доцетаксел на данной культуре. В результате было показано, что в рассматриваемом случае доцетаксел значимо не снижал жизнеспособность опухолевых клеток. От момента забора материала до момента получения результатов прошло менее 1 мес, что делает данную технологию потенциально применимой в клинической практике. Однако для ее внедрения необходимо проведение дополнительных исследований по сопоставлению клинического ответа и ответа *in vitro*, а также по оптимизации условий культивирования, направленных на повышение вероятности успешного получения культуры и снижение затрат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
3. Sartor O., de Bono J.S. Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2018;378(7):645–57. DOI: 10.1056/NEJMra1701695
4. Nuhn P., De Bono J.S., Fizazi K. et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. Eur Urol 2019;75(1):88–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.028
5. Jackson S.E., Chester J.D. Personalised cancer medicine. Int J Cancer 2015;137(2):262–6. DOI: 10.1002/ijc.28940
6. Drost J., Clevers H. Organoids in cancer research. Nat Rev Cancer 2018;18(7):407–18. DOI: 10.1038/s41568-018-0007-6
7. Gao D., Vela I., Sboner A. et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. Cell 2014;159(1):176–87. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.016
8. Verduin M., Hoeben A., De Ruysscher D. et al. Patient-derived cancer organoids as predictors of treatment response. Front Oncol 2021;11:1–16. DOI: 10.3389/fonc.2021.641980
9. Liston D.R., Davis M. Clinically relevant concentrations of anticancer drugs: a guide for nonclinical studies. Clin Cancer Res 2017;23(14):3489–98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3083
10. Van de Wetering M., Francies H.E., Francis J.M. et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. Cell 2015;161(4):933–45. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.053
11. Sachs N., de Ligt J., Kopper O. et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. Cell 2018;172(1–2): 373–86.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.010
12. Weeber F., Ooft S.N., Dijkstra K.K. et al. Tumor organoids as a preclinical cancer model for drug discovery. Cell Chem Biol 2017;24(9):1092–100. DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.06.012
13. Servant R., Garioni M., Vlajnic T. et al. Prostate cancer patient-derived organoids: detailed outcome from a prospective cohort of 81 clinical specimens. J Pathol 2021;254(5):543–55. DOI: 10.1002/path.5698
14. Nikulin S.V., Alekseev B.Ya., Sergeeva N.S. et al. Breast cancer organoid model allowed to reveal potentially beneficial combinations of 3,3′-diindolylmethane and chemotherapy drugs. Biochimie 2020;179:217–27. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.007
15. Poloznikov A., Nikulin S., Bolotina L. et al. 9-ING-41, a Small Molecule Inhibitor of GSK-3β, Potentiates the Effects of Chemotherapy on Colorectal Cancer Cells. Front Pharmacol 2021;12:1–18. DOI: 10.3389/fphar.2021.777114
16. Cheaito K., Bahmad H., Hadadeh O. et al. Establishment and characterization of prostate organoids from treatment-naïve patients with prostate cancer. Oncol Lett 2021;23(1):6. DOI: 10.3892/ol.2021.13124
17. Pamarthy S., Sabaawy H.E. Patient derived organoids in prostate cancer: improving therapeutic efficacy in precision medicine. Mol Cancer 2021;20(1):125. DOI: 10.1186/s12943-021-01426-3

Вклад авторов
С.В. Никулин: разработка дизайна исследования, проведение экспериментов, написание текста статьи;
Б.Я. Алексеев, А.А. Полозников: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
А.И. Осипьянц: проведение экспериментов.
Authors' contributions
S.V. Nikulin: developing the research design, experiments, article writing;
B.Ya. Alekseev, A.A. Poloznikov: developing the research design, article editing;
A.I. Osipyants: experiments.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.В. Никулин / S.V. Nikulin: https://orcid.org/0000-0002-7900-5810
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
А.А. Полозников / A.A. Poloznikov: https://orcid.org/0000-0003-1816-8699
А.И. Осипьянц / A.I. Osipyants: https://orcid.org/0000-0001-6492-5457

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00397).
Funding. The study was performed with the support of Russian Science Foundation (Project No. 19-15-00397).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала 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 P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 09.11.2022. **Принята к публикации:** 14.04.2023.
Article submitted: 09.11.2022. **Accepted for publication:** 14.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-47-55

CC BY 4.0

Тканевая экспрессия аутофагиального маркера LC3B как потенциальный биомаркер рецидива рака предстательной железы после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (пилотное исследование)

Е.С. Воронина, Р.Н. Фомкин, А.Б. Бучарская, Т.В. Палатова, Г.Н. Маслякова, О.А. Фомкина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Роман Николаевич Фомкин *rnfomkin@mail.ru*

Введение. Роль маркеров аутофагии при рецидиве опухоли предстательной железы недостаточно исследована. Мы предположили, что активация аутофагии может являться одним из механизмов, с помощью которого клетки рака предстательной железы выживают после воздействия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU).
Цель исследования – сравнить тканевую экспрессию аутофагиального маркера LC3B в биоптатах предстательной железы до и после лечения локализованного рака предстательной железы методом HIFU-аблации.
Материалы и методы. Обследованы 45 пациентов с локализованным раком предстательной железы, подтвержденным морфологически: 1-я группа – 25 пациентов (средний возраст 65,6 ± 8,4 года) без признаков рецидива или прогрессирования заболевания; 2-я группа – 20 пациентов (средний возраст 67,5 ± 7,9 года) с доказанным при морфологическом исследовании рецидивом опухоли. Иммуногистохимическое исследование проводили стрептавидин-биотиновым методом. Во всех случаях использовали антитело Anti-LC3B antibody ab48394. Результаты реакции подсчитывали по системе Histochemical score (Hs).
Результаты. До лечения у всех пациентов 1-й группы зафиксирована умеренная цитоплазматическая экспрессия (Hs = 111 [111; 115]) антител к LC3B в клетках аденокарциномы предстательной железы, у 5 % – слабая цитоплазматическая экспрессия в клетках мышечно-соединительнотканной стромы (Hs = 47 [43; 50]), у 10 % – слабая положительная реакция LC3B в стенке сосудов (Hs = 28 [20; 35]). После лечения экспрессия LC3B в клетках аденокарциномы стала отрицательной, в цитоплазме клеток мышечно-соединительнотканной стромы – слабой (Hs = 75 [67,5; 80,0]), в эндотелии сосудистой стенки – еще слабее (Hs = 55 [45,5; 60,0]) (p <0,001).
До лечения во 2-й группе у 89 % пациентов выявлена умеренная экспрессия LC3B в опухолевой ткани (Hs = 151,5 [137,5; 160,0]), у 12 % – слабая экспрессия в клетках мышечно-соединительнотканной стромы (Hs = 44 [35; 51,5]), у 5 % – слабая экспрессия в стенке сосудов (Hs = 30 [25; 35]). После лечения экспрессия LC3B в клетках аденокарциномы стала выраженной (Hs = 260 [250; 285]), в клетках мышечно-соединительнотканной стромы – умеренной (Hs = 118 [100; 130]), в сосудистой стенке – слабой (Hs = 45 [30; 55]) (p <0,001). Зафиксирована значимая ассоциация между рецидивом опухоли и гиперэкспрессией LC3B (r = 0,51; p <0,001).
Заключение. Развитие рецидива рака предстательной железы связано с увеличением экспрессии аутофагиального белка LC3B. Повышенная экспрессия LC3B, которая интерпретируется как свидетельство активации аутофагии и коррелирует с риском прогрессирования заболевания, используется опухолью как онкогенное преимущество.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив, экспрессия маркера аутофагии LC3B, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук

Для цитирования: Воронина Е.С., Фомкин Р.Н., Бучарская А.Б. и др. Тканевая экспрессия аутофагиального маркера LC3B как потенциальный биомаркер рецидива рака предстательной железы после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (пилотное исследование). Онкоурология 2023;19(2):47–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-47-55

Tissue expression of LC3B autophagy marker as a potential biomarker of prostate cancer recurrence after treatment with high-intensity focused ultrasound (pilot study)

E.S. Voronina, R.N. Fomkin, A.B. Bucharskaya, T.V. Palatova, G.N. Maslyakova, O.A. Fomkina

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012 Russia

Contacts: Roman Nikolaevich Fomkin *rnfomkin@mail.ru*

Background. The role of autophagy markers in prostate tumor recurrence has not been sufficiently investigated. We hypothesized that autophagy activation may be one mechanism by which prostate cancer cells survive exposure to high-intensity focused ultrasound (HIFU).

Aim. To compare tissue expression of autophagic LC3B marker in prostate biopsies before and after treatment of localized prostate cancer by HIFU ablation.

Materials and methods. 45 patients with localized morphologically confirmed prostate cancer were examined: group 1 – 25 patients of 65.6 ± 8.4 years without signs of recurrence or progression of the disease; group 2 – 20 patients of 67.5 ± 7.9 years with tumor recurrence proven during morphological examination. Immunohistochemical examination was performed by streptavidin-biotin method. In all cases, Anti-LC3B antibody ab48394 was used. The reaction results were quantified using the Histochemical score (Hs) system.

Results. Prior to treatment, all patients of group 1 showed moderate cytoplasmic expression (Hs = 111 [111; 115]) of antibodies against LC3B in prostate adenocarcinoma cells, 5 % of patients – weak cytoplasmic expression in muscle connective stromal cells (Hs = 47 [43; 50]), 10 % of patients – weak positive LC3B reaction in the vessel wall (Hs = 28 [20; 35]). After treatment, the expression of LC3B in adenocarcinoma cells became negative, in the cytoplasm of muscle connective stromal cells weak (Hs = 75 [67.5; 80.0]), in the endothelium of the vascular wall even weaker (Hs = 55 [45.5; 60.0]) (p <0.001).

Prior to treatment in group 2, LC3B expression in tumor tissue was moderate in 89 % of patients (Hs = 151.5 [137.5; 160.0]), weak in muscle connective stromal cells in 12 % of patients (Hs = 44 [35; 51.5]), and weak in the vascular wall in 5 % of patients (Hs = 30 [25; 35]). After treatment, LC3B expression in adenocarcinoma cells became pronounced (Hs = 260 [250; 285]), in muscle connective stromal cells – moderate (Hs = 118 [100; 130]), in the vascular wall – weak (Hs = 45 [30; 55]) (p <0.001). There was a significant correlation between tumor recurrence and LC3B overexpression (r = 0.51; p <0.001).

Conclusion. The development of prostate cancer recurrence is associated with increased expression of autophagic LC3B protein. Increased LC3B expression, which is interpreted as evidence of autophagy activation and correlates with the risk of disease progression, is used by the tumor as an oncogenic advantage.

Keywords: prostate cancer, cancer recurrence, LC3B autophagy marker expression, high-intensity focused ultrasound

For citation: Voronina E.S., Fomkin R.N., Bucharskaya A.B. et al. Tissue expression of LC3B autophagy marker as a potential biomarker of prostate cancer recurrence after treatment with high-intensity focused ultrasound (pilot study). Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-47-55

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире диагностируют около 1,6 млн случаев РПЖ, 366 тыс. мужчин погибают от этого заболевания. Диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как в России, так и за рубежом [1]. Стабильно высокий уровень заболеваемости РПЖ в трудоспособном возрасте позволяет отнести разработку технологий его диагностики и лечения к числу наиболее актуальных задач онкоурологии [2].

Несмотря на имеющийся «золотой стандарт» в виде радикальной простатэктомии, нельзя отрицать появление новых эффективных методов лечения РПЖ. Наряду с хирургией, лучевой терапией, активным наблюдением [3, 4] появилась группа альтернативных, относящихся к разряду экспериментальных методов, среди которых особого внимания заслуживает аблация предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) [5, 6]. Несмотря на то что мировая история применения данного метода лечения РПЖ насчитывает практически два десятилетия, до настоящего времени окончательно не определены рамки его использования. Имеется относительно небольшое число рандомизированных исследований, касающихся клинического эффекта, возможных осложнений и отдаленных результатов применения HIFU-терапии при РПЖ. Также до конца не определены критерии оценки этих результатов. В силу этого HIFU в руководствах Европейской ассоциации урологов до настоящего времени представлен как экспериментальный метод лечения.

Поэтому всесторонняя и многоцентровая оценка клинической эффективности и переносимости этого метода пациентами позволяет приблизить тот момент, когда будет окончательно определено место HIFU-аблации в лечении больных РПЖ [7].

Данные литературы свидетельствуют о достаточно высокой эффективности этого метода лечения. После применения HIFU 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет около 69–78 % [8]. Это сопоставимо с выживаемостью пациентов с локализованной формой РПЖ после использования радикальных методов лечения, таких как радикальная простатэктомия (76–84 %) и дистанционная лучевая терапия (55–65 %) [9]. Однако, как и после любого другого метода лечения РПЖ, после HIFU-аблации возможен рецидив заболевания [10]. Поэтому важными задачами остаются поиск ранних предикторов и причин, приводящих к развитию рецидива после лечения, и более четкая стратификация пациентов по риску прогрессирования и прогноза дальнейшего течения заболевания [5, 11–14].

В литературе широко обсуждаются исследования, которые демонстрируют, что степень выраженности иммуноэкспрессии связанных с аутофагией белков в опухолевой ткани может быть потенциальным прогностическим маркером рецидива и прогрессии опухоли после различных вариантов лечения [15]. Аутофагия представляет собой катаболический клеточный механизм, включающий деградацию ненужных или дисфункциональных клеточных компонентов посредством аутофагосом [16].

Процесс аутофагии регулируется связанными с ней белками (ATG) [17]. Одним из ключевых элементов, необходимых для образования аутофагосомы, является микротрубочко-ассоциированный белок LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 phosphatidylethanolamine conjugate) – компонент мембраны аутофагосомы, которая «запаковывает» в себя поврежденный белок и в дальнейшем сливается с лизосомой [18, 19]. В клетках млекопитающих обнаружены 3 типа белка LC3 – A, B и C, при этом экспрессия LC3B является наиболее достоверным маркером образования аутофагосом [20].

В норме аутофагия обеспечивает клеточный гомеостаз. Некоторые авторы указывают, что клетки опухоли даже в большей степени зависят от аутофагии, чем клетки нормальных тканей [21, 22]. В литературе есть единичные работы, в которых в прогностическом аспекте изучалась роль маркеров аутофагии при злокачественном поражении предстательной железы, однако их значение при рецидиве опухоли остается недостаточно исследованным [23].

В настоящей работе мы предположили, что активация аутофагии может являться одним из механизмов, с помощью которого клетки РПЖ выживают после воздействия HIFU.

Цель исследования – сравнить тканевую экспрессию аутофагиального маркера LC3B в биоптатах предстательной железы до и после лечения локализованного РПЖ методом HIFU-аблации.

Материалы и методы

Объектом исследования явились пациенты с локализованным, подтвержденным морфологически РПЖ, находившиеся на лечении в клинике урологии Университетской клинической больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Всем больным проведено первичное оперативное лечение РПЖ методом HIFU-аблации на роботизированном аппарате Ablatherm Integrated Imaging® (EDAP TMS, Франция) с предшествующей трансуретральной резекцией предстательной железы.

Критерий включения: РПЖ локализованных стадий T1–T2N0M0 у пациентов с невозможностью выполнения радикальной простатэктомии (тяжелый интеркуррентный фон, возраст больного и др.) или в случае отказа больного от органоуносящего оперативного вмешательства по тем или иным причинам. Следует отметить, что в исследование не включали пациентов групп высокого и очень высокого риска по классификациям Европейской ассоциации урологов и Национальной сети по борьбе с раком. Все пациенты, участвующие в исследовании, были осведомлены о предписанных клиническими рекомендациями стандартных вариантах лечения РПЖ и подписали добровольное информированное согласие на выполнение HIFU-аблации предстательной железы.

Для оценки степени морфологической дифференцировки РПЖ использовали шкалу Глисона и гистологическую прогностическую классификацию РПЖ Международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP), 2016 г.

Общая когорта пациентов ($n = 45$) подразделена на 2 группы. В 1-ю группу ($n = 25$) включены пациенты в возрасте 59–83 лет (средний возраст 65,6 ± 8,4 года), у которых за период мониторинга не выявлено достоверных признаков рецидива или прогрессирования заболевания. Во 2-ю группу ($n = 20$) включены пациенты в возрасте 57–84 лет (средний возраст 67,5 ± 7,9 года) с рецидивом опухоли, доказанным при морфологическом исследовании биоптатов резидуальной ткани предстательной железы после HIFU-аблации.

У 12 (60 %) пациентов 2-й группы рецидив РПЖ диагностирован через 12–18 мес, у 8 (40 %) – через 24–36 мес после HIFU-аблации предстательной железы. При этом соблюдалось достижение сопоставимости групп по характеристикам, способным влиять на изучаемый результат исследования (табл. 1).

Для сравнительной оценки 2 групп учитывали данные клинического, инструментального, лабораторного и морфологического обследований.

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп*
Table 1. *Clinical characteristics of the patients in the study groups*

Характеристика Characteristic	Всего Total	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Число пациентов Number of patients	45	25	20
Средний возраст, лет Mean age, years	66,5 ± 8,1	65,6 ± 8,4	67,5 ± 7,9
Средний дооперационный уровень ПСА, нг/мл Median preoperative PSA level, ng/mL	8,35 ± 4,0	7,4 ± 3,9	9,3 ± 4,1
Медиана надира ПСА, нг/мл Median PSA nadir, ng/mL	1,74 ± 0,3	0,34 ± 0,1	1,4 ± 0,2
Медиана срока достижения надира ПСА, мес Median time to reach PSA nadir, months	6,2	6,1	6,3
Средний объем предстательной железы, мл Mean prostate volume, mL	24 ± 7,9	21,7 ± 6,2	28,4 ± 9,9
Клиническая стадия, *n* (%): Clinical stage, *n* (%):			
T1a	2 (4,4)	2	0
T1b	4 (8,9)	4	0
T1c	5 (11,1)	3	2
T2a	12 (26,6)	7	5
T2b	22 (49,0)	9	13

Примечание. *ПСА – простатический специфический антиген.*
Note. *PSA – prostate specific antigen.*

Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью стрептавидин-биотинового метода с использованием системы LSAB2 System, HRP (K0675) фирмы Daco, в качестве хромогена – диаминобензидин (Daco). Во всех случаях использовали антитело Anti-LC3B antibody ab48394 (Rabbit polyclonal to LC3B, фирмы Abcam). В результатах учитывали точечную окраску в цитоплазме и ядре клеток. Результаты реакции подсчитывали с учетом количества прореагировавших клеток и интенсивности окраски по системе Histochemical score (Hs). Для подсчета применяли формулу: $Hs = \sum P(i) \times i$, где i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; P(i) – процент окрашенных клеток. Окончательный результат определяли по следующим критериям: 0 – отсутствие окрашивания (или экспрессия менее чем в 10 % опухолевых клеток); 1 – слабое (экспрессия в ≥10 % опухолевых клеток); 2 – умеренное (экспрессия в 10–50 % опухолевых клеток); 3 – выраженное (экспрессия в ≥50 % опухолевых клеток). Для точечного окрашивания LC3B оценки 0 и 1 классифицировали как низкие, а оценки 2 и 3 – как высокие. Морфометрическую оценку иммуногистохимических препаратов проводили с использованием системы анализа цифровых изображений медицинского микровизора μVizo-103. Каждое иммуногистохимическое исследование выполняли с постановкой отрицательного и положительного контроля для исключения вероятности получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica (версия 10). Предварительно выборка проверена на вариант распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение отличалось от нормального. В связи с этим применяли непараметрическую статистику. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [Q_{25}; Q_{75}]. Связь исследуемых данных клинического обследования и послеоперационного морфологического исследования с частотой развития рецидива РПЖ после HIFU-абляции предстательной железы определяли с помощью корреляционного анализа (рассчитывали непараметрический критерий Спирмена). Патоклинические признаки и иммуногистохимические показатели были классифицированы как низкие или высокие для каждого образца окрашивания в соответствии с прогностическим влиянием отдельных показателей. Корреляцию считали слабой при $r < 0{,}5$; средней – при $0{,}5 < r < 0{,}7$; высокой – при $r > 0{,}7$.

Для оценки значимости различий использовали t-критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при $t \leq 0{,}01$.

Результаты

До лечения в 1-й группе пациентов экспрессия антител к LC3B в клетках аденокарциномы предстательной железы была умеренной (Hs = 111 [111; 115]). Она наблюдалась у 100 % пациентов в виде цитоплазматической экспрессии в опухолевых клетках, преимущественно в области клеточной мембраны. Клетки с положительной экспрессией систематизировали как центральные клетки опухоли (от центра до середины радиуса опухоли), периферические клетки опухоли (от середины радиуса опухоли до края опухоли) или клетки вне опухоли (нормальные клетки за пределами опухоли). У 5 % пациентов этой группы отмечалась слабая ядерная реакция в клетках аденокарциномы и слабая цитоплазматическая экспрессия в клетках мышечно-соединительнотканной стромы (Hs = 47 [43; 50]). У 10 % пациентов наблюдалась слабая положительная реакция LC3B в стенке сосудов, преимущественно в области эндотелия (Hs = 28 [20; 35]) (табл. 2). Плотность LC3B была одинаковой в периферических и центральных областях опухоли (p = 0,905), но значительно ниже во внеопухолевой области (p <0,001). Ткань из центра опухоли и ее периферии показала значительно более высокое количество точечного LC3B по сравнению с нормальной неопухолевой тканью предстательной железы (p <0,001). Значимой внутриопухолевой гетерогенности при сопоставимых картинах окрашивания всех маркеров в центре опухоли и на ее периферии не выявлено.

После проведения HIFU-аблации в 1-й группе экспрессия LC3B в клетках аденокарциномы стала отрицательной, в цитоплазме клеток мышечно-соединительнотканной стромы – слабой (Hs = 75 [67,5; 80,0]), в эндотелии сосудистой стенки – еще слабее (Hs = 55 [45,5; 60,0]) (см. табл. 2). В данной группе пациентов обращала на себя внимание интенсивная внеклеточная экспрессия в мышечно-соединительнотканной строме в контрольных биоптатах на поздних сроках (через 24 мес) после HIFU-аблации (рис. 1).

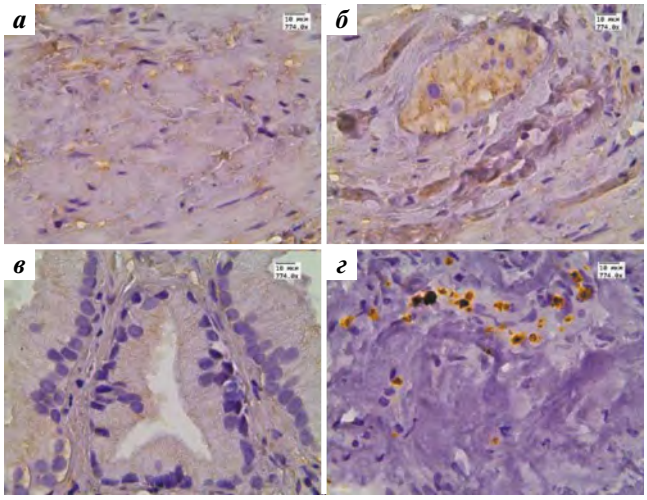


Рис. 1. *Экспрессия LC3B в биоптатах предстательной железы у пациентов 1-й группы после лечения (×774): а – в мышечно-соединительнотканной строме; б – в цитоплазме эпителиальных клеток и клетках мышечно-соединительнотканной стромы; в – в цитоплазме эпителиальных клеток; г – в мышечно-соединительнотканной строме*

Fig. 1. *LC3B expression in prostate biopsies from patients of group 1 after treatment (×774): a – in the muscle connective stroma; б – in the cytoplasm of epithelial cells and muscle connective stromal cells; в – in the cytoplasm of epithelial cells; г – in the muscle connective stroma*

Анализ результатов иммуногистохимической экспрессии до и после лечения у пациентов 1-й группы показал статистически значимые различия в экспрессии LC3B как в клетках опухоли (p <0,001), так и в цитоплазме клеток мышечно-соединительнотканной стромы (p <0,001) и эндотелии сосудистой стенки (p <0,001).

До лечения во 2-й группе пациентов с рецидивом РПЖ экспрессия LC3B в опухолевой ткани была

Таблица 2. *Экспрессия маркера аутофагии LC3B в группах пациентов с рецидивом и без рецидива рака предстательной железы, Me [Q_{25}; Q_{75}]*

Table 2. *Autophagy marker LC3B expression in groups of patients with and without prostate cancer recurrence, Me [Q_{25}; Q_{75}]*

Показатель Characteristic	1-я группа Group 1		2-я группа Group 2	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Экспрессия LC3B в клетках аденокарциномы Expression of LC3B in adenocarcinoma cells	111 [111; 115]*	0*	151,5 [137,5; 160,0]*	260 [250; 285]*
Экспрессия LC3B в мышечно-соединительнотканной строме Expression of LC3B in muscle-connective stroma	47 [43; 50]*	75 [67,5; 80,0]*	44 [35; 51,5]*	118 [100; 130]*
Экспрессия LC3B в сосудистой стенке Expression of LC3B in the vascular wall	28 [20; 35]*	55 [45,5; 60,0]*	30 [25; 35]	45 [30; 55]

**Различия статистически значимы (p <0,001).*
**Differences are statistically significant (p <0.001).*

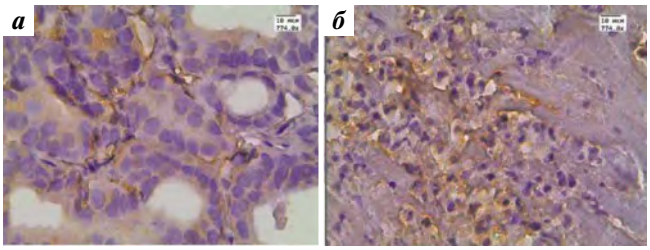


Рис. 2. *Экспрессия LC3B в биоптатах предстательной железы у пациентов 2-й группы до лечения (×774): а – в цитоплазме клеток аденокарциномы; б – в цитоплазме клеток аденокарциномы и мышечно-соединительнотканной строме предстательной железы*
Fig. 2. *Expression of LC3B in prostate biopsies from patients of group 2 before treatment (×774): а – in the cytoplasm of adenocarcinoma cells; б – in the cytoplasm of adenocarcinoma cells and in the prostatic muscle connective stroma*

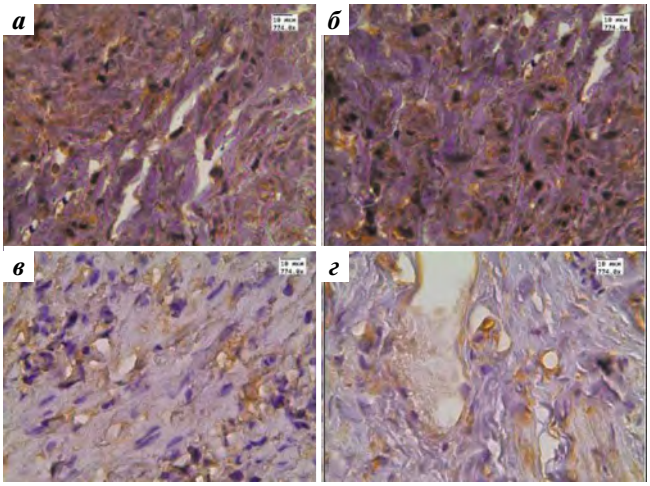


Рис. 3. *Экспрессия LC3B в биоптатах предстательной железы у пациентов 2-й группы после лечения (×774): а – в клетках аденокарциномы; б – в клетках аденокарциномы и мышечно-соединительнотканной строме; в, г – в клетках мышечно-соединительнотканной стромы и сосудах*
Fig. 3. *LC3B expression in prostate biopsies from patients of group 2 after treatment (×774): а – in adenocarcinoma cells; б – in adenocarcinoma cells and muscle connective stroma; в, г – in muscle connective stromal cells and vessels*

умеренной (Hs = 151,5 [137,5; 160,0]). Она наблюдалась у 89 % пациентов, была точечной цитоплазматической и локализовалась преимущественно в области клеточной мембраны (рис. 2, *а*). У 7 % пациентов в клетках аденокарциномы отмечалась слабая ядерная экспрессия данного маркера. В клетках мышечно-соединительнотканной стромы экспрессия была слабой (Hs = 44 [35; 51,5]) (рис. 2, *б*) и наблюдалась у 12 % пациентов. В стенке сосудов экспрессия LC3B с локализацией преимущественно в области эндотелия тоже была слабой (Hs = 30 [25; 35]) и наблюдалась у 5 % пациентов (см. табл. 2).

После лечения методом HIFU-абляции во 2-й группе экспрессия LC3B в клетках аденокарциномы стала выраженной (Hs = 260 [250; 285]) и локализовалась во всех случаях в цитоплазме, а у 70 % пациентов – еще и в ядре. В клетках мышечно-соединительнотканной стромы экспрессия была умеренной, в сосудистой стенке – слабой (Hs = 118 [100; 130] и Hs = 45 [30; 55] соответственно) (см. табл. 2, рис. 3).

Анализ результатов иммуногистохимической экспрессии у пациентов 2-й группы до и после лечения показал статистически значимые различия в экспрессии LC3B в клетках опухоли (p <0,001) и клетках мышечно-соединительнотканной стромы (p <0,001) (табл. 2). Корреляционный анализ показал достоверную ассоциацию между рецидивом опухоли и гиперэкспрессией LC3B (r = 0,51; p <0,001).

У всех пациентов 1-й группы исходно диагностирована мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы различной степени дифференцировки. Сумма баллов по шкале Глисона и прогностические группы по классификации ISUP (2016) распределились в следующем процентном соотношении: в 57,5 % случаев – 6 (3 + 3) баллов (ISUP 1), в 17,9 % – 7 (3 + 4) баллов (ISUP 2), в 12,8 % – 5 (2 + 3) баллов (ISUP 1), в 11,8 % – 8 (4 + 4) баллов (ISUP 4). В 59 % случаев аденокарцинома сочеталась с доброкачественной гиперплазией и простатической интраэпителиальной неоплазией высокой и низкой степени. Относительный объем злокачественного поражения биоптата составил 43,1 ± 1,1 %.

У пациентов 2-й группы в 98 % случаев преобладала мелкоацинарная аденокарцинома, в единичных случаях наблюдалась криброзная форма. Сумма баллов по шкале Глисона и прогностические группы по классификации ISUP (2016) распределились в следующем процентном соотношении: в 53,1 % случаев – 6 (3 + 3) баллов (ISUP 1), в 16,4 % – 7 (3 + 4) баллов (ISUP 2), в 17,8 % – 5 (2 + 3) баллов (ISUP 1), в 6,4 % – 8 (4 + 4) баллов (ISUP 4), в 6,3 % – 9 (4 + 5) баллов (ISUP 5). Сочетание аденокарциномы с доброкачественной гиперплазией и простатической интраэпителиальной неоплазией высокой и низкой степени отмечено в 15,8 % наблюдений. Относительный объем злокачественного поражения биоптата составил 59,2 ± 1,0 %. Выявлена слабая корреляция гиперэкспрессии LC3B с суммой баллов по шкале Глисона и группой риска по классификации ISUP (r = 0,42; p = 0,023). Корреляция гиперэкспрессии LC3B со стадией заболевания и возрастом очень слабая (отсутствует) (r = 0,2; p = 0,845).

Зависимость частоты развития рецидива РПЖ от доли положительных биопсийных столбиков. К параметрам, коррелирующим с объемом злокачественного поражения при игольных биопсиях, относятся число положительных (с наличием опухоли) биопсийных столбиков и протяженность каждого положительного биопсийного столбика. В нашей работе мы исследовали показатель относительной доли положительных биопсийных столбиков вместо их абсолютного числа, так как больным при выполнении биопсии осуществлялся забор разного количества столбиков.

В 1-й группе показатель доли положительных биопсийных столбиков был равен в среднем 0,25 ± 0,05, при минимальном значении признака, равном 0, при максимальном – 1. В 50 % случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,17–0,4. Во 2-й группе показатель доли положительных биопсийных столбиков был равен в среднем 0,55 ± 0,07, при минимальном значении признака, равном 0,07, при максимальном – 1. В 50 % случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,2–0,68.

Нами установлено, что доля рецидивов у больных с показателем доли положительных биопсийных столбиков в диапазоне <0,2 составляет 0,17 ± 0,09, с долей положительных биопсийных столбиков в интервале 0,21–0,5 – 0,24 ± 0,10, с долей положительных биопсийных столбиков >0,5 – 0,59 ± 0,20. Данные свидетельствуют, что риск возникновения рецидива РПЖ после HIFU-абляции существенно возрастает, когда положительные столбики составляют более половины от общего числа.

Обсуждение

Определение экспрессии маркера аутофагии LC3B – один из наиболее широко используемых методов оценки аутофагии в доброкачественных и злокачественных тканях [20]. LC3B обнаружен в нескольких опухолях, включая РПЖ [24]. Все больше данных свидетельствуют о том, что аутофагия связана с развитием и прогрессией опухоли [15]. В литературе мы не нашли публикаций об изучении влияния аутофагии на рецидив аденокарциномы предстательной железы после лечения, однако есть работы, указывающие на роль аутофагии в выживании клеток аденокарциномы после лечения рака других локализаций [25].

В проведенном нами исследовании до лечения у всех пациентов была умеренная цитоплазматическая экспрессия маркера аутофагии LC3B в клетках аденокарциномы. Полученные результаты соответствуют данным ряда авторов, которые изучали роль аутофагии как механизма ускользания РПЖ от воздействия противоопухолевых агентов, андрогенной депривации и лучевой терапии [26–28].

После лечения в группе пациентов без рецидива экспрессия маркера аутофагии была отрицательной в опухолевой ткани, но увеличивалась в цитоплазме клеток мышечно-соединительнотканной стромы и в эндотелии, что говорит о процессах регенерации в строме предстательной железы. В группе пациентов с рецидивом после лечения мы наблюдали значимое увеличение экспрессии антитела к LC3B как в клетках аденокарциномы, так и в клетках мышечно-соединительнотканной стромы. Следует отметить, что во 2-й группе ядерная экспрессия маркера наблюдалась у 70 % пациентов. Интересно, что при сравнении центра опухоли и ее периферии не наблюдалось значительной внутриопухолевой гетерогенности в отношении экспрессии LC3B. Существенное увеличение экспрессии LC3B в опухолевых клетках в группе пациентов с рецидивом и отсутствие данного маркера у пациентов без рецидива, вероятнее всего, связано с тем, что аутофагия является одним из механизмов выживания опухолевых клеток после лечения. Увеличение диаметра опухоли, по-видимому, сопряжено с повышением уровня LC3B в опухолевых клетках, что, в свою очередь, вызывает аутофагическую рециркуляцию, обеспечивая жизнедеятельность опухолевых клеток, и способствует пролиферации опухоли.

Заключение

В настоящей работе продемонстрированы первичные данные о биологическом и потенциально прогностическом значении связанного с аутофагией маркера LC3B. Это пилотное исследование проведено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования (определение возможности проведения исследования у большего числа пациентов, размера выборки, необходимой мощности исследования). Результаты исследования показали, что развитие рецидива РПЖ после проведенного лечения, возможно, ассоциировано с увеличением экспрессии аутофагиального белка LC3B. Вероятно, что повышенная экспрессия LC3B, которая интерпретируется как свидетельство активации аутофагии и коррелирует с риском прогрессирования заболевания, используется опухолью как онкогенное преимущество.

Таким образом, дальнейшее выяснение роли аутофагии при РПЖ, в том числе до и после различных вариантов лечения, безусловно, представляет интерес в аспекте разработки новых терапевтических стратегий и в предиктивном выявлении пациентов с высоким риском рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология 2021;23(2):211–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959
Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2021;23(2):211–47. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959
2. Авраамова С.Т. Дооперационная и интраоперационная диагностика рака предстательной железы с использованием раман-люминесцентной спектроскопии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 24 с.
Avraamova S.T. Preoperative and intraoperative diagnosis of prostate cancer using Raman luminescence spectroscopy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2021. 24 p. (In Russ.).
3. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Возможности прогнозирования рецидива рака предстательной железы после HIFU-аблации с помощью математического моделирования. Саратовский научно-медицинский журнал 2013;9(2):314–20.
Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Possibilities of predicting prostate cancer recurrence after HIFU ablation using mathematical modeling. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013;9(2):314–20. (In Russ.).
4. Лепор Г. Есть ли место для минимально инвазивных технологий лечения рака предстательной железы? Экспериментальная и клиническая урология 2011;(2–3):12–4.
Lepor G. Is there a place for minimally invasive prostate cancer treatment technologies? Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2011;(2–3):12–4. (In Russ.).
5. Лёвин В.П. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденокарциномы предстательной железы в условиях HIFU-терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 23 с.
Lyovin V.P. Clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of prostate adenocarcinoma under HIFU therapy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. 23 p. (In Russ.).
6. Фомкин Р.Н., Глыбочко П.В., Попков В.М. и др. Лечение рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. Клиническая геронтология 2011;17(9–10):27–33.
Fomkin R.N., Glybochko P.V., Popkov V.M. et al. Treatment of prostate cancer in elderly and senile patients with high-intensity focused ultrasound. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2011;17(9–10):27–33. (In Russ.).
7. Поздняков К.В., Базаев В.В., Дутов В.В. Оптимизация HIFU-монотерапии рака предстательной железы. Вестник урологии 2022;10(1):42–51. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51
Pozdnyakov K.V., Bazaev V.V., Dutov V.V. Optimization of HIFU monotherapy for prostate cancer. Vestnik urologii = Bulletin of Urology 2022;10(1):42–51. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51
8. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком предстательной железы с помощью HIFU-аблации. Саратовский научно-медицинский журнал 2013;9(1):116–21.
Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Prognostic factors in evaluating the effectiveness of treatment outcomes in patients with localized prostate cancer using HIFU ablation. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013;9(1):116–21. (In Russ.).
9. Фомкин Р.Н., Крупинов Г.Е., Чураков А.А. и др. Корреляция уровня ПСА-надир и биохимического рецидива после тотальной HIFU-аблации у пациентов с локализованным раком предстательной железы. Урология 2020;(4):79–83. DOI: 10.18565/UROLOGY.2020.4.79-83
Fomkin R.N., Krupinov G.E., Churakov A.A. et al. Correlation of PSAnadir level and biochemical recurrence after total HIFU ablation in patients with localized prostate cancer. Urologiya = Urology 2020;(4):79–83. (In Russ.). DOI: 10.18565/UROLOGY.2020.4.79-83
10. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Постоперационный мониторинг простатоспецифического антигена (PSA) после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Саратовский научно-медицинский журнал 2012;8(4):1001–7.
Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Postoperative prostate specific antigen (PSA) monitoring following high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012;8(4):1001–7. (In Russ.).
11. Kobelyatskaya A.A., Pudova E.A., Snezhkina A.V. et al. Impact TMPRSS2–ERG molecular subtype on prostate cancer recurrence. Life 2021;11(6):588. DOI: 10.3390/life11060588
12. Kobelyatskaya A., Pudova E., Krasnov G. et al. Differentially methylated CPG sites as potential prognostic markers in prostate cancer. J Integrat Bioinform 2020;17(4):20200031. DOI: 10.1515/jib-2020-0031
13. Kharitonov S., Kudryavtseva A., Nyushko K. et al. Potential prognostic markers for localized prostate cancer. FEBS Open Bio 2018;8(S1):341.
14. Кудрявцева А.В., Жикривецкая С.О., Нюшко К.М. и др. Новые эпигенетические маркеры прогрессии и агрессивности рака предстательной железы. Мир современной науки 2017;3(43):94–100.
Kudryavtseva A.V., Zhikrivetskaya S.O., Nushko K.M. et al. New epigenetic markers of prostate cancer progression and aggressiveness. Mir sovremennoy nauki = World of Modern Science 2017;3(43):94–100. (In Russ.).
15. Lv C., Zhang Z., Zhao T. et al. The anti-tumour effect of Mel and its role in autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. Am J Transl Res 2019;11(2):931–41.
16. Mizushima N., Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. Cell 2011;147(4):728–41. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026
17. Levine B., Klionsky D.J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. Dev Cell 2004;6(4):463–77. DOI: 10.1016/s1534-5807(04)00099-1
18. Schläfli A.M., Berezowska S., Adams O. et al. Reliable LC3 and p62 autophagy marker detection in formalin fixed paraffin embedded human tissue by immunohistochemistry. Eur J Histochem 2015;59(2):2481. DOI: 10.4081/ejh.2015.2481
19. Yang Z., Klionsky D.J. Eaten alive: a history of macroautophagy. Nat Cell Biol 2010;12(9):814–22. DOI: 10.1038/ncb0910-814
20. Miracco C., Cevenini G., Franchi A. et al. Beclin 1 and LC3 autophagic gene expression in cutaneous melanocytic lesions. Hum Pathol 2010;41(4):503–12. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.09.004
21. White E., Mehnert J.M., Chan C.S. Autophagy, metabolism, and cancer. Cancer Res 2015;21(22):5037–46. DOI: 10.1158/1078-0432
22. Niklaus M., Adams O., Berezowska S. et al. Tschan and Rupert Langer Expression analysis of LC3B and p62 indicates intact activated autophagy is associated with an unfavorable prognosis in colon cancer. Oncotarget 2017;8(33):54604–15. DOI: 10.18632/oncotarget.17554
23. Zhang S., Li J., Zhou G. et al. Aurora-A regulates autophagy through the Akt pathway in human prostate cancer. Cancer Biomark 2017;19(1):27–34. DOI: 10.3233/CBM-160238
24. Hashimoto D., Bläuer M., Hirota M. et al. Autophagy is needed for the growth of pancreatic adenocarcinoma and has a cytoprotective effect against anticancer drugs. Eur J Cancer 2014;50(7):1382–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.011

25. Ziparo E., Petrungaro S., Marini E.S. et al. Autophagy in prostate cancer and androgen suppression therapy. Int J Mol Sci 2013;14(6):12090–106. DOI: 10.3390/ijms140612090
26. Farrow J.M., Yang J.C., Evans C.P. Autophagy as a modulator and target in prostate cancer. Nat Rev Urol 2014;11(9):508–16. DOI: 10.1038/nrurol.2014.196
27. Koukourakis M.I., Kalamida D., Mitrakas A. et al. Intensified autophagy compromises the efficacy of radiotherapy against prostate cancer. Biochem Biophys Res Commun 2015;461(2):268–74. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.014
28. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. и др. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий. Саратов, 2014. 328 с.
Popkov V.M., Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu. et al. Carcinogenesis, cytokines and immunity: pathogenetic relationship in the dynamics of neoplasia development. Saratov, 2014. 328 p. (In Russ.).

Вклад авторов
Е.С. Воронина: обработка материала, оценка результатов иммуногистохимического исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Р.Н. Фомкин: ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
А.Б. Бучарская: проведение иммуногистохимического исследования;
Т.В. Палатова: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;
Г.Н. Маслякова: разработка дизайна исследования;
О.А. Фомкина: статистический анализ, научное редактирование.
Authors' contributions
E.S. Voronina: material processing, evaluation of immunohistochemical results, article writing, data analysis and interpretation;
R.N. Fomkin: patient management and surgical treatment, study material collection, article writing, data analysis and interpretation;
A.B. Bucharskaya: immunohistochemical examination;
T.V. Palatova: reviewing of publications of the article's theme, technical editing, organization of references;
G.N. Maslyakova: developing the research design;
O.A. Fomkina: statistical analysis, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.С. Воронина / E.S. Voronina: https://orcid.org/0000-0002-4954-4784
Р.Н. Фомкин / R.N. Fomkin: https://orcid.org/0000-0001-6895-6445
А.Б. Бучарская / A.B. Bucharskaya: https://orcid.org/0000-0003-0503-6486
Т.В. Палатова / T.V. Palatova: https://orcid.org/0000-0002-3889-5052
Г.Н. Маслякова / G.N. Maslyakova: https://orcid.org/0000-0001-8834-1536
О.А. Фомкина / O.A. Fomkina: https://orcid.org/0000-0002-1516-0504

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 «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Протокол № 4 от 14.04.2021.
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 Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 4 dated 14.04.2021.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.12.2022. **Принята к публикации:** 08.06.2023.
Article submitted: 08.12.2022. **Accepted for publication:** 08.06.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-56-65

CC BY 4.0

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

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

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

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

Введение. Рак предстательной железы занимает 3-е место среди всех диагностируемых злокачественных новообразований. Первая в мире робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) выполнена в 2001 г. Исследования, сравнивающие РАРП и радикальную позадилонную простатэктомию (РПП), ограниченны. В России робот Da Vinci впервые был установлен в 2007 г. В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова программа робот-ассистированной хирургии была начата в ноябре 2008 г.
Цель исследования – впервые в России оценить 10-летние функциональные результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы, перенесших РАРП. Провести сравнительный анализ с результатами РПП.
Материалы и методы. Проанализированы данные историй болезни 211 пациентов, взятых из архива клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Из них 62 пациента не соответствовали критериям включения. Таким образом, в исследование были включены 149 больных, перенесших хирургическое лечение по поводу локализованного рака предстательной железы с января 2009 по декабрь 2011 г. В зависимости от метода хирургического лечения пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – РАРП ($n = 82$), 2-я – РПП ($n = 67$). Все РАРП были выполнены одним хирургом, РПП – 2 опытными хирургами (опыт >1000 РПП).
Результаты. Медиана периода наблюдения составила 120 мес в обеих группах. Общая выживаемость в 1-й и 2-й группах составила 85,4 и 86,6 % соответственно (p >0,05). Для достоверного анализа функциональных результатов пациенты, умершие за период наблюдения, были исключены из исследования. Частота сохранения сосудистого-нервного пучка в 1-й и 2-й группах составила 60,9 % (50/82) и 40,2 % (27/67) соответственно ($p = 0,01$). Эректильная функция была сохранена у 60,0 и 44,4 % мужчин 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,01$). Возраст больного моложе 60 лет ($p = 0,009$) и стадия заболевания pT2 ($p = 0,026$) были предикторами сохранения эректильной функции после РАРП. Частота удержания мочи составила 92,7 и 82,1 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,048$).
Заключение. При 10-летнем сравнительном анализе РАРП обеспечивает достоверно лучшие показатели удержания мочи и сохранения эректильной функции у мужчин с локализованным раком предстательной железы, чем РПП.

Ключевые слова: рак предстательной железы, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, радикальная позадилонная простатэктомия, эректильная функция, удержание мочи

Для цитирования: Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Тер-Ованесов М.Д. и др. Сравнительный анализ 10-летних функциональных результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилонной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Онкоурология 2023;19(2):56–65. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-56-65

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

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

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

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

Background. Prostate cancer is the 3rd most common diagnosis among malignant tumors. The first robot-assisted radical prostatectomy (RARP) was performed in 2001. Studies comparing RARP and radical retropubic prostatectomy (RRP) are limited. In Russia, the Da Vinci robot was first installed in 2007. At the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry the program of robot-assisted surgery started in November of 2008.
Aim. To perform first in Russia evaluation of 10-year functional treatment outcomes for patients with localized prostate cancer after RARP. To perform comparative analysis with RRP outcomes.
Materials and methods. Medical histories of 211 patients from the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry were analyzed. Among them, 62 patients did not satisfy the inclusion criteria. Therefore, the study included 149 patients who underwent surgical treatment for localized prostate cancer between January of 2009 and December of 2011. Depending on the technique of surgical intervention, patients were divided into 2 groups: 1st – RARP (n = 82), 2nd – RRP (n = 67). All RARP were performed by a single surgeon, RRP by 2 experienced surgeons (experience >1000 RRP).
Results. Median follow-up was 120 months in both groups. Overall survival in the 1st and 2nd groups was 85.4 and 86.6 %, respectively (p >0.05). For accuracy of functional outcomes analysis, patients who died during follow-up were excluded from the study. Frequency of neurovascular bundle preservation in the 1st and 2nd groups was 60.9 % (50/82) and 40.2 % (27/67), respectively (p = 0.01). Erectile function was preserved in 60.0 and 44.4 % males of the 1st and 2nd groups, respectively (p = 0.01). Age below 60 years (p = 0.009) and disease stage pT2 (p = 0.026) were predictors of erectile function preservation after RARP. Continence frequency was 92.7 and 82.1 % in the 1st and 2nd groups, respectively (p = 0.048).
Conclusion. Ten-year comparative analysis shows that RARP allows to achieve significantly better parameters of urinary continence and erectile function preservation in men with localized prostate cancer than RRP.

Keywords: prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, radical retropubic prostatectomy, erectile function, urinary continence

For citation: Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Ter-Ovanesov M.D. et al. Comparative analysis of 10-year functional outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):56–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-56-65

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 3-е место среди всех диагностируемых злокачественных новообразований. По данным 2020 г. (GLOBOCAN), во всем мире выявлено 1 414 259 новых случаев заболевания РПЖ [1]. Важное значение имеет выбор метода лечения данной патологии, перед которым стоит задача сохранения высокого качества жизни пациента. Несмотря на выраженную тенденцию к использованию минимально инвазивных подходов к лечению РПЖ, предпочтение отдается хирургическим методам [2, 3]. Больные локализованным РПЖ (T1–T2) после радикальной простатэктомии, по сравнению с группой пациентов, находящихся под активным наблюдением, имеют высокую ожидаемую продолжительность жизни, обусловленную повышением раково-специфической выживаемости [4]. Радикальная простатэктомия остается методом выбора лечения больных локализованным РПЖ, у которых ожидаемая продолжительность жизни превышает 10 лет [5]. Пристальное внимание уделяется функциональным результатам хирургического лечения больных РПЖ, от которых в большей степени зависит их качество жизни.

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) получает все большее распространение в качестве хирургического метода лечения больных РПЖ [2]. Первая РАРП в мире была выполнена в 2001 г. [6]. В России робот Da Vinci впервые был установлен в 2007 г. [7]. Публикации об отдаленных функциональных

результатах РАРП у больных РПЖ имеются в ограниченном количестве [8]. Систематические обзоры все еще не позволяют сделать окончательные выводы в пользу эффективности РАРП по сравнению с радикальной позадилонной простатэктомией (РПП) и лапароскопической радикальной простатэктомией из-за высокой вариабельности в выборке пациентов и дизайнов этих исследований [9–11]. По данным недавних исследований, роботический подход продемонстрировал лучшие показатели сохранения эректильной функции (ЭФ) у мужчин после 2 лет наблюдения при отсутствии разницы между подходами (РАРП и РПП) при длительном наблюдении [12–14]. K.R.S. Bhat и соавт. сообщают о лучших показателях сохранения ЭФ у мужчин через 4 года после РАРП при сопоставимых онкологических результатах между подходами (РАРП и РПП) [2].

В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова программа робот-ассистированной хирургии стартовала в ноябре 2008 г. В настоящее время отмечается устойчивая тенденция к росту ежегодно выполняемых робот-ассистированных вмешательств в России [15]. После начала программы по сентябрь 2022 г. в клинике выполнено более 3000 РАРП [16].

Ограниченное количество печатных работ о сравнительных отдаленных функциональных результатах у больных РПЖ после РАРП и РПП побудило провести собственное исследование.

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

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов. Материалами для исследования послужили истории болезни пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу локализованного РПЖ 10 лет назад. После поиска из архива клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова на базе Городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого нами проведен ретроспективный анализ 211 историй болезни. Критериями невключения явились клиническая стадия T3 ($n = 19$) и отсутствие связи с пациентом ($n = 32$), критерием исключения – отказ пациента от участия в исследовании ($n = 11$). Операции были выполнены в период с января 2009 г. по декабрь 2011 г. С учетом критериев невключения и исключения в исследование вошли 149 пациентов. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от вида выполненного вмешательства: 1-я группа – РАРП ($n = 82$), 2-я группа – РПП ($n = 67$). Все РАРП были выполнены одним хирургом, РПП – 2 опытными хирургами (опыт >1000 операций).

Клинико-патологические данные пациентов. Данные 149 пациентов были ретроспективно систематизированы и подвергнуты компьютерной обработке. У всех были зарегистрированы антропометрические (возраст, индекс массы тела), анамнестические (сопутствующая патология, ранее выполненные оперативные вмешательства на предстательной железе) данные, а также клинико-лабораторные показатели (объем предстательной железы, уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови до операции, сумма баллов по шкале Глисона после биопсии). Патоморфологическая стадия (pT) РПЖ оценена по классификации TNM 2002 г. [17]. В целях разделения пациентов на группы риска прогрессирования и рецидива РПЖ была применена шкала D'Amico [18].

Объем тазовой лимфаденэктомии зависел от клинической стадии заболевания, группы риска прогрессирования РПЖ по шкале D'Amico, данных магнитно-резонансной томографии, номограммы Partin [19, 20], разработанной в 1993 г. и обновленной в 1997 г.

Все гистологические заключения выполнены одним уроморфологом. Определены патоморфологическая стадия РПЖ (pT), наличие метастатических лимфатических узлов, сумма баллов по шкале Глисона, периневральная инвазия, экстрапростатическая инвазия, инвазия в семенные пузырьки. Положительный хирургический край определяли как опухоль, распространяющуюся на окрашенную поверхность образца и в области без четко идентифицируемой капсулы [21].

Сохранение сосудисто-нервного пучка до операции было выполнено в зависимости от клинической стадии заболевания (стадия T) и группы риска прогрессирования РПЖ по шкале D'Amico, а также от исходного уровня ЭФ, возраста пациента и его желания сохранить ЭФ после операции. Последняя считалась восстановленной, если достигалась эрекция, достаточная для проведения полового акта, при этом средний балл по опроснику IIEF-5 (International Index of Erectile Function, Международный индекс эректильной функции) был ≥17 с приемом ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа или без них. Для достоверной оценки функциональных результатов умершие пациенты за период 10-летнего наблюдения были исключены из обеих групп независимо от причин смерти.

Удержание мочи и степень тяжести стрессового недержания мочи (СНМ) оценивали по критериям Herschorn [22]. При этом полное удержание мочи определялось как отсутствие подтекания мочи в покое или при физической нагрузке с допустимым использованием 1 мочевой прокладки в сутки в качестве «страховочной». Легкая, средняя и тяжелая степени СНМ были оценены как использование 1–2, 3 и >3 мочевых прокладок в сутки соответственно. Для достоверной оценки удержания мочи умершие пациенты за период 10-летнего

наблюдения были исключены из обеих групп независимо от причин смерти.

Для оценки расстройств мочеиспускания, выраженных в симптомах со стороны нижних мочевых путей, применяли опросники IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и QoL (качество жизни пациента вследствие расстройств мочеиспускания). Для достоверной оценки данного показателя, помимо умерших, были также исключены пациенты с недержанием мочи.

Всем пациентам был проведен структурированный телефонный опрос с обязательной обратной связью для получения необходимых сведений для исследования.

Статистический анализ результатов исследования. Статистическую обработку проводили с использованием пакета IBM SPSS v.27. Для анализа количественных переменных (возраст, индекс массы тела, объем предстательной железы, уровень простатического специфического антигена и др.) применяли основные параметры описательной статистики (среднее значение, стандартное (среднеквадратическое) отклонение, доверительный интервал). Статистический анализ различий проводили при уровне статистической значимости $p \leq 0{,}05$. Сравнение средних значений параметров между группами РАРП и РПП осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для сравнительного анализа частотных данных использовали χ^2-критерий. Корреляционный анализ между количественными переменными проводили с помощью критерия корреляции Пирсона, а между качественными переменными – критерия сопряженности и коэффициента V Крамера (меры связи 2 номинальных переменных на основе χ^2-критерия).

Результаты

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

Основной целью исследования было проведение сравнительного анализа 10-летних функциональных результатов лечения пациентов после РАРП и РПП по поводу локализованного РПЖ. Среднее время

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

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

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

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

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

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

наблюдения в 1-й и 2-й группах составило 110,35 ± 24,58 и 115,19 ± 15,37 мес соответственно, медиана – 120 мес в обеих группах (см. табл. 1). Доля пациентов, умерших за период 10-летнего наблюдения, независимо от причины, составила 14,6 % (12/82) и 13,4 % (9/67) в 1-й и 2-й группах соответственно (p >0,05).

Общая выживаемость в 1-й и 2-й группах составила 85,4 и 86,6 % соответственно (p >0,05). При анализе функциональных результатов умершие пациенты дополнительно были исключены из исследования. Частота сохранения сосудистого-нервного пучка в 1-й и 2-й группах составила 60,9 % (50/82) и 40,2 % (27/67) соответственно (p = 0,01). Пациенты с сохраненным СНМ не относились к числу умерших за период наблюдения. ЭФ была сохранена у 60,0 и 44,4 % мужчин 1-й и 2-й групп соответственно (p = 0,01). Не выявлено достоверных различий в частоте приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на момент опроса пациентов с сохраненной ЭФ. Последняя составила 43,3 и 41,6 % (p >0,05) в 1-й и 2-й группах соответственно (табл. 4). Возраст мужчин моложе 60 лет (p = 0,009) и стадия заболевания pT2 (p = 0,026) были предикторами сохранения ЭФ после РАРП (табл. 5).

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

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

Параметр Parameter	**1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия) (*n* = 82)** 1st group (robot-assisted radical prostatectomy) (*n* = 82)	**2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия) (*n* = 67)** 2nd group (radical retropubic prostatectomy) (*n* = 67)	***p* (χ^2-критерий)** (χ^2-test)
Положительный хирургический край Positive surgical margin	9 (10,9)	6 (8,9)	>0,05
Инвазия в семенные пузырьки Invasion into the seminal vesicles	8 (9,7)	6 (8,9)	>0,05
Поражение лимфатических узлов (N1) Affected lymph nodes (N1)	1 (1,2)	1 (1,4)	>0,05
Сумма баллов по шкале Глисона после патоморфологического исследования: Gleason score after pathomorphological examination: 3 + 3 3 + 4 4 + 3 4 + 4 4 + 5 3 + 5	 40 (48,8) 19 (23,2) 14 (17,1) 6 (7,3) 1 (1,2) 2 (2,4)	 28 (41,8) 22 (32,8) 13 (19,4) 2 (3,0) 1 (1,5) 1 (1,5)	>0,05
Стадия pT: pT stage: T2a T2b T2c T3a T3b	 8 (9,8) 14 (17,1) 34 (41,5) 18 (21,9) 8 (9,7)	 7 (10,4) 4 (5,9) 26 (38,9) 24 (35,8) 6 (9,0)	>0,05
Экстрапростатическая инвазия Extraprostatic extension	24 (29,2)	28 (41,7)	>0,05

Таблица 4. *Сравнительный анализ функциональных результатов, n/N (%)*

Table 4. *Comparative analysis of functional outcomes, n/N (%)*

Параметр Parameter	**1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия)** 1st group (robot-assisted radical prostatectomy)	**2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия)** 2nd group (radical retropubic prostatectomy)	***p* (χ^2-критерий)** (χ^2-test)
Сохранение сосудисто-нервного пучка Neurovascular bundle preservation	50/82 (60,9)	27/67 (40,2)	0,01
Сохранение эректильной функции Erectile function preservation	30/50 (60,0)	12/27 (44,4)	0,01
Прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа Administration of phosphodiesterase 5 inhibitors	13/50 (43,3)	5/12 (41,6)	>0,05
Удержание мочи Urinary continence	65/70 (92,8)	48/58 (82,7)	0,048

Окончание табл. 4
End of table 4

Параметр Parameter	**1-я группа (робот-ассистированная радикальная простатэктомия)** 1st group (robot-assisted radical prostatectomy)	**2-я группа (радикальная позадилонная простатэктомия)** 2nd group (radical retropubic prostatectomy)	***p*** **(χ^2-критерий)** (χ^2-test)
Степень стрессового недержания мочи (количество прокладок): Grade of stress urinary incontinence (number of pads): легкая (1–2) mild (1–2) средняя (3) moderate (3) тяжелая (>3) severe (>3)	 3 (4,2) 2 (2,8) 0	 4 (6,8) 4 (6,8) 2 (3,4)	>0,05
Стриктура уретро-шеечного анастомоза Urethra-bladder neck anastomosis stricture	1 (1,2)	6 (8,9)	0,02
Трансуретральная резекция уретро-шеечного анастомоза Transurethral resection of the urethra-bladder neck anastomosis	1 (1,2)	5 (7,4)	0,05

Таблица 5. *Независимые предикторы сохранения эректильной функции у пациентов группы робот-ассистированной радикальной простатэктомии*
Table 5. *Independent predictors of erectile function preservation in patients of the robot-assisted radical prostatectomy group*

Предиктор Predictor	**Коэффициент V Крамера** Cramer's V coefficient	***p*** **(χ^2-критерий)** (χ^2-test)
Возраст <60 лет Age <60 years	0,291	0,009
Стадия pT2 pT2 stage	0,246	0,026

Частота удержания мочи у пациентов после РАРП и РПП составила 92,8 и 82,7 % соответственно ($p = 0,048$). Легкая степень тяжести СНМ (1–2 прокладки) выявлена у 4,2 и 6,8 %, средняя степень (3 прокладки) – у 2,8 и 6,8 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно, тяжелая степень СНМ (>3 прокладок) отмечалась лишь во 2-й группе РПП у 3,4 % мужчин (все $p > 0,05$) (см. табл. 4).

Проведен также сравнительный анализ выраженности симптомов со стороны нижних мочевых путей в сравниваемых группах. Показатели опросников IPSS и QoL составили 2,78 ± 1,73 и 0,63 ± 0,68 в 1-й группе и 3,00 ± 1,15 и 0,70 ± 0,67 во 2-й группе. Показатель Q_{max} составил 25,29 ± 4,36 и 23,02 ± 4,04 мл/с в 1-й и 2-й группах соответственно (все $p > 0,05$). Однако стоит отметить, что в раннем послеоперационном периоде (до 12 мес) частота встречаемости стриктур уретро-шеечного анастомоза и их эндоскопической коррекции (трансуретральная резекция уретро-шеечного анастомоза) была выше во 2-й группе (все $p \leq 0,05$) (см. табл. 4).

Для сравнительного анализа полученных нами результатов приведены данные крупных рандомизированных клинических исследований [4, 13, 23, 24]. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, были сопоставимы по большинству параметров с данными указанных научных работ (табл. 6).

Таблица 6. *Данные рандомизированных клинических исследований*
Table 6. *Data from randomized clinical trials*

Исследование, год Trial, year	Число пациентов Number of patients	Результаты Results
M. Baunacke и соавт., 2020 [13] M. Baunacke et al., 2020 [13]	936 (РАРП – 404; РПП – 532) (RARP – 404; RRP – 532)	Медиана наблюдения – 6,3 года Частота удержания мочи после РАРП и РПП – 89 и 83 % соответственно (p = 0,03) Частота сохранения ЭФ после РАРП и РПП – 47 и 36 % соответственно (p = 0,08) Median follow-up – 6.3 years Frequency of urinary continence after RARP and RRP – 89 and 83 %, respectively (p = 0.03) EF preservation after RARP and RRP – 47 and 36 %, respectively (p = 0.08)
C. Tholomier и соавт., 2019 [23] C. Tholomier et al., 2019 [23]	1034	Частота удержания мочи через 6, 12 и 72 мес после РАРП – 72,7; 83,5 и 84,9 % соответственно Частота сохранения ЭФ через 6, 12 и 72 мес после РАРП – 45,6; 59,4 и 69,5 % соответственно Frequency of urinary continence 6, 12 and 72 months after RARP – 72.7; 83.5 and 84.9 %, respectively Frequency of EF preservation 6, 12 and 72 months after RARP – 45.6; 59.4 and 69.5 %, respectively
H. Logigan и соавт., 2015 (первые в Румынии 5-летние результаты РАРП) [24] H. Logigan et al., 2015 (first in Romania 5-year RARP outcomes) [24]	207	Частота удержания мочи через 6, 12, 24 и 55 мес после РАРП – 88,3; 88,8; 90,1 и 93,7 % соответственно Частота сохранения ЭФ через 6, 12, 24 и 55 мес после РАРП – 41,1; 44,4; 47,4 и 53 % соответственно Frequency of urinary continence 6, 12, 24 and 55 months after RARP – 88.3; 88.8; 90.1 and 93.7 %, respectively Frequency of EF preservation 6, 12, 24 and 55 months after RARP – 41.1; 44.4; 47.4 and 53 %, respectively

Примечание. *РАРП – робот-ассистированная радикальная простатэктомия; РПП – радикальная позадилонная простатэктомия; ЭФ – эректильная функция.*
Note. *RARP – robot-assisted radical prostatectomy; RRP – radical retropubic prostatectomy; EF – erectile function.*

Заключение

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

Очевидно, что РАРП выглядит наиболее предпочтительным вариантом при выборе метода хирургического лечения больных локализованным РПЖ. Данное утверждение обусловлено достоверно лучшими показателями функциональных результатов (удержание мочи и ЭФ) у мужчин после РАРП, полученными в ходе нашего исследования, по сравнению с РПП.

Важно отметить, что результаты нашего исследования получены в период, когда ведущий хирург и клиника в целом находились на этапе освоения метода/усовершенствования техники проведения РАРП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bhat K.R.S., Moschovas M.C., Sandri M. et al. Stratification of potency outcomes following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy based on age, preoperative potency, and nerve sparing. J Endourol 2021;35:1631–8. DOI: 10.1089/end.2021.0141
3. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Функциональный результат. Часть I. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2019;(3):111–20. DOI: 10.17116/hirurgia2019031111
Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy. Functional result. Part I. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery 2019;(3):111–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2019031111
4. Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370(10):932–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1311593.
5. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EAN-MESTRO-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
6. Abbou C.C., Hoznek A., Salomon L. et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. J Urol 2001;165(6 Pt 1): 1964–6. DOI: 10.1097/00005392-200106000-00027
7. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Ильин Д.М. Пятилетний опыт лечения рака предстательной железы на роботе

"Da Vinci". Нефрология 2016;20(4):103–6.
Mosoyan M.S., Al-Shukri S.Kh., Ilyin D.M. Five year experience in prostate cancer surgery on "Da Vinci" robot. Nefrologiya = Nephrology 2016;20(4):103–6. (In Russ.).
8. Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Генс Г.П. и др. Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Онкоурология 2021;17(3):121–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128
Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Gens G.P. et al. Long-term oncological and functional results of robotassisted radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):121–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128
9. Ramsay C., Pickard R., Robertson C. et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. Health Technol Assess 2012;16(41):1–313. DOI: 10.3310/hta16410
10. Health Quality Ontario. Robotic surgical system for radical prostatectomy: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess.Ser 2017;17(11):1–172.
11. Ilic D., Evans S.M., Allan C.A. et al. Laparoscopic and robot-assisted *vs* open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. BJU Int 2018;121(6):845–53. DOI: 10.1111/bju.14062
12. Nyberg M., Hugosson J., Wiklund P. et al. Functional and oncologic outcomes between open and robotic radical prostatectomy at 24-month follow-up in the Swedish LAPPRO trial. Eur Urol Oncol 2018;1(5): 353–60. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.012
13. Baunacke M., Schmidt M.L., Thomas C. et al. Long-term functional outcomes after robotic *vs*. retropubic radical prostatectomy in routine care: a 6-year follow-up of a large German health services research study. World J Urol 2020;38(7):1701–9. DOI: 10.1007/s00345-019-02956-8
14. Herlemann A., Cowan J.E., Carroll P.R. et al. Community-based outcomes of open *versus* robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2018;73(2):215–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.04.027
15. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная хирургия. Вестник Российской академии наук 2019;89(5):466–9. DOI: 10.31857/S0869-5873895466-469
Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Kolontarev K.B. Robot-assisted surgery. Vestnik Rossiyskoy akademii nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences 2019;89(5):466–9. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869-5873895466-469
16. Отчет официального представителя компании Intuitive Surgical в России ООО «М.П.А. медицинские партнеры». Доступно по: https://robot-davinci.ru/materialy (дата обращения 30.09.2022).
Report of the official Intuitive Surgical, Inc., representative in Russia to M.P.A. Medical Partners. Available at: https://robot-davinci.ru/materialy (accessed on 30.09.2022). (In Russ.).
17. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE Guidelines (CG58). 2008. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg58.
18. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
19. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150(1):110–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35410-1
20. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. JAMA 1997;277(18):1445–51.
21. Rosen M.A., Goldstone L., Lapin S. et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1992;148(2 Pt 1):331–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36587-4
22. Herschorn S., Bruschini H., Comiter C. et al. Surgical treatment of urinary incontinence in men. Materials of the 4th International Consultation on Incontinence. Plymouth: Health Publications, 2009. Pp. 37–111.
23. Tholomier C., Couture F., Ajib K. et al. Oncological and functional outcomes of a large canadian robotic-assisted radical prostatectomy database with 10 years of surgical experience. Can J Urol 2019;26(4):9843–51.
24. Logigan H., Andras I., Pop C.D. et al. Robotic-assisted radical prostatectomy – the 5-year Romanian experience. J BUON 2015;20(4):1068–73.

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

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

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

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

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

Статья поступила: 01.10.2022. **Принята к публикации:** 11.04.2023.
Article submitted: 01.10.2022. **Accepted for publication:** 11.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-66-74

CC BY 4.0

Сравнение сальважной высокомощностной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский, Р.И. Мирзаханов

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

Контакты: Рамиль Ирекович Мирзаханов *mirzakhanov.ramil@ya.ru*

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность сальважной брахитерапии высокой мощности дозы (СБТ-ВМД) в монорежиме и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в лечении локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. За период с января 2017 г. по декабрь 2020 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии получили лечение 60 пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после РПЭ. Выделено 2 группы: в 1-ю группу вошли 30 пациентов, которым проведена сальважная ДЛТ в режиме классического фракционирования; во 2-й группе в рамках научного протокола 30 пациентам выполнено 2 фракции СБТ-ВМД в разовой очаговой дозе 15 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Всем пациентам выполнены мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с лигандами простатического специфического мембранного антигена. Во 2-й группе также проведена трансректальная биопсия ложа удаленной предстательной железы. Проанализированы общая и биохимическая безрецидивная выживаемость, а также структура ранних и поздних лучевых осложнений.

Результаты. Средний возраст всех пациентов на момент проведения сальважной лучевой терапии составил 67,5 года (95 % доверительный интервал 66,1–69,0 года). Медиана времени до развития биохимического рецидива после РПЭ составила 24 мес (межквартильный размах 13–46 мес). Медиана периода наблюдения за всеми пациентами – 45 мес (межквартильный размах 36–63 мес). Выбывших из нашего исследования не было. Отмечена 100 % общая выживаемость в обеих группах. При сравнительном анализе безрецидивной выживаемости по уровню простатического специфического антигена (ПСА) отмечена явная тенденция к ее увеличению во 2-й группе, однако при данном количестве наблюдений достичь статистически значимых различий не удалось ($p = 0{,}075$).

Сальважная ДЛТ оказалась токсичнее СБТ-ВМД. Сравнительная оценка лучевых токсических реакций выявила более высокую частоту ранней генитоуринарной токсичности I степени, интестинальной I и II степеней, а также поздней гастроинтестинальной токсичности I и II степеней в 1-й группе, чем во 2-й.

Заключение. СБТ-ВМД в разовой очаговой дозе 15 Гр за 2 фракции до суммарной очаговой дозы 30 Гр показала себя перспективным методом лечения локальных рецидивов рака предстательной железы после РПЭ с приемлемым профилем токсических реакций. Также отмечена тенденция к увеличению ПСА-специфической безрецидивной выживаемости в группе сальважной брахитерапии по сравнению с сальважной ДЛТ.

Ключевые слова: сальважная брахитерапия, иридий, рак предстательной железы, локальный рецидив, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, сальважная лучевая терапия

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Мирзаханов Р.И. Сравнение сальважной высокомощностной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2023;19(2):66–74. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-66-74

Comparison of salvage high dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for treatment of prostate cancer local recurrence after radical prostatectomy

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskiy, R.I. Mirzakhanov

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

Contacts: Ramil Irekovich Mirzakhanov *mirzakhanov.ramil@ya.ru*

Aim. To compare clinical efficacy of salvage high dose-rate brachytherapy (HDR-BT) and external beam radiotherapy (EBR) in treatment of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy (RP).
Materials and methods. Between January 2017 and December 2020, 60 patients with local recurrence of prostate cancer after RP were treated at the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology. Two groups were identified: group 1 included 30 patients who underwent salvage external beam radiation therapy (EBRT) according to the classical fractionation regimen; in group 2, within the framework of the scientific protocol, 30 patients underwent 2 fractions of salvage HDR-BT with single boost dose of 15 Gy for total boost dose of 30 Gy. All patients in group 2 underwent pelvic multiparametric magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography with prostate-specific membrane antigen ligands. In the 2nd group, transrectal biopsy of the prostate bed was also performed. Overall and biochemical recurrence-free survival, as well as the profile of early and late radiation complications, were analyzed.
Results. Mean age of the patients at the time of salvage radiation therapy was 67.5 years (95 % confidence interval 66.1–69). Median time before development of biochemical relapse after RP was 24 months (interquartile range 13–46 months). Median follow-up period for all patients was 45 months (interquartile range 36–63 months). There were no dropouts in this study. The overall survival rate was 100 % in both groups. Comparative analysis of prostate specific antigen (PSA)-specific recurrence-free survival showed a clear trend toward an increase in the brachytherapy group; however, with the number of observations, statistically significant differences could not be achieved ($p = 0.075$).
Salvage EBRT is more toxic than salvage HDR-BT. Comparative assessment of radiation adverse effects revealed higher frequency of early genitourinary toxicity of grade I and intestinal toxicity of grades I and II in the salvage EBRT group than in the salvage brachytherapy group, as well as late gastrointestinal toxicity of grade I and II.
Conclusion. Salvage HDR-BT with 15 Gy × 2 fractions with total boost dose of up to 30 Gy was proved to be a promising treatment for local recurrence of prostate cancer after RP with an acceptable toxicity profile. There was also a trend towards increased PSA-specific recurrence-free survival in the salvage brachytherapy group compared with the salvage EBRT group.

Keywords: salvage brachytherapy, iridium, prostate cancer, local recurrence, radical prostatectomy, biochemical recurrence, salvage radiation therapy

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Tsibulskiy A.D., Mirzakhanov R.I. Comparison of salvage high dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for treatment of prostate cancer local recurrence after radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):66–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-66-74

Введение

Уже в течение нескольких десятилетий радикальная простатэктомия (РПЭ) – один из ведущих методов лечения как локализованных, так и местно-распространенных форм рака предстательной железы (РПЖ). Однако у 20–40 % пациентов в течение 5–10 лет после РПЭ развивается биохимический рецидив (БХР) [1–3]. Доказано, что именно уровень простатического специфического антигена (ПСА) является чувствительным индикатором рецидива РПЖ после различных первичных методов лечения [4]. Причиной развития БХР после РПЭ может быть как локальный рецидив, так и регионарное или отдаленное метастазирование [3, 5, 6]. Таким образом, пациенты с БХР подвергаются большему риску прогрессирования и метастазирования РПЖ, и следовательно, повышение уровня ПСА после РПЭ является актуальной проблемой современной онкоурологии [7].

Эволюция визуализирующих методов диагностики, таких как мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) органов малого таза с контрастным усилением и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с лигандами простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), позволила выявлять локальный рецидив в ложе удаленной предстательной железы и семенных пузырьков в зависимости от уровня ПСА после операции. В таких клинических ситуациях международные руководства рекомендуют проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в адъювантном или спасительном режиме с добавлением андрогендепривационной терапии или без нее [8, 9].

Отдельно сальважную андрогендепривационную терапию проводят с паллиативной целью, что неуклонно приведет к кастрационно-рефрактерной фазе заболевания, а также к проявлению множества побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем [10].

Однако, несмотря на имеющийся «золотой стандарт» лечения пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, отечественные и зарубежные клиницисты продолжают искать, разрабатывать и пополнять современный арсенал сальважной терапии все новыми методами. Одним из них является сальважная брахитерапия высокой мощности дозы (СБТ-ВМД), которая уже зарекомендовала себя при лечении локальных рецидивов РПЖ после первичных радикальных нехирургических методов. При этом стоит отметить, что

в имеющейся литературе группы пациентов с рецидивом РПЖ после РПЭ, которым проводили СБТ-ВМД, достаточно малы (от 2 до 8 пациентов) и их данные не могут подвергнуться статистической обработке. Этот факт инициировал проведение СБТ-ВМД в рамках научного протокола.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность СБТ-ВМД в монорежиме и ДЛТ при локальном рецидиве РПЖ после РПЭ.

Материалы и методы

Работа проведена в дизайне ретроспективного исследования. В основу исследования положен анализ результатов обследования и лечения 60 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь по поводу локального рецидива РПЖ после РПЭ в Российском научном центре рентгенорадиологии в период с 1 января 2017 г. по декабрь 2020 г.

Критериями отбора пациентов были наличие БХР, подтвержденного не менее чем в 2 измерениях; наличие локального рецидива в ложе удаленной предстательной железы и семенных пузырьков, подтвержденного результатами мпМРТ органов малого таза с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с лигандами F- и Ga-ПСМА; отрицательный хирургический край по данным патоморфологического исследования (R0); отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования; отсутствие послеоперационной лучевой терапии.

Выделены 2 группы пациентов: 1-я группа (основная) – 30 пациентов, которым проведена сальважная ДЛТ по поводу локального рецидива РПЖ после РПЭ; 2-я группа (исследуемая) – 30 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, которым выполнена СБТ-ВМД микроисточниками ^{192}Ir.

В 1-й группе проведена 3D-конформная лучевая терапия в режиме классического фракционирования с использованием методик оптимизации IMRT (intensity-modulated radiation therapy) и VMAT (volumetric modulated arc therapy). Разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр за фракцию, режим облучения 5 дней в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) составила от 66 до 72 Гр за 33–36 фракций. На первом этапе объем радиотерапии был максимальным, в него входили зона регионарного метастазирования (общие, наружные, внутренние подвздошные лимфатические узлы), ложе удаленной предстательной железы с семенными пузырьками, изолированный локальный рецидив. После подведения СОД 44 Гр проводили редукцию объема облучения и радиотерапии подвергались только зона удаленной предстательной железы и местный рецидивный очаг. После достижения СОД 66 Гр при отсутствии острых радиационных повреждений облучению подвергался только объем рецидивной опухоли до СОД 70–72 Гр.

Во 2-й группе проведена СБТ-ВМД за 2 фракции по 15 Гр каждая, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме обычного фракционирования (EQD), рассчитанную согласно линейно-квадратической модели (при соотношении α/β для РПЖ, равном 1,5), составляет около 141,1 Гр. Интервал между фракциями составлял 2 нед.

Андрогендепривационная терапия назначалась всем пациентам за 3 мес до сальважной лучевой терапии и на 3–6 мес после нее.

При БХР после РПЭ пациентам применяли следующие методы исследования: всем больным – мпМРТ органов малого таза с динамическим контрастным усилением и ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА; пациентам 2-й группы – трансректальную биопсию ложа предстательной железы.

Ранние и поздние лучевые осложнения оценивали по общепринятым критериям RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, n (%)*
Table 1. *General characteristics of the patients included in the study, n (%)*

Характеристика Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Стадия: Stage:		
pT1–pT2	19 (63,3)	13 (43,3)
pT3a	9 (30,0)	10 (33,3)
pT3b	2 (6,7)	7 (23,3)
Сумма баллов по шкале Глисона (G): Gleason score (G):		
5–6 (G_1)	7 (23,3)	10 (33,3)
7 (3 + 4) (G_2)	7 (23,3)	5 (16,7)
7 (4 + 3) (G_3)	10 (33,3)	8 (26,7)
8 (4 + 4) (G_4)	4 (13,3)	6 (20,0)
9–10 (G_5)	2 (6,7)	1 (3,3)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Максимальный уровень ПСА после РПЭ, нг/мл: Maximum PSA level after RP, ng/mL:		
<0,5	12 (40,0)	14 (46,7)
0,5–2	13 (43,3)	8 (26,7)
>2	5 (16,7)	8 (26,7)
Максимальный уровень ПСА до РПЭ, нг/мл: Maximum PSA level before RP, ng/mL:		
<10	9 (30,0)	7 (23,3)
10–20	10 (33,3)	12 (40,0)
>20	11 (36,7)	11 (36,7)
Андрогендепривационная терапия: Androgen deprivation therapy:		
нет no	20 (66,7)	23 (76,7)
да yes	10 (33,3)	7 (23,3)
Тазовая лимфаденэктомия: Pelvic lymphadenectomy:		
нет no	6 (20,0)	8 (26,7)
да yes	24 (80,0)	22 (73,3)
Группа риска по классификации NCCN: NCCN risk group:		
низкий риск low risk	2 (6,7)	3 (10,0)
промежуточный риск intermediate risk	12 (40,0)	7 (23,3)
высокий риск high risk	16 (53,3)	20 (66,7)

Примечание. *ПСА – простатический специфический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.*
Note. *PSA – prostate specific antigen; RP – radical prostatectomy; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.*

Средний возраст пациентов на момент проведения сальважной лучевой терапии составил 67,5 (53–82) года (95 % доверительный интервал (ДИ) 66,1–69,0 года).

Медиана времени до развития БХР после РПЭ составила 24 мес (межквартильный размах 13–46 мес), что соответствует мировым данным о том, что БХР возникает в первые 1,5–2 года после РПЭ.

Медиана периода наблюдения за всеми пациентами – 45 мес (межквартильный размах 36–63 мес).

Биохимической прогрессией после сальважной лучевой терапии считали повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл при отсутствии выраженного тканевого компонента в ложе удаленной предстательной железы.

После регистрации второго БХР всем пациентам проводили мпМРТ органов малого таза с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с ПСМА для исключения прогрессирования заболевания и определения факта достижения локального контроля. При отрицательном результате визуализирующих методов, т. е. при отсутствии данных о наличии прогрессирования онкологического процесса после сальважной лучевой терапии, пациентам со вторым БХР выполняли повторную трансректальную или трансперинеальную биопсию ложа удаленной предстательной железы. При отсутствии данных о наличии опухолевого процесса при гистологическом исследовании пациент переходил из группы второго БХР в группу динамического наблюдения.

Статистическая обработка. На первом этапе проводили проверку нормальности распределения показателя в каждой из сравниваемых групп. В качестве критериев нормальности применяли критерий Колмогорова–Смирнова и критерий Шапиро–Уилка, обладающий повышенной чувствительностью к малым выборкам. Количественные показатели, имеющие

нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений, границ 95 % ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2-критерия Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Для оценки ПСА-специфической безрецидивной выживаемости больных РПЖ после сальважного лечения применяли метод Каплана–Майера. При оценке статистической значимости различий выживаемости использовали *log-rank*-критерий. Результаты по всем применяемым методам считали статистически значимыми при p <0,05.

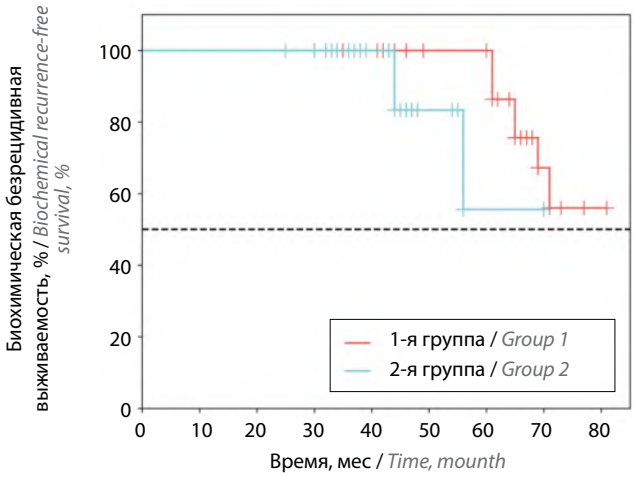


Рис. 1. *Сравнительный анализ биохимической безрецидивной выживаемости пациентов исследуемых групп*
Fig. 1. *Comparative analysis of biochemical recurrence-free survival in the study groups*

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по основным показателям, что позволило сравнить непосредственные и отдаленные результаты сальважного лечения. Нулевая гипотеза заключалась в том, что распределения сроков выживания не отличаются в исследуемых группах. Выбывших из нашего исследования не было. Отмечена 100 % общая выживаемость в обеих группах. Период наблюдения за пациентами составил от 25 до 81 мес (медиана 45 мес). Исходной точкой являлась дата начала сальважной лучевой терапии, а конечной точкой (или событием) – биохимическая прогрессия после начала лечения, оцениваемая каждые 3 мес по уровню ПСА.

При анализе выживаемости без биохимического прогрессирования выявлено, что в 1-й группе БХР зарегистрирован у 7 пациентов, во 2-й группе – у 3. Медиана безрецидивной выживаемости не достигнута в обеих группах. Локальный контроль составил 100 % в обеих группах.

Данные о ПСА-специфической безрецидивной выживаемости пациентов обеих групп представлены на рис. 1.

Анализ показал, что 75-й процентиль срока дожития в 1-й группе составил 69 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 61–не достигнут), во 2-й группе – 56 мес (95 % ДИ 44–не достигнут); 25-й процентиль срока дожития в обеих группах не был достигнут.

Различия в показателях безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью *log-rank*-критерия, не были статистически значимы (p = 0,075).

При сравнительном анализе ПСА-специфической безрецидивной выживаемости отмечается явная тенденция к ее увеличению во 2-й группе, однако при данном количестве наблюдений достичь статистически значимых различий не удалось.

Токсические реакции. На момент начала лучевого лечения у подавляющего числа пациентов (n = 59) не было зафиксировано серьезных патологических изменений со стороны органов пищеварительной системы. Только у 1 пациента отмечались невыраженные явления хронического колита и тромбофлебита геморроидальных вен.

При оценке ранних и поздних лучевых осложнений в обеих группах не выявлено генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности IV степени. Также во 2-й группе отсутствовали как ранние, так и поздние гастроинтестинальные радиационные повреждения (табл. 2).

Стоит отметить, что ранние осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей в основном были представлены изменениями I степени, не требующими какой-либо терапии. Клинически они проявлялись учащением мочеиспускания более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, а также эпизодами незначительной по объему потери мочи вследствие возникшей ургентности.

На рис. 2 и 3 показана структура ранних и поздних токсических реакций.

С учетом отсутствия острых радиационных повреждений прямой кишки во 2-й группе при сравнении ранней гастроинтестинальной токсичности также выявлены статистически значимые различия в группах по I и II степеням.

Отмечались токсические реакции со стороны прямой кишки I степени, клинически они были представлены увеличением частоты позывов к дефекации, не требующим медикаментозной коррекции, или болью в прямой кишке, не требующей назначения анальгетиков. Во 2-й группе данные изменения не отмечены.

Таблица 2. *Токсические реакции, n (%)*
Table 2. *Toxicity, n (%)*

Токсическая реакция Toxicity	**Степень** Grade	**1-я группа** Group 1	**2-я группа** Group 2	***p***
Ранняя генитоуринарная Early genitourinary	I	16 (53)	7 (23)	0,033
	II	2 (7)	1 (3)	0,48
	III	0	0	
Ранняя гастроинтестинальная Early gastrointestinal	I	8 (27)	0	0,003
	II	5 (17)	0	0,019
	III	2 (7)	0	0,14
Поздняя генитоуринарная Late genitourinary	I	4 (13)	4 (13)	0,24
	II	3 (10)	0	
	III	0	0	
Поздняя гастроинтестинальная Late gastrointestinal	I	4 (13)	0	0,04
	II	4 (13)	0	0,04
	III	1 (3)	0	0,34

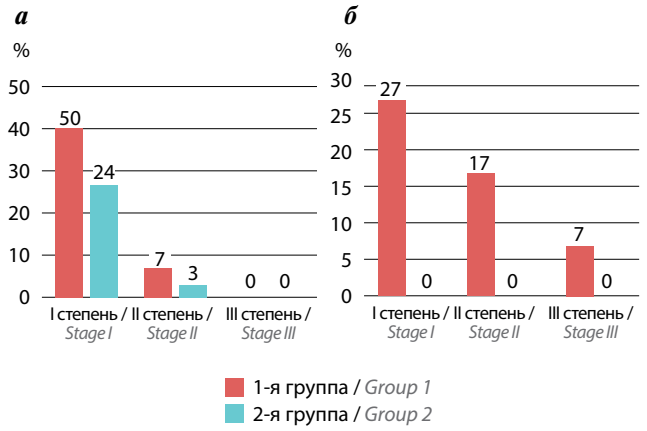


Рис. 2. *Структура ранних генитоуринарных (а) и гастроинтестинальных (б) токсических реакций*
Fig. 2. *Profile of early genitourinary (a) and gastrointestinal (б) toxicity events*

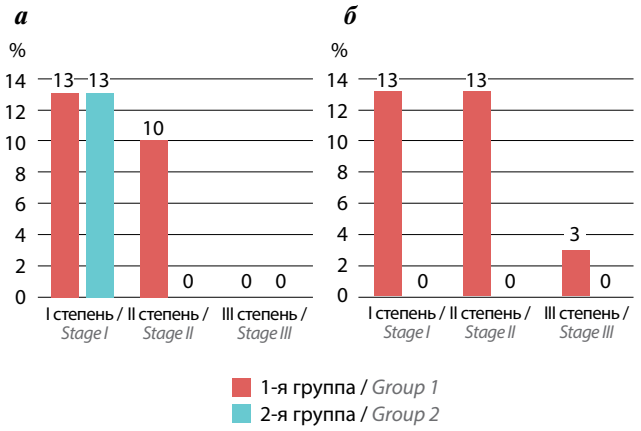


Рис. 3. *Структура поздних генитоуринарных (а) и гастроинтестинальных (б) токсических реакций*
Fig. 3. *Profile of late genitourinary (a) and gastrointestinal (б) toxicity events*

Обсуждение

В зарубежной литературе применению сальважной брахитерапии при локальном рецидиве РПЖ после радиотерапевтических методов лечения посвящено множество статей [11, 12], однако имеются лишь единичные описания клинических случаев и немногочисленные сообщения о сальважной низкодозной или высокодозной брахитерапии локальных рецидивов после РПЭ с послеоперационной радиотерапией или без нее [13–15]. Группы в данных исследованиях малочисленны и не поддаются статистической обработке.

Так, в работе В.А. Солодкого и соавт. исследовалась эффективность СБТ-ВМД у 28 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после различных методов первичного лечения, из них только 5 пациентов были после РПЭ. В работе отмечена низкая токсичность метода при высоком уровне локального контроля [16].

В исследовании А.Д. Каприна и соавт. СБТ-ВМД проводилась в различных режимах фракционирования: 1 фракция 19 Гр и 2 фракции с РОД 15 Гр. Через 1 год наблюдения у 7 из 8 пациентов отмечалась стабилизация опухолевого процесса, при этом не было выявлено значимых осложнений со стороны критических органов [17].

В статье Д.М. Ягудаева и соавт. рассмотрено 2 клинических случая, в которых применялись технологии СБТ-ВМД рецидива РПЖ после нехирургических методов лечения [18].

В доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, посвященных сравнительному анализу СБТ-ВМД и ДЛТ в лечении изолированных локальных рецидивов РПЖ после хирургического лечения.

Уже на протяжении десятка лет продолжается активная дискуссия в отношении режима лучевой терапии при БХР, а также при локальном и локорегионарном рецидиве РПЖ после РПЭ. Три года назад были опубликованы результаты современных проспективных рандомизированных исследований с адекватными критериями отбора пациентов в исследуемые группы. Анализ результатов лечения более 2000 пациентов при медиане наблюдения от 4,5 до 6 лет свидетельствовал о том, что получены практически идентичные результаты 5-летней безрецидивной выживаемости после как адъювантной, так и сальважной ДЛТ (89 % против 88 %) [19–22].

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществе адъювантной ДЛТ в отношении безрецидивной выживаемости пациентов. При этом результаты проведенных исследований демонстрируют увеличение числа клинически значимых лучевых осложнений после адъювантной ДЛТ.

Согласно рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2023 г., показанием к проведению сальважной ДЛТ является неопределяемый уровень ПСА, который впоследствии становится определяемым и подтвержденным в 2 последовательных измерениях, а также феномен персистенции уровня ПСА после РПЭ [23].

Стоит отметить, что сильными сторонами текущего исследования являются строгий отбор пациентов, а также самый большой и уникальный клинический материал с медианой наблюдения 45 мес. Основное ограничение – одноцентровой и ретроспективный характер исследования.

Таким образом, как в зарубежной, так и в отечественной литературе уже определяется место СБТ-ВМД как высокоэффективного метода лечения пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, однако данный подход пока остается экспериментальным и требует дальнейшего набора пациентов и анализа результатов лечения.

Заключение

В нашем исследовании СБТ-ВМД в монорежиме зарекомендовала себя высокоэффективным методом лечения изолированных локальных рецидивов РПЖ после РПЭ. Несмотря на малое число пациентов, включенных в исследование, было показано, что СБТ-ВМД не уступает традиционной сальважной ДЛТ по эффективности, а значит, требуются дальнейший набор пациентов и оценка отдаленных результатов лечения.

Стоит отметить, что при подведении СОД 30 Гр за 2 фракции с РОД 15 Гр в зону локального рецидива РПЖ СБТ-ВМД показала низкий профиль генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности по сравнению с сальважной ДЛТ, что статистически и клинически значимо влияет на качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Artibani W., Porcaro A.B., De Marco V. et al. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: a review. Urol Int 2018;100(3):251–62. DOI: 10.1159/000481438
2. Barlow S.K., Oyekunle T., Janes J.L. et al. Prostate weight and prostate cancer outcomes after radical prostatectomy: results from the SEARCH cohort study. Prostate 2022;82(3):366–72. DOI: 10.1002/pros.24283
3. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294(4):433–9. DOI: 10.1001/jama.294.4.433
4. Fenton J.J., Weyrich M.S., Durbin S. et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review of the US preventive services task force. JAMA 2018;319(18):1914–31. DOI: 10.1001/jama.2018.3712
5. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urology 2003;169(2):517–23. DOI: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
6. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. Eur Urol 2007;51(5):1175–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.015
7. Stensland K.D., Caram M.V., Burns J.A. et al. Recurrence, metastasis, and survival after radical prostatectomy in the era of advanced treatments. J Clin Oncol 2022;40:5090. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5090
8. Tendulkar R.D., Agrawal S., Gao T. et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2016;34(30):3648–54. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9647
9. Gandaglia G., Fossati N., Karnes R.J. et al. Use of concomitant androgen deprivation therapy in patients treated with early salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: Long-term results from a Large, multi-institutional series. Eur Urol 2018;73(4):512–8. DOI: 10.1016/jeururo.2017.11.020
10. Spry N.A., Galvão D.A., Davies R. et al. Long-term effects of intermittent androgen suppression on testosterone recovery and bone

mineral density: results of a 33-month observational study. BJU Int 2009;104(6):806–12. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08458.x
11. Gaztañaga M., Crook J.M. Permanent seed brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a case report and review of the literature. Brachytherapy 2013;12(4):338–42. DOI: 10.1016/j.brachy.2012.04.006
12. Hosogoe S., Soma O., Matsumoto T. et al. Salvage brachytherapy for castration-resistant and external beam radiotherapy-resistant local recurrence 17 years after radical prostatectomy. Case Rep Urol 2015;2015:839738. DOI: 10.1155/2015/839738
13. Strom T.J., Wilder R.B., Fernandez D.C. et al. High-dose-rate brachytherapy with or without intensity modulated radiation therapy as salvage treatment for an isolated, gross local recurrence of prostate cancer post-prostatectomy. Brachytherapy 2014;13(2):123–7. DOI: 10.1016/j.brachy.2013.09.008
14. Kumar A.M.S., Smith K.L., Reddy C.A. et al. Safety and efficacy of salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate bed recurrences following radical prostatectomy. J Contemp Brachytherapy 2015;7(4):241–6. DOI: 10.5114/jcb.2015.54050
15. Buchser D., Gomez-Iturriaga A., Melcon J.I. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for histologically confirmed macroscopic local relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. J Contemp Brachytherapy 2016;8(6):477–83. DOI: 10.5114/jcb.2016.64441
16. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения. Онкоурология 2019;15(2):73–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-73-76
Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybulskiy A.D. et al. Salvage high dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after different types of radical treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):73–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-73-76
17. Каприн А.Д., Иванов С.А., Карякин О.Б. и др. Спасительная высокомощностная брахитерапия рецидива рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):112–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-112-119
Kaprin A.D., Ivanov S.A., Karyakin O.B. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):112–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-112-119
18. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):171–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175
Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Kalinin M.R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):171–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175
19. Kneebone A., Fraser-Browne C., Duchesne G.M. et al. Adjuvant radiotherapy *versus* early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2020;21(10):1331–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3
20. Parker C.C., Clarke N.W., Cook A.D. et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet 2020;396(10260):1413–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1
21. Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I. et al. Adjuvant radiotherapy *versus* early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(10):1341–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
22. Vale C.L., Fisher D., Kneebone A. et al. ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet 2020;396(10260):1422–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
23. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(12):55–6. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0063

Вклад авторов
А.Ю. Павлов: разработка концепции и научного дизайна статьи, интерпретация полученных данных, ответственность за целостность всех частей статьи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи;
А.Г. Дзидзария: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, участие в обсуждении и интерпретации результатов;
А.Д. Цыбульский: формирование брахитерапевтического раздела базы данных, катамнез исследуемой группы, проведение статистического анализа, участие в обсуждении и интерпретация результатов;
Р.И. Мирзаханов: статистический анализ полученных данных, сбор и научная обработка данных литературы по теме публикации, ведение базы данных, участие в обсуждении и интерпретации результатов, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи.
Authors' contributions
A.Yu. Pavlov: the concept and scientific design of the article, interpretation of the obtained data, responsibility for the integrity of all parts of the article, formulation of conclusions, approval of the final version of the article;
A.G. Dzidzaria: analysis of the obtained data, revision of the manuscript, participation in the discussion and interpretation of the results;
A.D. Tsibulskiy: formation of the brachytherapy section of the database, catamnesis of the study group, statistical analysis, participation in the discussion and interpretation of the results;
R.I. Mirzakhanov: statistical analysis of the data, collection and scientific processing of literature data on the topic of publication, maintenance of the database, participation in the discussion and interpretation of the results, preparation of the first version and editing the final text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: https://orcid.org/0000-0002-2905-7735
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: https://orcid.org/0000-0001-5789-375X
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskiy: https://orcid.org/0000-0002-1647-6180
Р.И. Мирзаханов / R.I. Mirzakhanov: https://orcid.org/0000-0001-9739-4744

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Протокол № 61/2014 от 27.01.2014.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 61/2014 dated 27.01.2014.

Статья поступила: 01.03.2023. **Принята к публикации:** 19.05.2023.
Article submitted: 01.03.2023. **Accepted for publication:** 19.05.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-75-88

CC BY 4.0

Клинические аспекты рака предстательной железы у больных с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации

А.И. Стукань[1, 2], Р.А. Мурашко[1, 2], К.М. Нюшко[3], Т.Ю. Семиглазова[4, 5], М.М. Григорян[1], В.С. Жданов[1], Х.Р. Товбулатова[1], А.А. Мухортов[1]

[1]*ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;*
[2]*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;*
[3]*Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;*
[4]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;*
[5]*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41*

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

Введение. В клинической практике наблюдается необходимость прогнозирования клинического течения рака предстательной железы (РПЖ) при наличии герминальных и соматических мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) ввиду нетипичного ответа на стандартные методы лечения. Также целесообразность тестирования мутационного статуса генов HRR обусловлена возможностью применения стратегии PARP-ингибирования Олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ).
Помимо расширения возможностей таргетной терапии недооценена необходимость информирования родственников о вероятности носительства герминальных мутаций. Также важно осознание факта накопления соматических изменений как в первичной опухоли, так и в метастатическом очаге в процессе эволюции опухоли и под влиянием лекарственного лечения, что диктует возможность повторной биопсии при исчерпанных вариантах терапии.
Цель исследования – изучение особенностей клинического течения и ответа на лекарственную терапию РПЖ в зависимости от выявленных мутаций в генах HRR.
Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера № 1 (Краснодар). Ретроспективно проанализированы клинико-морфологические данные 27 больных РПЖ с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*). Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22.
Результаты и заключение. Медиана возраста пациентов составила 61 год. Чаще выявлялись мутации в генах *BRCA2* (37 %), *CHEK2* (18,5 %), *ATM* (14,8 %). Более половины пациентов (69 %) имели первично-метастатическое заболевание. Чаще выявлены опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), прогностическая группа 2 (G_2) и 7 (4 + 3), прогностическая группа 3 (G_3) по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) – по 27 % соответственно. На время до развития мКРРПЖ не влиял тип мутации (p = 0,216). Время до развития кастрационной резистентности близко к статистической значимости увеличивается в случае первичной распространенности T3–4N0M0 по сравнению с другой распространенностью (*log-rank* p = 0,092). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при монохимиотерапии доцетакселом значимо дольше при назначении по поводу метастатического гормоночувствительного РПЖ с мутациями в генах HRR по сравнению с назначением препарата при мКРРПЖ (p = 0,061) и первично метастатическом заболевании (p = 0,04). При этом риск прогрессирования на фоне терапии выше при наличии поражения регионарных лимфатических узлов при первичной распространенности (p = 0,005; отношение рисков 1,167; 95 % доверительный интервал 2,765–267). Также выявлено преимущество в ВБП при назначении доцетаксела при мутациях в генах *BRCA1/2* и *ATM* по сравнению с другими мутациями (p = 0,038). При назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона время без прогрессирования близко к статистической

значимости выше в группе пациентов с РПЖ с мутациями в генах HRR прогностической группы G_3 (ISUP) по сравнению с другими прогностическими группами (*log-rank p* = 0,091, Breslow *p* = 0,076, Taron-Ware *p* = 0,074). Таргетную терапию PARP-ингибитором Олапарибом в представленном исследовании получили 10 пациентов с мутациями HRR. При этом по данным регистрационного исследования III фазы PROfound показано преимущество Олапариба при мКРРПЖ в выживаемости без рентгенологического прогрессирования как при герминальных, так и при соматических мутациях в группе А (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) и в общей группе (А и В – других мутаций HRR).

Ключевые слова: HRR, герминальная мутация, соматическая мутация, доцетаксел, кастрационная резистентность, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*

Для цитирования: Стукань А.И., Мурашко Р.А., Нюшко К.М. и др. Клинические аспекты рака предстательной железы у больных с выявленными герминальными и соматическими мутациями в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Онкоурология 2023;19(2):75–88. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-75-88

Clinical aspects of prostate cancer in patients with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair genes

A.I. Stukan[1, 2], R.A. Murashko[1, 2], K.M. Nyushko[3], T.Yu. Semiglazova[4, 5], M.M. Grigoryan[1], V.S. Zhdanov[1], H.R. Tovbulatova[1], A.A. Mukhortov[1]

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

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

Background. In clinical practice, there is a need to predict clinical behavior of prostate cancer with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair (HRR) genes due to an atypical response to standard treatment methods. Also, the expediency of testing the mutational status of HRR genes is dictated by the possibility of using the PARP-inhibition strategy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).
In addition to expanding the possibilities for targeted therapy the necessity to inform the relatives of mutation carriers is underestimated. It is also important to realize the fact of accumulation of somatic changes both in the primary tumor and in the metastatic lesion during tumor evolution and under treatment, which dictates the possibility of repeated biopsy with exhausted therapy possibilities.
Aim. Evaluation of prostate cancer clinical behavior features and response to drug therapy depending on the identified mutations in the HRR genes.
Materials and methods. The study was performed at the Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar). Clinical and morphological data of 27 patients with prostate cancer and identified germinal and somatic mutations in HRR genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*) were retrospectively analyzed. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v.22 statistical package.
Results and conclusion. The median age of patients was 61 years. The most frequent were mutations in the *BRCA2* (37 %), *CHEK2* (18.5 %), *ATM* (14.8 %) genes. More than half of the patients (69 %) had primary metastatic disease. The differentiation grade of G_2 and G_3 according to the classification of the International Society of Urological Pathologists (ISUP) with Gleason score of 7 (3 + 4) and 7 (4 + 3) were both detected in 27 % of cases. The type of mutation did not affect the time of castration resistance development (*p* = 0.216). The time to castration resistance increased close to statistical significance in the case of primary stage of T3–4N0M0 compared to other stages (*log-rank p* = 0.092). Progression-free survival (PFS) with docetaxel monochemotherapy was significantly longer when prescribed for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with mutations in HRR genes compared to mCRPC (*p* = 0.061) and to primary metastatic disease (*p* = 0.04). At the same time, the risk of progression during therapy was higher for presence of regional lymph node metastases with primary advancement (*p* = 0.005; hazard ratio 1.167; 95 % confidence interval 2.765–267). There was also an advantage in PFS when prescribing docetaxel for *BRCA1/2* and *ATM* mutations in comparison with other mutations (*p* = 0.038). When prescribing therapy with 2nd generation antiandrogens or abiraterone, progression-free survival is higher in the group of patients with prostate cancer with Gleason score of 7 (4 + 3) compared to cohort with other morphological types, and this difference is almost statistically significant (*log-rank p* = 0.091, Breslow *p* = 0.076, Taron-Ware *p* = 0.074). Targeted therapy with the PARP inhibitor Olaparib in the performed trial was received by 10 patients with HRR mutations. At the same time, according to the data of the PROfound trial, the advantage of Olaparib in radiological PFS was shown in germinal and somatic mutations in group A (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) and in the general

group (A and B – other HRR mutations).

Keywords: HRR, germinal mutation, somatic mutation, docetaxel, castration resistance, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*

For citation: Stukan A.I., Murashko R.A., Nyushko K.M. et al. Clinical aspects of prostate cancer in patients with germinal and somatic mutations in DNA homologous recombination repair genes. Onkourologiya = Cancer Urology 2023; 19(2):75–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-75-88

Введение

Ввиду расширения возможностей определения генетических изменений при раке предстательной железы (РПЖ) в литературе все чаще появляются сообщения о влиянии этих изменений на эффективность стандартных методов лечения данной патологии. В исследовании G. Chakraborty и соавт. с включением 1302 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ показано, что у 67 пациентов с герминальными мутациями (ГМ) в генах *BRCA2* наблюдалось более быстрое прогрессирование до метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) с 5-летней безметастатической выживаемостью 50–60 % [1, 2]. При анализе циркулирующей опухолевой ДНК у 202 пациентов, получивших абиратерона ацетат или энзалутамид, выявлено, что резистентность к терапии связана с дефектами генов *BRCA2* и *ATM* вне зависимости от других прогностических факторов [3].

Кроме этого, ГМ могут предрасполагать к уникальным паттернам последующих соматических изменений. В исследовании E. Nizialek и соавт. с включением 1042 больных РПЖ показано, что при ГМ *CHEK2* зачастую не выявлено биаллельной инактивации *CHEK2* и возможна ассоциация с соматической мутацией *CDK12*, что предполагает синергичную роль в канцерогенезе. Этот уникальный механизм канцерогенеза существенно отличается от носительства ГМ *BRCA2* [4].

Различное клиническое течение и эффективность терапии при наличии мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) могут быть связаны с маркером дефицита репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (Homologous recombination Repair Deficiency, HRD), определяемым как наличие крупных геномных перестроек, потеря гетерозиготности и аллельный дисбаланс теломер. В исследовании T.L. Lotan и соавт. проанализированы 3 группы пациентов с РПЖ из различных онкологических центров: Johns Hopkins University (JHU) с выявленными ГМ *BRCA2*, *ATM* и *CHEK2* ($n = 64$), TCGA ($n = 391$) и PROGENE ($n = 102$). В когорте JHU опухоли с ГМ *BRCA2* имели более высокие показатели HRD (медиана 27), чем опухоли с ГМ *ATM* или *CHEK2* (медиана 16,5 ($p = 0{,}029$) и 9 ($p < 0{,}001$) соответственно). В группе пациентов из базы TCGA для опухолей без мутаций в HRR средний балл HRD составил 11, что значительно ниже, чем для рака яичников без мутаций в генах *BRCA1/2* (медиана 28) [5].

В целом первичная опухоль предстательной железы характеризуется низкими показателями HRD, которые могут демонстрировать более высокий уровень при ГМ *BRCA2* или соматических мутациях *TP53*. У носителей ГМ *BRCA2* биаллельные изменения гена присутствуют только в 70–80 % случаев РПЖ [5]. До 20 % случаев РПЖ у носителей ГМ *BRCA2* являются спорадическими и не связаны с дефицитом HRR [6]. Кроме того, очевидно, что не все мутации в генах HRR приводят к идентичным последствиям для репарации ДНК [7]. Так, РПЖ у носителей ГМ *BRCA2* имеет более высокие показатели HRD в сравнении с ГМ *ATM*. При этом опухоли с ГМ *ATM* имеют более высокие показатели HRD в сравнении с ГМ *CHEK2*. Эти данные могут частично объяснить различия клинического течения при наличии разных мутаций HRR [8].

В клинической практике наблюдается необходимость прогнозирования клинического течения РПЖ при наличии ГМ и соматических мутаций в генах HRR ввиду нетипичного ответа на стандартные методы лечения. Кроме расширения возможностей таргетной терапии при мКРРПЖ в клинической практике недооценена необходимость выявления наследственного характера заболевания для информирования родственников носителей мутаций. Также при исчерпанных вариантах терапии мКРРПЖ важно осознание возможности проведения повторных биопсий ввиду накопления соматических изменений как в первичной опухоли, так и в метастатическом очаге в процессе эволюции опухоли и под влиянием лекарственной терапии [9].

Цель исследования – проанализировать особенности клинического течения и ответа на лекарственную терапию РПЖ в зависимости от выявленных мутаций в генах HRR.

Материалы и методы

Исследование одобрено комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) (выписка из протокола очередного заседания № 25 от 24.11.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследование.

Проанализированы данные 27 больных РПЖ с выявленными ГМ и соматическими мутациями в генах HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *FANCL*). За период с 2022 по 2023 г. биоматериал отправлялся по программе поддержки молекулярных исследований

Российского общества клинической онкологии. По данным протоколов лабораторий мутации определены методом секвенирования нового поколения (Атлас, Соло-тест ABC; AmoyDx HANDLE HRR NGS Panel 24; NextSeq 550 (Illumina)). С конца 2022 г. материал отправлялся в лабораторию молекулярно-генетической диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).

Пациентам по показаниям при метастатическом гормоночувствительном РПЖ (мГЧРПЖ) или мКРРПЖ назначали монохимиотерапию доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 21 день, терапию антиандрогенами 2-го поколения (энзалутамид, апалутамид) или абиратерона ацетатом, кабазитакселом 25 мг/м^2 1 раз в 21 день и PARP-ингибитор Олапариб на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ) и кастрационного уровня тестостерона.

На момент среза данных (июнь 2023 г.) пациенты получили или находились в процессе получения указанной терапии, радионуклидной терапии или таргетной терапии PARP-ингибитором. Оценены выживаемость без радиологического прогрессирования и выживаемость без прогрессирования (ВБП) по уровню простатического специфического антигена (ПСА) от начала терапии доцетакселом и антиандрогенами 2-го поколения или абиратероном до биохимического прогрессирования при клиническом ухудшении. Биохимическое прогрессирование устанавливали при 3 последовательных повышениях уровня ПСА с разницей 1 нед, увеличении на 50 % от надира в 2 измерениях, уровне ПСА >2,0 нг/мл. Также изучена частота снижения уровня ПСА >30, >50 и >90 % на фоне лекарственной терапии.

Статистический анализ выполняли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22. Количественные характеристики оценивали описательными статистиками. В зависимости от вида распределения результаты представлены как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). В условиях ненормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова применяли метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности определяли связь номинальных величин – исходов с факторами риска. В данных случаях статистическую значимость корреляции оценивали с использованием χ^2-критерия и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p <0,05. Для оценки значимости клинических, морфологических и молекулярно-биологических факторов выживаемости без прогрессирования выполняли многофакторный регрессионной анализ пропорциональных рисков Кокса (proportional hazard regression model) методом пошагового исключения Вальда. Для определения времени до кастрационной резистентности и времени без прогрессирования от начала каждого вида терапии построены кривые Каплана–Майера с подгрупповым анализом. Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по *log-rank*-тесту, критериям Breslow и Tarone-Ware.

Результаты

Ввиду отсутствия в некоторых случаях гистологического материала первичной опухоли на исследование отправляли кровь пациента и, соответственно, ГМ проанализированы по лимфоцитам периферической крови. Одновременно гистологический материал первичной опухоли и периферическая кровь пациента на наличие мутаций в генах HRR проанализированы в 21 случае. Тем не менее в большинстве случаев в протоколе лаборатории данные о типе мутации (герминальной или соматической) клиницисту не предоставлялись. Повторных биопсий как опухоли предстательной железы, так и метастатического очага не выполнено ни в одном случае. В большинстве случаев выявлены мутации в генах *BRCA2* (37 %), *CHEK2* (18,5 %) и *ATM* (14,8 %).

Данные о спектре мутаций и используемом материале для генетического исследования представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов составила 61 (38–84) год. Более половины пациентов (69 %) в исследовании имели первично метастатическое заболевание с основной локализацией первичного метастатического поражения в костной системе (90 %). На момент включения в исследование все пациенты имели метастатическое заболевание. По гистологическому строению большинство опухолей (92,6 %) были представлены ацинарной аденокарциномой, в 1 случае выявлен крупноклеточный нейроэндокринный рак (ГМ *BRCA2*) и в 1 – рак с апокринной метаплазией. В 14,8 % случаев обнаружена вторая локализация опухоли – рак грудной железы, поджелудочной железы, мочевого пузыря, карцинома Меркеля. Далее из анализа клинико-морфологических характеристик исключен нейроэндокринный рак. Чаще выявлены опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), прогностическая группа 2 (G_2) по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) – 27 % и 7 (4 + 3), прогностическая группа 3 (G_3) – 27 %. На момент среза данных 92 % пациентов имели мКРРПЖ.

Данные о первичных методах лечения и терапии при прогрессировании мГЧРПЖ/мКРРПЖ представлены в табл. 2.

При оценке корреляций клинико-морфологических параметров с типом мутаций в генах HRR показано, что возраст манифестации заболевания, степень дифференцировки по классификации ISUP, сумма баллов по шкале Глисона, первичная распространенность и снижение уровня ПСА при различных вариантах лекарственной терапии не зависели от типа мутации (*BRCA1/2* и *ATM* и других мутаций HRR). Оценка снижения уровня ПСА проведена ретро-

Таблица 1. *Выявленные типы мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации и биоматериал для анализа (n = 27)*

Table 1. *Identified types of mutations in DNA homologous recombination repair genes and biomaterials for analysis (n = 27)*

Ген Gene	Мутация Mutation	Биоматериал для анализа Biomaterial for analysis	Герминальная/ соматическая мутация Germinal/somatic mutation
BRCA2 (*n* = 9)	c.9371A>T	Периферическая кровь Peripheral blood	Герминальная мутация Germinal mutation
	c.9371A>T		
	c.3846_3847del		
	c.9976delA	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
	c.4632delC		
	chr13:32912466C>CTGCT		
	c.3847_3848del		
	c.7879A>T		
	c.3860dupA		Соматическая мутация Somatic mutation
BRIP1 (*n* = 1)	chr17:59924582C>G	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
CHEK2 (*n* = 6)	c.470T>C	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Герминальная мутация Germinal mutation
	c.470T>C		
	c.470T>C		
	c.470T>C	Периферическая кровь Peripheral blood	
	c.444+1G>A		
	c.444+1G>A	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	
BRCA1 (*n* = 2)	c.5251C>T	Периферическая кровь	Герминальная мутация Germinal mutation
	c.5278-2A	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
CDK12 (*n* = 3)	c.2738_2739del	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
	c.247dupT		
	c.135delT		
PPPR2A (*n* = 1)	chr8:26227671C>A	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Соматическая мутация Somatic mutation
ATM (*n* = 5)	c.8287C>T	Гистоблок и кровь Histoblock and blood	Без уточнения Not specified
	chr11:108180940T>C		
	c.1240C>T		
	c.7307+1G>A		
	c.7630-2A>C		

спективно в группе пациентов, которые на момент среза данных имели прогрессирование на фоне терапии, и с учетом наименьшего значения уровня ПСА в процессе лечения. Обнаружено, что снижение уровня ПСА ≥90 % от исходного значения при назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона ассоциировано с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*, *ATM* и наличием других типов мутаций в генах HRR ($p = 0{,}011$) (табл. 3).

На снижение уровня ПСА ≥90 % от исходного значения статистически значимо влияли назначение монохимиотерапии доцетакселом при мГЧРПЖ ($p = 0{,}011$), а также терапия антиандрогенами 2-го поколения при мГЧРПЖ ($p = 0{,}077$) (табл. 4).

Таблица 2. *Клинико-морфологическая характеристика больных раком предстательной железы при наличии мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации*

Table 2. *Clinical and morphological characteristics of patients with prostate cancer and mutations in DNA homologous recombination repair genes*

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет: Age, years:	
медиана median	61
min–max	38–84
25–75-й квартили 25th–75th quartiles	52–65
Гистологическое строение, *n*: Histological structure, *n*:	
ацинарная аденокарцинома acinar adenocarcinoma	25
нейроэндокринный рак neuroendocrine cancer	1
апокринная метаплазия apocrine metaplasia	1
Распространенность (*n* = 26), *n*: Advancement (*n* = 26), *n*:	
T1–2N0M0	1
T3–4N0M0	5
T1–4N1M0	2
T1–4N0–1M1	18
Вторая локализация опухоли, *n*: Secondary tumor location, *n*:	
не выявлена not detected	23
рак поджелудочной железы pancreatic cancer	1
рак грудной железы breast cancer	1
карцинома Меркеля Merkel cell carcinoma	1
рак мочевого пузыря bladder cancer	1
Степень дифференцировки (ISUP) (*n* = 26), *n*: Differentiation grade (ISUP) (*n* = 26), *n*:	
1	4
2	7
3	7
4	3
5	5
Сумма баллов по шкале Глисона (*n* = 26), *n*: Gleason score (*n* = 26), *n*:	
5 (3 + 2)	1
6 (2 + 4)	1
6 (3 + 3)	2
7 (3 + 4)	7
7 (4 + 3)	7
8 (4 + 4)	3
9 (4 + 5)	1
9 (5 + 4)	2
10 (5 + 5)	2
Первичное лечение аденокарциномы (*n* = 26), *n*: Primary adenocarcinoma treatment (*n* = 26), *n*:	
АДТ ADT	7
орхидэктомия orchiectomy	1
АДТ + доцетаксел ADT + docetaxel	6

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Characteristic	Значение Value
максимальная андрогенная блокада maximal androgen blockade	3
дистанционная лучевая терапия + АДТ external beam radiotherapy + ADT	3
РПЭ + дистанционная лучевая терапия RPE + external beam radiotherapy	2
РПЭ RPE	2
РПЭ + АДТ RPE + ADT	1
митоксантрон mitoxantrone	1
Кастрационная резистентность на момент среза данных (*n* = 26), *n*: Castration resistance at data snapshot data (*n* = 26), *n*:	
мГЧРПЖ mHSPC	2
мКРРПЖ mCRPC	24
Терапия антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном (*n* = 26), *n*: 2nd generation antiandrogen/abiraterone therapy (*n* = 26), *n*:	
не применялась not administered	5
энзалутамид enzalutamide	14
апалутамид apalutamide	3
абиратерон abiraterone	4
Период назначения терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном (*n* = 26), *n*: Time of prescription of 2nd generation antiandrogen/abiraterone (*n* = 26), *n*:	
не применялась not administered	4
мГЧРПЖ mHSPC	5
мКРРПЖ (в 1-й линии) mCRPC (1st line)	11
мКРРПЖ (во 2-й линии) mCRPC (2nd line)	1
мКРРПЖ (в 3-й линии) mCRPC (3rd line)	5
Доцетаксел (*n* = 26), *n*: Docetaxel (*n* = 26), *n*:	
не применялся not administered	6
применялся administered	20
Доцетаксел применялся (*n* = 20), *n*: Docetaxel administered (*n* = 20), *n*:	
при мГЧРПЖ in mHSPC	10
при мКРРПЖ in mCRPC	10

Примечание. *ISUP – Международное общество урологических патологов; АДТ – андрогендепривационная терапия; РПЭ – радикальная простатэктомия; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.*
Note. *ISUP – International Society of Urological Pathology; ADT – androgen deprivation therapy; RPE – radical prostatectomy; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.*

Таблица 3. *Клинико-морфологические особенности рака предстательной железы в зависимости от типа мутаций в генах репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR)*

Table 3. *Clinical and morphological characteristics of prostate cancer depending on types of mutations in DNA homologous recombination repair (HRR) genes*

Показатель Characteristic	**Мутации в генах *BRCA1/2*, *ATM* (*n* = 15)** *BRCA1/2*, *ATM* mutations (*n* = 15)	**Другие мутации генов HRR (*n* = 11)** Other HRR gene mutations (*n* = 11)	***p***
Возраст, лет: Age, years: медиана median min–max 25–75-й квартили 25th–75th quartiles	 61 38–77 44–75	 60 42–84 58–63,75	>0,05
Степень дифференцировки (ISUP), *n*: Differentiation grade (ISUP), *n*: 1 2 3 4 5	 2 5 5 1 2	 2 2 2 2 3	0,665
Сумма баллов по шкале Глисона, *n*: Gleason score, *n*: ≤6 (3 + 3) 7 (3 + 4) 7 (4 + 3) 8 (4 + 4) 9 (4 + 5) 9 (5 + 4) 10 (5 + 5)	 2 5 5 1 1 1 0	 2 2 2 2 0 1 2	0,341
Распространенность, *n*: Advancement, *n* : T1–2N0M0 T3–4N0M0 T1–4N1M0 T1–4N0–1M1	 0 5 0 10	 1 0 2 8	 0,407 0,06 1,00 0,692
Кастрационная резистентность на момент включения, *n*: Castration resistance at inclusion, *n*: метастатический ГЧРПЖ metastatic HSPC метастатический КРРПЖ metastatic CRPC	 0 15	 2 9	0,169
Доцетаксел, *n*: Docetaxel, *n*: не применялся not administered применялся administered	 5 10	 1 10	0,05
Время назначения доцетаксела (*n* = 20), *n*: Time of docetaxel prescription (*n* = 20), *n*: метастатический ГЧРПЖ metastatic HSPC метастатический КРРПЖ metastatic CRPC	 5 5	 5 5	>0,05
Снижение уровня ПСА от исходного значения на фоне монохимиотерапии доцетакселом (*n* = 20), *n*: PSA level decrease compared to baseline during docetaxel monochemotherapy (*n* = 20), *n*: ≥30 % ≥50 % ≥90 % нет снижения, рост уровня ПСА no decrease, PSA level increase	 0 1 8 1	 0 2 6 2	>0,05

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Characteristic	Мутации в генах *BRCA1/2*, *ATM* (*n* = 15) *BRCA1/2*, *ATM* mutations (*n* = 15)	Другие мутации генов HRR (*n* = 11) Other HRR gene mutations (*n* = 11)	*p*
Снижение уровня ПСА от исходного значения на фоне терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном (*n* = 15), *n*: PSA level decrease compared to baseline during 2nd generation androgens/abiraterone therapy (*n* = 15), *n*:			
≥30 %	2	0	>0,05
≥50 %	1	0	>0,05
≥90 %	0	4	0,011
нет снижения, рост уровня ПСА no decrease, PSA level increase	6	2	>0,05
Снижение уровня ПСА от исходного значения на фоне терапии кабазитакселом при метастатическом КРРПЖ, *n*: PSA level decrease compared to baseline during cabazitaxel therapy for metastatic CRPC, *n*:			
≥30 %	0	1	0,488
≥50 %	0	1	
≥90 %	1	0	
ПСА-прогрессирование PSA progression	3	1	

Примечание. *Исключен нейроэндокринный рак. ISUP – Международное общество урологических патологов; ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген.*
Note. *Neuroendocrine cancer is excluded. ISUP – International Society of Urological Pathology; HSPC – hormone-sensitive prostate cancer; CRPC – castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen.*

Таблица 4. *Динамика снижения уровня ПСА с учетом варианта лекарственной терапии и кастрационной резистентности*
Table 4. *PSA decrease dynamics taking into account the type of drug therapy and castration resistance*

Терапия Therapy	Период назначения терапии Time of therapy prescription	Снижение уровня ПСА ≥30 % PSA decrease ≥30 %		Снижение уровня ПСА ≥50 % PSA decrease ≥50 %		Снижение уровня ПСА ≥90 % PSA decrease ≥90 %		Рост уровня ПСА PSA increase	
		есть present	нет absent	есть present	нет absent	есть present	нет absent	есть present	нет absent
Доцетаксел Docetaxel	мГЧРПЖ mHSPC	0	10	0	10	10	0	0	10
	мКРРПЖ mCRPC	0	10	3	7	4	6	3	7
		p >0,05		*p* = 0,211		*p* = 0,011		*p* = 0,211	
Антиандрогены 2-го поколения/абиратерон 2nd generation antiandrogens/abiraterone	мГЧРПЖ mHSPC	1	9	1	9	9	1	0	0
	мКРРПЖ mCRPC	1	4	0	5	2	3		
		p >0,05		*p* >0,05		*p* = 0,077		–	

Примечание. *Здесь и в табл. 5: ПСА – простатический специфический антиген; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.*
Note. *Here and in table 5: PSA – prostate-specific antigen; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.*

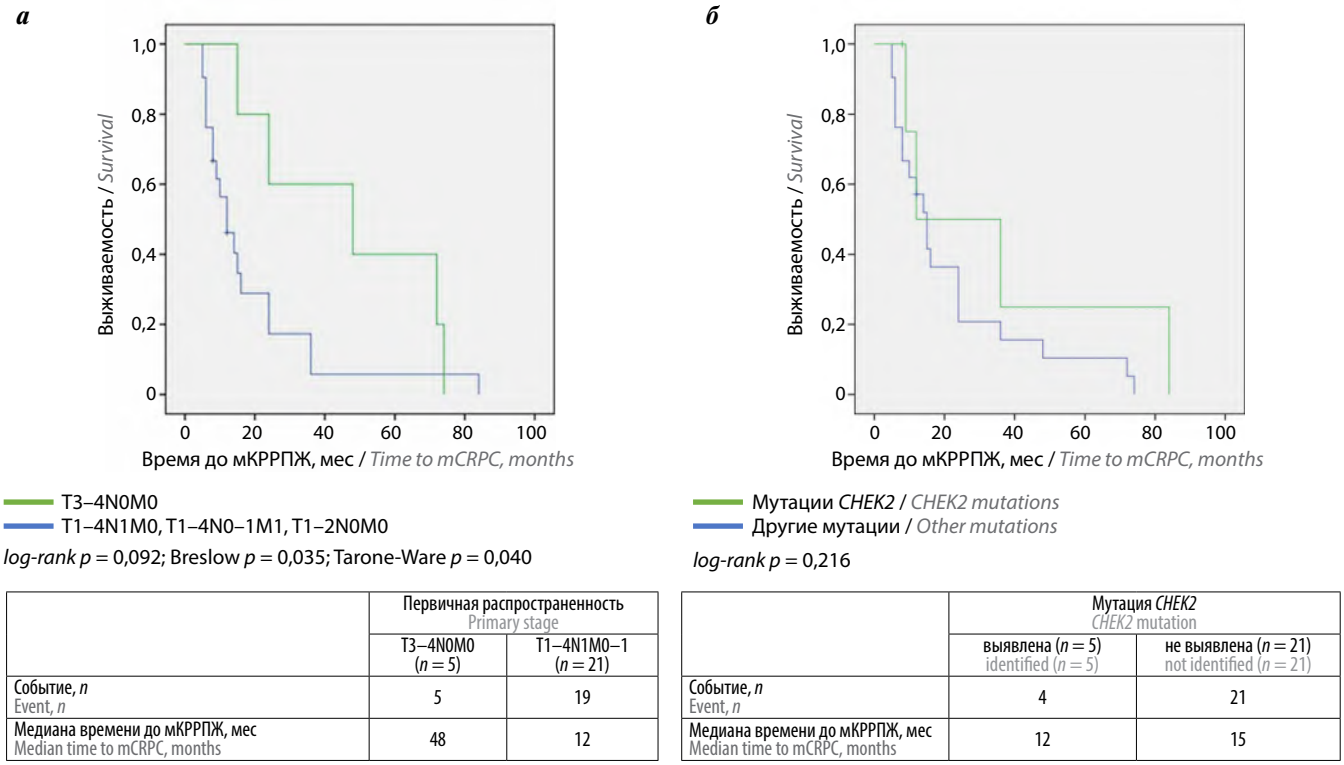
Оценка влияния клинико-морфологических и молекулярных параметров на показатели времени до кастрационной резистентности и времени без прогрессирования на фоне лекарственной терапии. В многофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса выполнена оценка риска развития мКРРПЖ с учетом молекулярных и клинических параметров. Степень дифференцировки по классификации ISUP, сумма баллов по шкале Глисона, первичная распространенность и тип мутации (*BRCA1/2*, *ATM* в сравнении с другими

Таблица 5. *Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса для оценки риска развития кастрационной резистентности или прогрессирования на фоне лекарственной терапии*

Table 5. *Multivariate analysis of Cox proportional hazards for evaluation of castration resistance development during drug therapy*

Показатель Characteristic	*p*	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Время до развития кастрационной резистентности Time to castration resistance			
T3–4N0M0	0,023	0,251	0,076–0,826
Мутации *CHEK2* *CHEK2* mutations	0,047	0,248	0,063–0,982
Время без прогрессирования при назначении доцетаксела на фоне андрогендепривационной терапии Progression-free survival with docetaxel administration during androgen-deprivation therapy			
мГЧРПЖ mHSPC	0,011	0,552	1,384–12,035
T1–4N0–1M1	0,040	0,884	1,088–34,794
T1–2N0M0	0,006	1,631	3,737–2237,111
T1–4N1M0	0,005	1,167	2,765–267,710
Время без прогрессирования при терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратероном Progression-free survival with 2nd line antiandrogens/abiraterone therapy			
Сумма баллов по шкале Глисона ≤6 (3 + 3) Gleason score ≤6 (3 + 3)	0,085	0,806	0,051–1,213
Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Gleason score 7 (4 + 3)	0,039	0,798	0,040–0,917

мутациями) не влияли на время до развития кастрационной резистентности (p >0,05). Статистически значимое влияние на развитие кастрационной резистентности оказывали первичная распространенность T3–4N0M0 (p = 0,023; отношение рисков (ОР) 0,251; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,076–0,826) и наличие мутации *CHEK2* (p = 0,047; ОР 0,248; 95 % ДИ 0,063–0,982) (табл. 5).



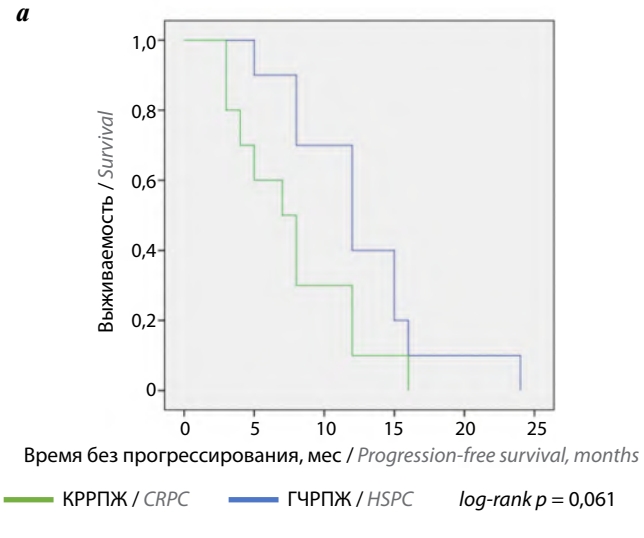
	Первичная распространенность Primary stage	
	T3–4N0M0 (n = 5)	T1–4N1M0–1 (n = 21)
Событие, *n* Event, *n*	5	19
Медиана времени до мКРРПЖ, мес Median time to mCRPC, months	48	12

	Мутация *CHEK2* *CHEK2* mutation	
	выявлена (n = 5) identified (n = 5)	не выявлена (n = 21) not identified (n = 21)
Событие, *n* Event, *n*	4	21
Медиана времени до мКРРПЖ, мес Median time to mCRPC, months	12	15

Рис. 1. *Время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) с учетом: а – первичной распространенности T3–4N0M0 и другой распространенности (T1–4N1M0, T1–4N0–1M1, T1–2N0M0); б – наличия мутаций CHEK2 и других мутаций*

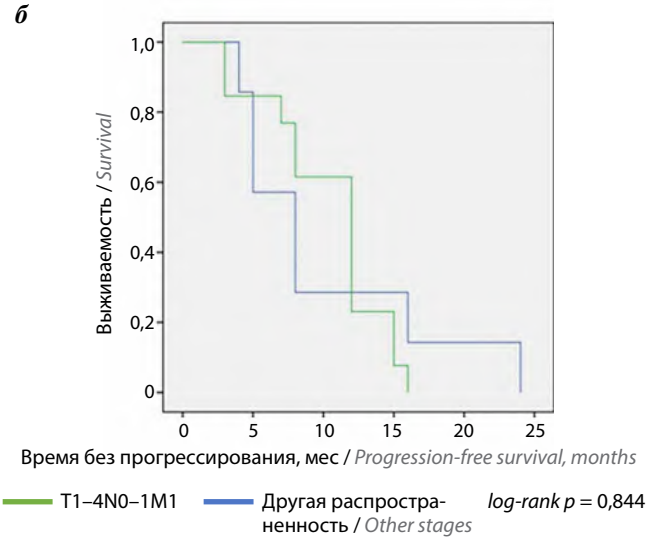
Fig. 1. *Time to castration-resistant prostate cancer (CRPC) considering: a – primary stage T3–4N0M0 and other stages (T1–4N1M0, T1–4N0–1M1, T1–2N0M0); б – presence of CHEK2 and other mutations*

а



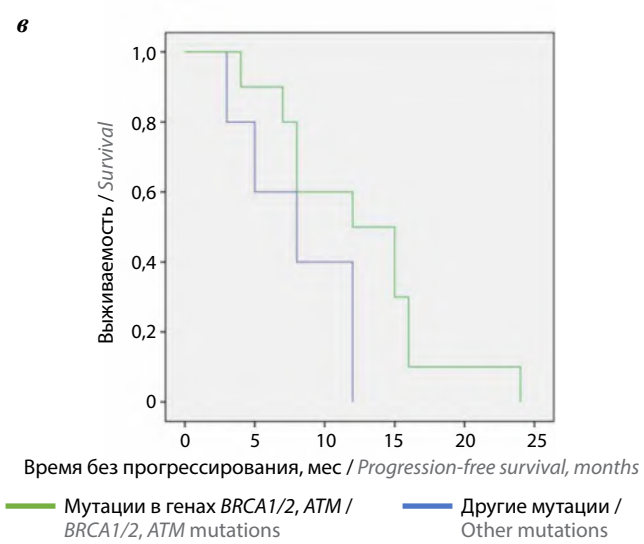
	Период назначения доцетаксела (*n* = 20) Docetaxel prescription time (*n* = 20)	
	ГЧРПЖ HSPC	КРРПЖ CRPC
Событие, *n* Event, *n*	10	10
Медиана времени без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	12	7

б



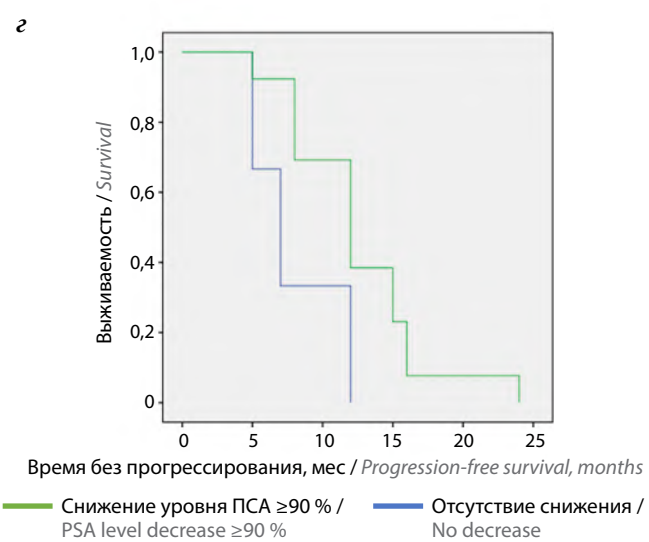
	Первичная распространенность (*n* = 20) Primary stage (*n* = 20)	
	T1–4N0–1M1	T1–4N0–1M0
Событие, *n* Event, *n*	13	7
Медиана времени без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	12	8

в



	Мутации HRR (*n* = 20) HRR mutations (*n* = 20)	
	BRCA1/2, ATM	другие other
Событие, *n* Event, *n*	10	10
Медиана времени без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	12	8

г



	Снижение уровня ПСА ≥90 % PSA level decrease ≥90 %	
	нет (*n* = 7) absent (*n* = 7)	есть (*n* = 13) present (*n* = 13)
Событие, *n* Event, *n*	7	13
Медиана времени без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	7	12

Рис. 2. *Время без прогрессирования при монохимиотерапии доцетакселом с учетом: а – времени назначения; б – первичной распространенности T1–4N0–1M1 и другой распространенности; в – наличия мутаций в генах BRCA1/2, ATM и других мутаций в генах HRR; г – снижения уровня ПСА ≥90 % от исходного значения. ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы; КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; HRR – репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; ПСА – простатический специфический антиген*

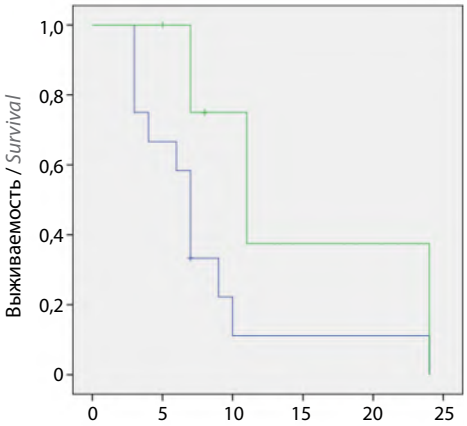
Fig. 2. *Progression-free survival for docetaxel monochemotherapy considering: a – time of prescription; б – primary stage T1–4N0–1M1 and other stages; в – presence of BRCA1/2, ATM and other mutations in HRR genes; г – PSA level decrease ≥90 % from baseline. HSPC – hormone-sensitive prostate cancer; CRPC – castration-resistant prostate cancer; HRR – homologous recombination repair; PSA – prostate-specific antigen*

В многофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса с учетом молекулярных и клинических параметров показано, что степень дифференцировки по классификации ISUP, сумма баллов по шкале Глисона, первичная распространенность и тип мутации (*BRCA1/2*, *ATM* в сравнении с другими мутациями) не влияли на время без прогрессирования при терапии доцетакселом (p >0,05). Учитывались пациенты, которые получили 6–9 циклов доцетаксела с последующей АДТ и имевшие прогрессирование в процессе терапии или после нее. Статистически значимое влияние на ВБП оказывали факт назначения доцетаксела на фоне АДТ при мГЧРПЖ (p = 0,011; ОР 0,552; 95 % ДИ 1,384–12,035), первично метастатическом заболевании (p = 0,04; ОР 0,884; 95 % ДИ 1,088–34,794), наличие поражения регионарных лимфатических узлов при первичной распространенности (p = 0,005; ОР 1,167; 95 % ДИ 2,765–267,710). На время без прогрессирования при блокировании сигнального механизма андрогена влияла сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) (ОР 0,798; 95 % ДИ 0,040–0,917; p = 0,039) (см. табл. 5).

При построении кривых Каплана–Майера выявлено, что время до развития кастрационной резистентности при РПЖ с мутациями в генах HRR близко к статистической значимости увеличивается в случае первичной распространенности T3–4N0M0 по сравнению с другой распространенностью (*log-rank* p = 0,092). Это преимущество продемонстрировано ближе к концу периода наблюдения (Breslow p = 0,035). На время до развития мКРРПЖ в исследованной когорте больных с мутациями в генах HRR не влиял тип мутации (p = 0,216) (рис. 1).

Выявлено, что монохимиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 21 день на фоне АДТ при мГЧРПЖ при наличии мутации в генах HRR близко к статистической значимости увеличивает время без прогрессирования по сравнению с назначением препарата при наступлении кастрационной резистентности (p = 0,061). Также отмечено преимущество в ВБП при назначении доцетаксела в случае выявления мутаций в генах *BRCA1/2*, *ATM* в сравнении с другими мутациями (p = 0,038) (рис. 2).

В анализ времени без прогрессирования при назначении терапии антиандрогенами 2-го поколения или абиратерона у больных РПЖ с мутациями в генах HRR включены пациенты, получающие терапию на момент среза данных более 12 нед с первым контролем заболевания (n = 17). Показано, что близко к статистической значимости время без прогрессирования выше в группе пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) по сравнению с группами с другими морфологическими типами (*log-rank* p = 0,091, Breslow p = 0,076, Tarone-Ware p = 0,074) (рис. 3).



Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) / *Gleason score 7 (4 + 3)*
Другая / *Other*

	Сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) Gleason score 7 (4 + 3)	
	нет (n = 12) absent (n = 12)	есть (n = 5) present (n = 5)
Событие, n Event, n	11	3
Медиана времени без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	7	11

Рис. 3. *Время без прогрессирования на фоне терапии антиандрогенами 2-го поколения/абиратерона в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3)*
Fig. 3. *Progression-free survival during 2nd generation antiandrogen/abiraterone therapy depending on Gleason score 7 (4 + 3)*

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными других работ, в которых наиболее часто выявлялась мутация в генах *BRCA2* и показано неблагоприятное влияние мутаций на клиническое течение заболевания. Так, в ретроспективном одноцентровом исследовании J. Shaya и соавт. проанализированы клинические исходы у 151 больного мГЧРПЖ с выявленными мутациями в генах HRR. Первичной конечной точкой была оценка времени от постановки диагноза мГЧРПЖ до появления кастрационной резистентности по критериям PCWG3. Средний возраст пациентов составил 66 лет, у 62 % (n = 93) выявлено первично метастатическое заболевание. У 25 % обнаружены мутации в генах *BRCA2* (n = 15), *ATM* (n = 10), *CDK12* (n = 7). При этом у 78,4 % больных выявлены именно соматические мутации, и 13,5 % пациентов имели дополнительные изменения в 2 генах HRR. Время до развития мКРРПЖ у пациентов с мутациями в генах HRR было существенно снижено по сравнению с таковым у пациентов без мутации (12,7 мес против 16,1 мес; ОР 1,95; p = 0,02). В многофакторном анализе влияние мутаций в генах HRR на время

до развития мКРРПЖ оставалось статистически значимым вне зависимости от возраста, варианта терапии мГЧРПЖ, наличия висцеральных метастазов и уровня ПСА (ОР 1,69; $p = 0,02$). У пациентов с мутациями в генах *BRCA2*, *CDK12* и дополнительными мутациями отмечено значительно меньшее время до развития мКРРПЖ по сравнению с пациентами с другими изменениями HRR. В 45,7 % случаев больные мГЧРПЖ получали только АДТ, в 27,8 % – антиандрогены и в 26,5 % – доцетаксел. Время без прогрессирования было ниже при наличии мутаций в генах HRR (10,8 мес против 13,8 мес; ОР 1,84; $p = 0,004$). ВБП на фоне АДТ также было ниже при наличии мутаций в генах HRR (8,9 мес против 13,3 мес; ОР 1,94; $p = 0,019$). Однако не выявлено существенных различий во времени без прогрессирования у пациентов с нарушениями в HRR по сравнению с больными с «диким» типом, получавшими либо ингибитор сигнального механизма андрогена, либо доцетаксел [10].

При этом в литературе крайне мало данных о различии клинического течения и ответа на лечение внутри группы больных с мутациями в зависимости от ее типа (герминальная или соматическая).

В нашем исследовании некоторым лимитирующим фактором послужила небольшая выборка пациентов. Тем не менее получены важные клинические различия в зависимости от типа мутации. Так, время без прогрессирования статистически выше при назначении монохимиотерапии доцетакселом в случае мГЧРПЖ в сравнении с мКРРПЖ. На фоне назначения блокаторов сигнального механизма андрогена время без прогрессирования у больных РПЖ с мутациями в генах HRR с суммой баллов Глисона 7 (4 + 3) близко к статистической значимости выше по сравнению с таковым у больных с другими морфологическими типами. Таргетную терапию PARP-ингибитором Олапарибом в представленном исследовании получили 10 пациентов с мутациями HRR.

В рандомизированное исследование III фазы PROfound по изучению эффективности Олапариба при мКРРПЖ включали пациентов с 1 и более выявленными мутациями HRR по гистологическому материалу первичной опухоли или метастаза с помощью метода комплексного геномного профилирования FoundationOne CDx. Должна была встречаться хотя бы 1 мутация в 1 из 15 генов: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. В когорту А ($n = 245$) были включены пациенты с мутациями *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM* вне зависимости от наличия дополнительных мутаций. Пациенты с мутациями в других генах отнесены в группу В ($n = 142$). В когорте А назначение Олапариба снижало на 66 % риск рентгенологического прогрессирования или смерти (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,25–0,47; $p < 0,001$) в сравнении с энзалутамидом и абиратероном. В общей группе (когорты А и В) также выявлено преимущество в выживаемости без рентгенологического прогрессирования (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). Важно отметить, что в исследовании не описано зависимости эффективности терапии Олапарибом от наличия герминальной или соматической мутации, а наличие нескольких мутаций зафиксировано у 28 пациентов [11].

Заключение

Рак предстательной железы представляет собой весьма гетерогенное заболевание в отношении клинического течения. Современные данные свидетельствуют о клинической значимости генетических изменений в этом процессе, в частности о нарушениях в генах HRR. Кроме наследственного характера заболевания с выявлением ГМ важную роль в резистентности к терапии приобретают соматические генетические изменения. Выявление этих особенностей, безусловно, позволит персонализировать подходы к терапии и ее последовательности при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castro E., Goh C., Leongamornlert D. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. Eur Urol 2015;68(2):186–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022
2. Chakraborty G., Armenia J., Mazzu Y.Z. et al. Significance of *BRCA2* and RB1 co-loss in aggressive prostate cancer progression. Clin Cancer Res 2020;26(8):2047–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1570
3. Annala M., Vandekerkhove G., Khalaf D. et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. Cancer Discov 2018;8(4):444–57. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0937
4. Nizialek E., Lotan T.L., Isaacs W.B. The somatic mutation landscape of germline CHEK2- altered prostate cancer. J Clin Oncol 2021; 39(15_suppl):5084. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5084
5. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D. et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- *versus* ATM-altered prostate cancer. Mod Pathol 2021;34(6):1185–93. DOI: 10.1038/s41379-020-00731-4
6. Jonsson P., Bandlamudi C., Cheng M.L. et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes. Nature 2019;571(7766):576–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1382-1
7. Poti A., Gyergyak H., Nemeth E. et al. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. Genome Biol 2019;20(1):240–52. DOI: 10.1186/s13059-019-1867-0
8. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434(7035):917–21. DOI: 10.1038/nature03445

9. Clarke N.W., Armstrong A.J., Thiery-Vuillemin A. et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. New Engl J Med Evid 2022;1(9). DOI: 10.1056/EVIDoa2200043
10. Shaya J., Lee A., Cabal A. et al. The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Clin Oncol 2021;39(6):150. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.150
11. De Bono J., Mateo J., Kizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382(22):2091–102 DOI: 10.1056/NEJMoa1911440

Вклад авторов
А.И. Стукань: написание текста статьи, статистический анализ данных, обзор литературы по теме статьи;
Р.А. Мурашко: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;
К.М. Нюшко, Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;
М.М. Григорян, В.С. Жданов: забор гистологического материала для генетического анализа, сбор данных первичной документации;
Х.Р. Товбулатова, А.А. Мухортов: сбор данных первичной документации.
Authors' contributions
A.I. Stukan: article writing, statistical data analysis, reviewing of publications of the article's theme;
R.A. Murashko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
K.M. Nyushko, T.Yu. Semiglazova: developing the research design, analysis of critical intellectual content, final approval of the article;
M.M. Grigoryan, V.S. Zhdanov: collection of histological material for genetic analysis, collection of primary documentation data;
H.R. Tovbulatova, A.A. Mukhortov: collection of primary documentation data.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.И. Стукань / A.I. Stukan: https://orcid.org/0000-0002-0698-7710
Р.А. Мурашко / R.A. Murashko: https://orcid.org/0000-0001-7127-7945
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: https://orcid.org/0000-0002-4305-6691
Х.Р. Товбулатова / H.R. Tovbulatova: https://orcid.org/0009-0008-3935-251X
А.А. Мухортов / A.A. Mukhortov: https://orcid.org/0009-0009-8487-1009

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. Выписка из протокола очередного заседания № 25 от 24.11.2022.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. Extract from the protocol of the regular meeting No. 25 dated 24.11.2022.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.05.2023. **Принята к публикации:** 16.06.2023.
Article submitted: 01.05.2023. **Accepted for publication:** 16.06.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-89-93

CC BY 4.0

Рецидив композитной гемангиоэндотелиомы почки: случай из практики

В.Р. Латыпов[1], О.С. Попов[1], В.Н. Латыпова[1], Д.Б. Ахмедов[1], О.С. Зебзеева[2]

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2;
[2]ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов *vitya.latypov@mail.ru*

Композитная гемангиоэндотелиома – одна из крайне редких форм опухоли почки. Опухоль локализуется в основном в конечностях, голове и шее, редко сообщается о поражении внутренних органов. Больной 61 года обратился в урологическое отделение по поводу опухоли в левой почке, обнаруженной случайно при ультразвуковом исследовании. По результатам магнитно-резонансной томографии в области нижнего полюса левой почки определялась неправильной формы опухоль размером 5,0 × 6,0 × 4,0 см. Проведено хирургическое лечение, опухоль удалена с резекцией капсулы нижнего полюса почки. Заключение иммуногистохимического исследования: в клетках опухоли – диффузная яркая экспрессия CD31 (клон JC70A), CD34 (клон QBEnd 10), ERG (клон ER111), FLI-1 (клон MRQ-1). Индекс пролиферативной активности Ki-67 (клон SP6) 40 %. Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют композитной гемангиоэндотелиоме забрюшинного пространства. При магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства через 9 мес выявлена опухоль левой почки размером 8,3 × 8,4 × 7,8 см. Проведено хирургическое лечение в объеме радикальной нефрэктомии. Морфологическое заключение: опухолевая ткань представлена преимущественно солидными полями по типу «веретеноклеточного» компонента. В препаратах, представленных границей опухоли и жировой паранефральной клетчатки, определяется инвазия опухоли вплоть до прилежащей поперечно-полосатой мускулатуры, также встречается рост опухоли в клетчатку ворот почки. С учетом морфологической картины и данных иммуногистохимического исследования удаленная опухоль соответствует композитной гемангиоэндотелиоме.
Композитная гемангиоэндотелиома – опухоль с низким злокачественным потенциалом. Крайне редко встречается поражение этой опухолью почки. В описанном случае первоначально опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве с вовлечением капсулы почки и оценена как доброкачественное образование. Через 9 мес отмечен рецидив опухоли с локализацией в почке с поражением элементов почечного синуса, клетчатки забрюшинного пространства и поясничных мышц. В данном случае опухоль имеет выраженный злокачественный потенциал.

Ключевые слова: гемангиоэндотелиома, композитная гемангиоэндотелиома, редкая опухоль почки

Для цитирования: Латыпов В.Р., Попов О.С., Латыпова В.Н. и др. Рецидив композитной гемангиоэндотелиомы почки: случай из практики. Онкоурология 2023;19(2):89–93. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-89-93

Recurrence of composite hemangioendothelioma of the kidney after surgical resection

V.R. Latypov[1], O.S. Popov[1], V.N. Latypova[1], D.B. Akhmedov[1], O.S. Zebzeeva[2]

[1]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;
[2]Tomsk Regional Oncology Center; 115 Prospekt Lenina, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Viktor Ravil'evich Latypov *vitya.latypov@mail.ru*

Composite hemangioendothelioma is an extremely rare form of kidney tumor. The tumor mainly occurs in the extremities, head and neck; internal organs involvement is rarely reported. Patient, 61-year-old male, was admitted to the urology department for a left kidney tumor, which was found accidentally during an ultrasound examination. Magnetic resonance imaging showed an irregularly shaped tumor measuring 5.0 × 6.0 × 4.0 cm and located in the lower pole of the left kidney. The tumor was surgically removed with resection of the capsule of the kidney lower pole. Immunohistochemical study revealed diffuse bright expression of CD31 (clone JC70A), CD34 (clone QBEnd 10), ERG (clone ER111), FLI-1 (clone MRQ-1) in tumor cells. The index of proliferative activity Ki-67 (clone SP6) was 40 %. The morphological picture and immunophenotype of the tumor correspond to composite hemangioendothelioma of the retroperitoneal space.

Magnetic resonance imaging of the retroperitoneal space on follow-up visit in 9 months visualized a tumor of the left kidney measuring 8.3 × 8.4 × 7.8 cm. Radical nephrectomy was performed. Pathology examination showed that tumor tissue was mainly represented by solid fields of the spindle cell component. In samples of the border between the tumor and fatty pararenal tissue, tumor invasion was observed up to the adjacent striated muscles, tumor growth into the tissue of the kidney gate was also found. Taking into account the morphological picture and the earlier immunohistochemical study, the removed tumor corresponds to composite hemangioendothelioma.
Composite hemangioendothelioma is a tumor of low malignant potential. It is extremely rare for this tumor to affect the kidney. At the same time, in the described case, the tumor was initially located in the retroperitoneal space, with involvement of the kidney capsule, and was assessed as a benign lesion. After 9 months, there was a recurrence of the tumor localized in the kidney with damage to the elements of the renal sinus, retroperitoneal tissue, and lumbar muscles. In this case, the tumor has significant malignant potential.

Keywords: hemangioendothelioma, composite hemangioendothelioma, rare kidney tumor

For citation: Latypov V.R., Popov O.S., Latypova V.N. et al. Recurrence of composite hemangioendothelioma of the kidney after surgical resection. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):89–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-89-93

Введение

Опухоли почек составляют 3 % всех новообразований у взрослых, 85 % из них – злокачественные опухоли. При этом почечно-клеточный рак представляет собой наиболее частую солидную злокачественную опухоль почки и составляет около 90 % всех злокачественных образований почки [1, 2].

Композитная гемангиоэндотелиома (КГЭ) является одной из крайне редких форм опухоли, поражающих почки. Термин «гемангиоэндотелиома» используется для обозначения пограничных сосудистых новообразований, клиническое поведение которых находится между доброкачественными гемангиомами и злокачественными ангиосаркомами. КГЭ, классифицированная как промежуточная злокачественная опухоль, является очень редкой. Она впервые была описана S.J. Nayler и соавт. в 2000 г. [3]. КГЭ в основном локализуется в конечностях [4–6], реже – в голове и шее [7–9]. Имеются единичные сообщения о локализации опухоли в селезенке и перикарде [10, 11].

Описан случай КГЭ почки у женщины 32 лет, у которой опухоль была обнаружена случайно при обследовании, при этом наследственного анамнеза злокачественных заболеваний не отмечалось. При компьютерной томографии (КТ) с контрастированием была выявлена опухоль правой почки размером 2,6 × 2,1 см, активно накапливающая контраст, расположенная в нижнем сегменте почки, без признаков локальной инвазии или лимфаденопатии. Выполненная чрескожная пункционная биопсия опухоли почки позволила поставить диагноз атипичного сосудистого новообразования. Больной выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной нефрэктомии, удалена почка с мочеточником и прилежащей клетчаткой. Макропрепарат: на разрезе в нижнем сегменте наблюдалась неинкапсулированная опухоль размером 1,8 × 1,5 × 0,5 см. Опухоль солидной структуры имела коричнево-серую дольчатую поверхность разреза с кровоизлиянием и некрозом. Иммуногистохимически опухолевые клетки проявляли сильную иммунореактивность в отношении CD31 и CD34. Ангиосаркоматозный компонент характеризовался наличием большего индекса пролиферации Ki-67. С учетом этих иммуногистохимических результатов был поставлен диагноз КГЭ. Адъювантная химиотерапия или лучевая терапия пациентке не проводилась [12].

Варианты лечения КГЭ включают хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию. У пациентов с КГЭ редко развиваются метастазы, но местные рецидивы возникают [10]. Дооперационная диагностика очень сложна, так как нет специальных клинических проявлений или лабораторных анализов. Для диагностики КГЭ применяют методы визуализации – КТ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и изотопную сцинтиграфию с галлием [11].

Клинический случай

Больной Т., *61 года, обратился в урологическое отделение по поводу опухоли в левой почке, обнаруженной случайно при обследовании. При обращении состояние пациента удовлетворительное. В анамнезе резекция правого легкого по поводу туберкулемы. Сопутствующие заболевания – сахарный диабет 2-го типа с потребностью в инсулине, хронический бронхит, хронический холецистит. Результаты лабораторных исследований, включая общий анализ крови, стандартный биохимический анализ крови, функциональные тесты почек и печени, анализ мочи и КТ грудной клетки, были в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены признаки хронического холецистита, в паренхиме среднего сегмента левой почки определялось объемное образование с полицикличными контурами, размером 7,5 × 7,0 см, имеющее преимущественно экстраренальный тип роста. При МРТ без контрастирования в области нижнего сегмента левой почки определялось неоднородное по структуре образование размером до 5,0 × 6,0 × 4,0 см, полулунной формы, которое охватывало почку снизу и латерально (рис. 1).*

Рис. 1. *Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства (сентябрь 2020 г.)*
Fig. 1. *Magnetic resonance imaging of the retroperitoneal space (2020 September)*

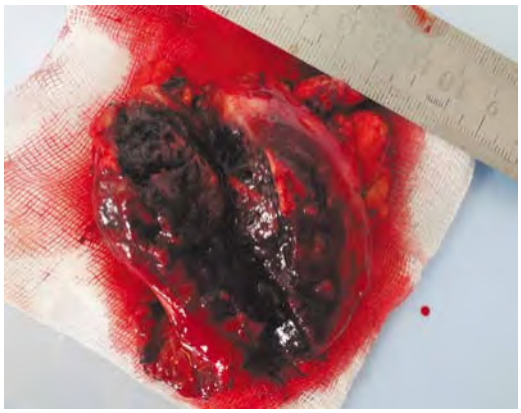


Рис. 2. *Внешний вид удаленной опухоли на разрезе*
Fig. 2. *Section of the resected tumor*

Пациенту было выполнено хирургическое лечение — люмботомия слева. У нижнего полюса почки определялось каменистой плотности опухолевидное образование с прилежащей плотной паранефральной клетчаткой. Проведены мобилизация опухоли с прилежащей клетчаткой и резекция капсулы нижнего полюса почки, инвазия паренхимы почки не определялась. Образование имело размер до 7,0 см в максимальном измерении с прилежащей клетчаткой. На разрезе опухоль четко имела плотную капсулу белесоватого цвета, ткань опухоли — разнородная плотная темно-красного цвета масса, чередующаяся с плотной белесоватого цвета тканью (рис. 2).

Результат морфологического исследования удаленной опухоли: в пределах препарата определяется образование с относительно четкими границами, окруженное жировой клетчаткой с соединительно-тканными прослойками и очагами густой лимфоцитарной инфильтрации. В толще массива опухоли выявлены единичные фокусы некроза. Заключение иммуногистохимического исследования: в клетках опухоли определяется диффузная яркая экспрессия CD31 (клон JC70A), CD34 (клон QBEnd 10), ERG (клон ER111), FLI-1 (клон MRQ-1). Индекс пролиферативной активности Ki-67 (клон SP6) 40 %. Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют КГЭ забрюшинного пространства. Удаленная опухоль расценена как доброкачественное образование. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Очередное обследование пациента выполнено через 9 мес. На момент обращения состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Результаты лабораторных исследований без клинически значимых изменений. По данным КТ брюшной полости патологических образований не выявлено. Результаты КТ легких в сравнении с предыдущим исследованием без выраженной отрицательной динамики. При изотопной остеосцинтиграфии достоверных данных о наличии очагового поражения костей скелета не выявлено.

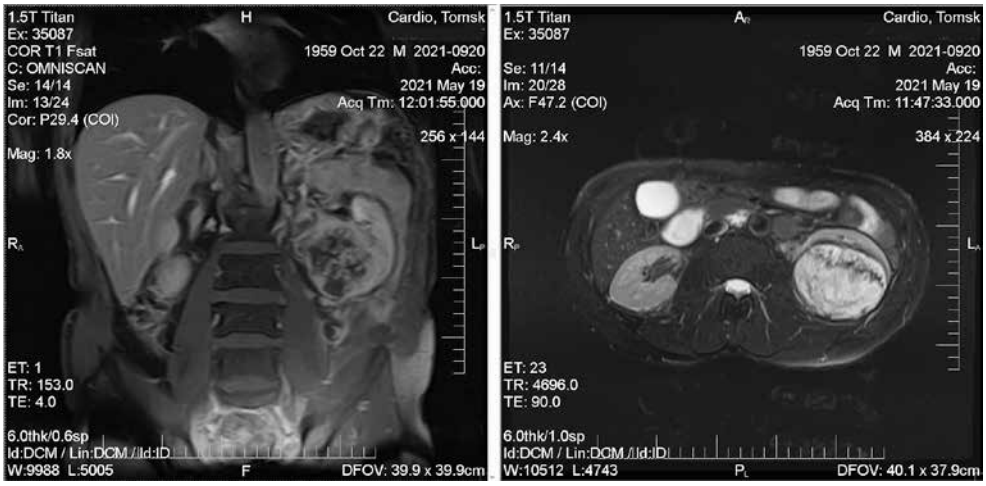


Рис. 3. *Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства (май 2021 г.)*
Fig. 3. *Magnetic resonance imaging of the retroperitoneal space (2021 May)*

Результаты МРТ забрюшинного пространства: паренхима левой почки деформирована объемным образованием, охватывающим нижнюю половину почки. Форма образования округлая, размер 8,3 × 8,4 × 7,8 см. Образование имело неоднородную структуру, при контрастировании в динамическом режиме отмечалось интенсивное накопление препарата в капсуле и фиброзных тяжах, идущих от капсулы. Помимо этого, визуализировалось округлое образование размером 2,4 × 2,8 × 2,4 см, прилегающее к большой поясничной мышце (рис. 3).

Больному было проведено оперативное лечение: в забрюшинном пространстве выраженные рубцовые изменения, почка с опухолью представляли плотный конгломерат с вовлечением прилежащей клетчатки и поясничных мышц.

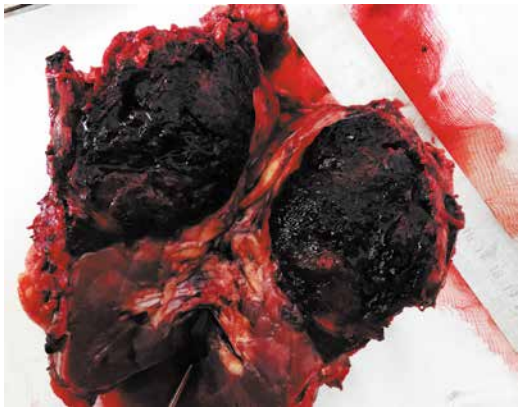


Рис. 4. *Удаленная почка с опухолью: определяются четкая ровная граница опухоли и почки и отсутствие границы в паранефральной клетчатке, место инвазии поясничных мышц*
Fig. 4. *Resected kidney with tumor: a clear smooth margin between the tumor and kidney is visible, no margin in the paranephral tissue, site of lumbar muscle invasion*

Почка с опухолью, прилежащей клетчаткой и фрагментом поясничной мышцы удалена острым путем. Удаленная почка на разрезе: до 3/4 занимает опухолевая масса, большая ее часть темно-красного цвета, с участками плотной ткани белого цвета. В почке граница опухоли четкая, в забрюшинной клетчатке границы опухоли не определяются (рис. 4).

Результат морфологического исследования: опухолевая ткань представлена преимущественно солидными полями по типу «веретеноклеточного» компонента. В препаратах, представленных границей опухоли и жировой паранефральной клетчатки, определяется инвазия опухоли вплоть до прилежащей поперечно-полосатой мускулатуры, также встречается рост опухоли в клетчатку ворот почки. С учетом морфологической картины, а также данных проведенного ранее иммуногистохимического исследования диагноз соответствует КГЭ почки. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Композитная гемангиоэндотелиома – опухоль с низким злокачественным потенциалом. Крайне редко встречается поражение этой опухолью почки. При этом в описанном случае первоначально опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве с вовлечением капсулы почки и оценена как доброкачественное образование. После хирургического удаления опухоли через 9 мес отмечен рецидив с локализацией в почке с поражением элементов почечного синуса, клетчатки забрюшинного пространства и поясничных мышц. В данном случае КГЭ имела выраженный злокачественный потенциал с поражением почки и забрюшинного пространства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2021.
2. Renal cell carcinomas comprise a broad spectrum of histopathological entities described in the 2016 World Health Organization (WHO) classification.
3. Nayler S.J., Rubin B.P., Calonje E. et al. Composite hemangioendothelioma: a complex, low-grade vascular lesion mimicking angiosarcoma. Am J Surg Pathol 2000;24(3):352–61. DOI: 10.1097/00000478-200003000-00003
4. McNab P.M., Quigley B.C., Glass L.F., Jukic D.M. Composite hemangioendothelioma and its classification as a low-grade malignancy. Am J Dermatopathol 2013;35(4):517–22. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31827a0d37
5. Stojsic Z., Brasanac D., Stojanovic M., Boricic M. Cutaneous composite hemangioendothelioma: case report and review of published reports. Ann Saudi Med 2014;34(2):182–8. DOI: 10.5144/0256-4947.2014.182
6. Chin S., Kim J., Jung M. et al. Intramuscular composite hemangioendothelioma: case report of an unusual tumor in an unusual location. Int J Clin Exp Pathol 2020;13(6):1421–5.
7. Umar A.K., Suleiman D.E. Composite hemangioendothelioma of the scalp: an unusual presentation of a rare vascular tumor of low malignant potential. Arch Int Surg 2017;7(4).
8. Gok S., Berkman M.Z., Baykara E. Composite hemangioendothelioma settled in the paraspinal region: a rare case report. Turk Neurosurg 2020;30(2):299–302. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.22256-17.4
9. Bhat A., Chowdappa V. Composite hemangioendothelioma: report of a rare case. J Clin Diagnc Res 2016;10(10):ED01–3. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19994.8602
10. Li W.W., Liang P., Zhao H.P. et al Composite hemangioendothelioma of the spleen with multiple metastases: CT findings and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2021;100(21):e25846. DOI: 10.1097/MD.0000000000025846
11. Langguth P., Ravesh M.S., Haneya A. et al Composite hemangioendothelioma: the first case of a right atrioventricular pericardial tumour. Eur Heart J Case Rep 2020;4(3):1. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa110
12. Zhang J., Wu B., Zhou G.Q. et al. Composite hemangioendothelioma arising from the kidney: case report with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2013;6(9):1935–41.

Вклад авторов
В.Р. Латыпов: разработка концепции научного исследования, написание текста статьи;
О.С. Попов, В.Н. Латыпова: обзор публикаций по теме статьи;
Д.Б. Ахмедов, О.С. Зебзеева: представление англоязычного варианта научного труда.
Authors' contributions
V.R. Latypov: development of the concept of scientific research, article writing;
O.S. Popov, V.N. Latypova: reviewing of publications of the article's theme;
D.B. Akhmedov, O.S. Zebzeeva: presentation of the English version of scientific work.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Р. Латыпов / V.R. Latypov: https://orcid.org/0000-0001-8334-2003
В.Н. Латыпова / V.N. Latypova: https://orcid.org/0000-0002-3145-5193

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.04.2022. **Принята к публикации:** 01.05.2023.
Article submitted: 16.04.2022. **Accepted for publication:** 01.05.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-94-100

CC BY 4.0

Нейроэндокринный рак предстательной железы

С.З. Сафина, А.З. Исянгулова

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29

Контакты: Алина Зульфатовна Исянгулова *a.isyangulova@rambler.ru*

Рак предстательной железы в России является распространенной патологией с высокими показателями темпов роста заболеваемости. У абсолютного большинства больных раком предстательной железы, получающих гормональную терапию, в среднем через 18–36 мес после начала лечения развивается рефрактерность к андрогенной абляции. У 15–20 % пациентов могут развиться признаки нейроэндокринной дифференцировки.
Нейроэндокринный рак предстательной железы – агрессивный вариант кастрационно-резистентного рака предстательной железы с плохим прогнозом и низкой выживаемостью.
Ввиду редкости этих видов опухолей специфические алгоритмы диагностики и лечения не разработаны. Как правило, они аналогичны методам других злокачественных форм рака предстательной железы и нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, кастрационно-резистентный рак, предстательная железа, гормонорезистентность

Для цитирования: Сафина С.З., Исянгулова А.З. Нейроэндокринный рак предстательной железы. Онкоурология 2023;19(2):94–100. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-94-100

Neuroendocrine prostate cancer

S.Z. Safina, A.Z. Isyangulova

Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia

Contacts: Alina Zulfatovna Isyangulova *a.isyangulova@rambler.ru*

In Russia, prostate cancer is a common disease with fast increasing incidence. In the vast majority of prostate cancer patients receiving hormone therapy, on average 18–36 months after the start of treatment refractoriness to androgen ablation develops. In 15–20 % of patients, signs of neuroendocrine differentiation may develop.
Neuroendocrine prostate cancer is an aggressive variant of castration-resistant prostate cancer with poor prognosis and low survival.
Due to the rarity of these types of tumors, specific diagnostic and treatment algorithms have not been developed. As a rule, they are similar to the methods for other malignant forms of prostate cancer and neuroendocrine tumors.

Keywords: neuroendocrine cancer, castration-resistant cancer, prostate, hormone resistance

For citation: Safina S.Z., Isyangulova A.Z. Neuroendocrine prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2): 94–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-94-100

По данным 2020 г., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы находился на 2-м месте и составил 14,9 %. В Республике Татарстан заболеваемость составила 1,34 на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту (среднегодовой темп прироста составляет 0,47 %) [1].

Нейроэндокринный рак предстательной железы (НЭРПЖ) относится к так называемым мелкоклеточным нейроэндокринным формам рака. По данным международных исследований, НЭРПЖ является редким заболеванием (<1 %) с частотой 35 случаев на 10 тыс. человек в год [2]. Отмечается отчетливый тренд на увеличение распространенности данной формы заболевания.

Локальная нейроэндокринная дифференцировка наблюдается практически во всех карциномах предстательной железы. Полагается, что появление нейроэндокринных клеток в урогенитальном эпителии является инициирующим сигналом для развития предстательной железы, успех которого окончательно определяется андрогенами. Следует отметить, что андрогены необходимы для инициации развития, эмбриогенеза и последующего нормального развития секреторной деятельности предстательной железы в пубертатном периоде. В период взрослой жизни андрогены поддерживают нормальную архитектонику железы. При их отсутствии секреторная активность органа угасает, а простатические клетки погибают путем апоптоза.

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г. нейроэндокринные новообразования пищеварительной системы были разделены на 2 категории в зависимости от числа митозов и индекса пролиферации Ki-67: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) и низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК). НЭО включает НЭО G_1, G_2 и G_3, которые сохраняют высокие дифференциальные морфологические признаки, а НЭК – крупноклеточную и мелкоклеточную карциному [3].

Однако по сравнению с опухолями пищеварительной системы количество митозов и индекс Ki-67 при раке предстательной железы в целом низкие. Поэтому его нельзя стратифицировать в соответствии со стандартной классификацией нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта. В некоторых исследованиях показано, что Ki-67 является независимым прогностическим предиктором рака предстательной железы. Из-за небольшого числа случаев пороговое значение для определения индекса пролиферации НЭРПЖ различной степени не было установлено и потребовались дальнейшие исследования [4]. Гистопатологические характеристики НЭРПЖ аналогичны таковым других НЭО.

Согласно данным литературы, можно выделить следующие типы НЭРПЖ: мелкоклеточный и крупноклеточный НЭРПЖ, аденокарцинома с клетками Панета, карциноидные опухоли и смешанные – аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой [5].

Несмотря на то что клинические проявления мелкоклеточного НЭРПЖ *de novo* встречаются редко (<2 %), у 15–20 % пациентов, у которых ранее диагностирована аденокарцинома предстательной железы, могут развиться нейроэндокринные признаки на более поздних стадиях прогрессирования кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) в результате резистентности к лечению [6–9]. Приобретенный нейроэндокринный фенотип КРРПЖ – это клональная эволюция аденокарциномы при применении ингибиторов андрогенного пути. Типично приобретенный нейроэндокринный фенотип характеризуется сниженной экспрессией андрогенных рецепторов или же их полным отсутствием [10, 11]. Кроме этого, патоморфологи выявляют и описывают другие подтипы, которые различаются по молекулярным и морфологическим характеристикам, а также могут отличаться и генетическими альтерациями (см. рисунок). При этом для каждого подтипа характерно определенное клиническое течение.

Несмотря на общие клинические, гистологические и некоторые молекулярные особенности с другими НЭК, включая мелкоклеточный рак легкого, НЭРПЖ является клональным производным от аденокарциномы предстательной железы [12–15].

Андрогендепривационная терапия (АДТ) может ингибировать пролиферацию обычных клеток аденокарциномы предстательной железы и облегчать клинические симптомы пациентов, сохраняя нейроэндокринные опухолевые клетки. Типичные аденокарциномы предстательной железы с участками нейроэндокринных клеток являются низкодифференцированными опухолями [16]. Использование мощных ингибиторов передачи сигналов андрогеновых рецепторов может способствовать клональной эволюции аденокарциномы в КРРПЖ и НЭРПЖ [14] отчасти из-за развития резистентности и более широкого применения гормонотерапии [5].

Клетки аденокарциномы на фоне гормональной терапии приобретают множественные геномные (например, RB1 (белок ретинобластомы 1) и TP53 (белок-супрессор опухоли p53)) и эпигеномные (например, метилирование ДНК и высокий уровень EZH2 (фермент гистон-лизин-N-метилтрансфераза)) изменения, вызывающие активацию различных сигнальных путей. Регулятор сплайсинга SRRM4 (серин/аргининовая повторяющаяся матрица 4) приводит к альтернативному сплайсингу и ингибированию фактора транскрипции (REST) (также известный как нейрон-рестриктивный фактор глушения (NRSF)) [17]. Клетки приобретают стволовые и нейрональные характеристики, связанные с активацией факторов транскрипции N-MYC, PEG10 и BRN2, SOX2 и SOX1. Происходит переход клеток в мезенхимальное состояние с повышенной регуляцией белков VIM (vimentin) и SNAIL, резко снижая экспрессию рецепторов андрогенов и генов, регулируемых андрогенами, таких как простатический специфический антиген (ПСА), и повышая регуляцию классических нейроэндокринных маркеров (например, синаптофизина, хромогранина A (CGA) и нейроспецифической энолазы (NSE)) [18].

Основные клинические проявления НЭРПЖ включают низкий уровень ПСА, высокую метастазирующую нагрузку опухоли и быструю резистентность к АДТ [4, 19–21].

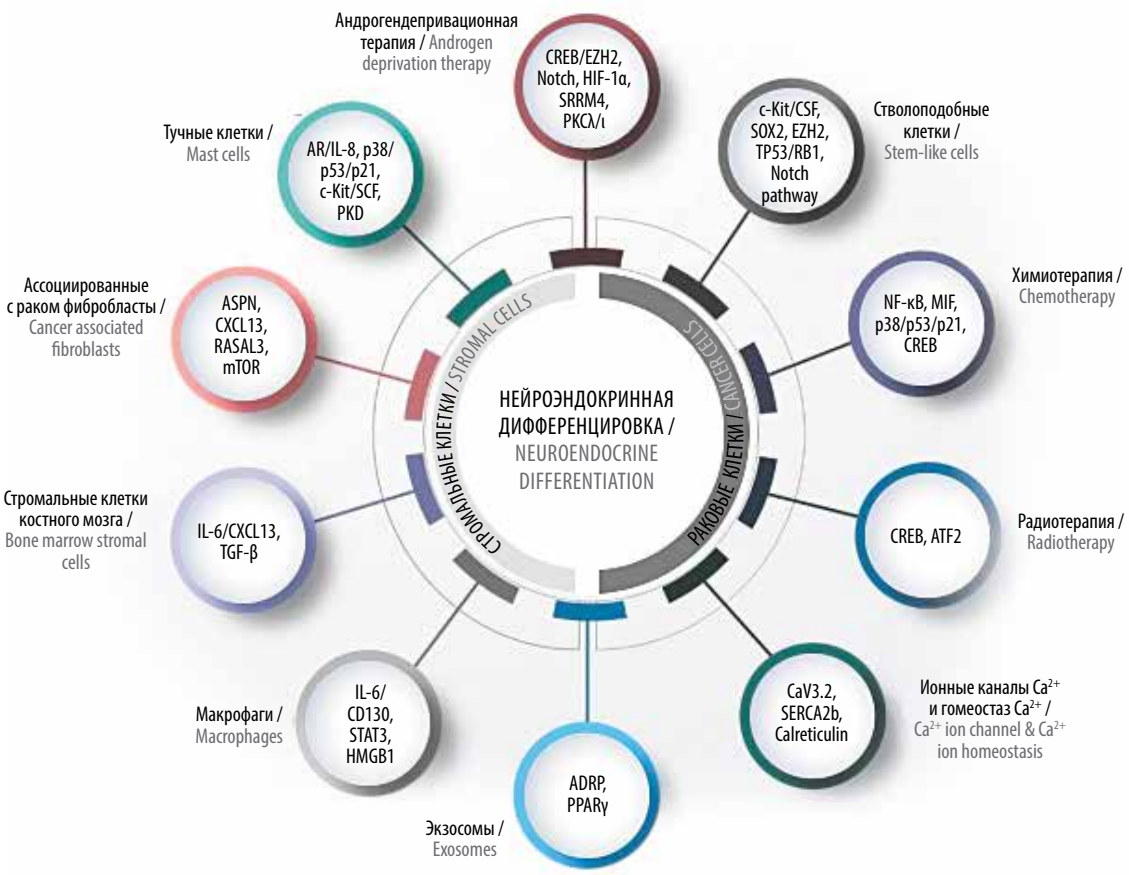


Схема изменений в клетках рака предстательной железы, ведущих к нейроэндокринной дифференцировке (адаптировано из [15] с разрешения авторов). CREB – белок, связывающий ответный элемент цАМФ; EZH2 – фермент гистон-лизин-N-метилтрансфераза; SRRM4 – серин/аргининовая повторяющаяся матрица 4; PKCλ/ι – протеинкиназы Cλ/ι; c-Kit – рецептор тирозинкиназы; TP53 – белок-супрессор опухоли p53; RB1 – белок ретинобластомы 1; MIF – ингибитор миграции макрофагов; ADRP – белок, связанный с дифференцировкой адипоцитов; HMGB1 – белок группы высокой подвижности B1; mTOR – активатор мишени рапамицина; SCF – фактор стволовых клеток; PKD – протеинкиназа D
Diagram of changes in prostate cancer tumor cells leading to neuroendocrine differentiation (adapted from [15] with permission from the authors). CREB – cAMP response element binding protein; EZH2 – enhancer of zeste homolog 2; SRRM4 – serine/arginine repetitive matrix 4; PKCλ/ι – protein kinase C λ/ι; c-Kit – tyrosine kinase receptor; TP53 – tumor supressor protein p53; RB1 – retinoblastoma protein 1; MIF – migration inhibitory factor; ADRP – the adipocyte differentiation-related protein; HMGB1 – high mobility group protein B1; mTOR – mammalian target of rapamycin; SCF – stem-cell factor; PKD – protein kinase D

Нейроэндокринный рак предстательной железы – агрессивный вариант КРРПЖ с плохим прогнозом. Этот тип рака чаще всего диагностируется на поздних стадиях из-за отсутствия четкой корреляции тяжести патологического процесса с повышением уровня ПСА [22]. Основные клинические проявления заболевания представлены симптомами инфравезикальной обструкции (в 50 % случаев), болями в костях, неврологическими расстройствами, гидронефрозом или болями в животе (в 33 % случаев) [10]. Чаще всего НЭРПЖ метастазирует в кости, печень, регионарные и отдаленные лимфатические узлы [11].

Картина конверсии в НЭРПЖ после резистентности к эндокринной терапии при аденокарциноме предстательной железы недостаточно изучена, а вторичные биопсии рутинно не выполняются. Это приводит к неправильной постановке диагноза. В то же время редкость, агрессивный характер и особенности течения НЭРПЖ значительно затрудняют выбор алгоритма лечения пациентов данной группы.

Следует выделить следующие клинические особенности НЭРПЖ: отсутствие ответа на гормональную терапию, остеолитические поражения, быстрое прогрессирование заболевания, висцеральные метастазы и увеличение предстательной железы, что играет непропорциональную роль в лечении метастатических заболеваний [23]. Поэтому при появлении у пациентов с раком предстательной железы клинической устойчивости к гормональной терапии и таких признаков, как карциноидный синдром, метастазы в костях, висцеральные метастазы, следует заподозрить нейроэндокринную перестройку [24]. Кроме этого, возможно повышение уровней сывороточных нейроэндокринных маркеров CGA и NSE или низкий уровень ПСА [25].

Поскольку заболевание быстро метастазирует, подавляющее большинство пациентов с НЭРПЖ на момент

Исследования нейроэндокринного рака предстательной железы (адаптировано из [26] с разрешения авторов)
Studies of neuroendocrine prostate cancer (adapted from [26] with permission from the authors)

Номер исследования Trial ID	Дизайн Design	Число пациентов Number of patients	Препарат Drug	Основные конечные точки Primary endpoints	Основные вторичные конечные точки Main secondary endpoints
NCT03582475	Фаза I Phase I	30	Пембролизумаб + химиотерапия на основе препаратов платины Pembrolizumab + platinum-based chemotherapy	ЧО, ПО, ОВ, ВБП RR, FA, OS, PFS	Безопасность Safety
NCT03910660	Фаза Ib/II Phase Ib/II	40	Пембролизумаб + талабостата мезилат (ингибитор дипептидилпептидазы) Pembrolizumab + talabostat mesylate (dipeptidyl peptidase inhibitor)	Суммарная скорость отклика Total time to response	ВБП, ОВ, ПО, безопасность PFS, OS, FA, safety
NCT02834013	Фаза II Нерандомизированное исследование Phase II Non-randomized trial	818	Ипилимумаб + ниволумаб или только ниволумаб Ipilimumab + nivolumab or nivolumab only	ЧО RR	ВБП, ОВ, безопасность PFS, OS, safety
NCT03866382	Фаза II Phase II	186	Ипилимумаб + ниволумаб + кабозантиниб Ipilimumab + nivolumab + cabozantinib	ЧО RR	ВБП, ОВ, ПО, безопасность PFS, OS, FA, safety
NCT03179410	Фаза II Phase II	18	Авелумаб Avelumab	ЧО RR	ВБП, ОВ, безопасность PFS, OS, safety
NCT03551782	Фаза I Нерандомизированное исследование Phase I Non-randomized trial	98	Цетрелимаб + апалутамид Centrelimab + apalutamide	Безопасность, ответ по уровню ПСА Safety, response per PSA	Ответ по уровню циркулирующих опухолевых клеток Circulating tumor cells response
NCT03263650	Фаза II Рандомизированное исследование Phase II Randomized trial	96	Кабазитаксел + карбоплатин с последующей поддерживающей терапией олапарибом по сравнению с наблюдением Cabazitaxel + carboplatin with subsequent Olaparib maintenance therapy compared with observation	ВБП PFS	ЧО, ОВ, геномные DDR-изменения RR, OS, genomic DDR changes
NCT04179864	Фаза I Нерандомизированное исследование Phase I Non-randomized trial	48	Таземетостат (ингибитор EZH2) + абиратерон или энзалутамид Tazemetostat (EZH2 inhibitor) + abiraterone or enzalutamide	Безопасность, рекомендуемая доза фазы II Safety, recommended dose for phase II	Ответ по уровню ПСА, конверсия циркулирующих опухолевых клеток Response per PSA, conversion of circulating tumor cells
NCT03696186	Фаза II Рандомизированное исследование Phase II Randomized trial	300	Доцетаксел по сравнению с доцетакселом + карбоплатином (в группе нейроэндокринных опухолей) Docetaxel compared to docetaxel + carboplatin (in neuroendocrine tumor group)	Операционные системы Operative systems	ВБП, ответ по уровню ПСА PFS, response per PSA

Примечание. *ЧО – частота ответа; ПО – полный ответ; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПСА – простатический специфический антиген; DDR – ответ на повреждение ДНК.*
Note. *RR – response rate; FA – full answer; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; PSA – prostate-specific antigen; DDR – DNA damage response.*

постановки диагноза уже имеют позднюю стадию. Поэтому требуется системное лечение [27, 28]. Из-за того что НЭРПЖ очень плохо отвечает на АДТ, общепризнанными методами лечения считаются лучевая терапия и химиотерапия [28]. В целом подходы к лечению больных НЭРПЖ схожи с таковыми у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Для лечения пациентов с НЭРПЖ обычно используется комбинированная химиотерапия на основе цисплатина [29, 30]. Сравнение схем химиотерапии карбоплатина и доцетаксела в 1-й линии и этопозида и цисплатина во 2-й линии свидетельствует о высокой частоте ответа (65,4 и 33,8 % соответственно), но медиана общей выживаемости составила всего 16 мес [31]. В исследовании доксорубицина в комбинации с цисплатином и этопозидом частота ответа составила 61 %, но с учетом высокой токсичности (нейтропения III или IV степени – 100 %, тромбоцитопения – 66 %, мукозит – 21 % и инфекция – 68 %) данная схема не была рекомендована для рутинного назначения [30]. Топотекан является стандартом 2-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого. Однако активность топотекана при внелегочной НЭК очень ограничена [32]. Блокада иммунных контрольных точек показала многообещающую активность при нескольких типах НЭК, включая мелкоклеточный рак легкого [33], карциному из клеток Меркеля [34, 35], а также НЭК поджелудочной железы [36] и шейки матки [37]. Хороший ответ на комбинированную блокаду иммунных контрольных точек ипилимумабом и ниволумабом в течение более 6 мес наблюдался и у пациентов с НЭРПЖ [27].

Данные исследуемые группы были немногочисленными, а частота нежелательных явлений – высокой. Поэтому четких рекомендаций назначения 1-й и последующих линий химиотерапии не установлено.

В связи с ограниченной возможностью выбора лекарственной терапии проводились клинические исследования по эффективности применения иммунотерапии при НЭО различных локализаций, в том числе предстательной железы. В рамках исследования II фазы (NCT03179410) в Университете Дьюка изучалась эффективность авелумаба с ингибитором PD-L1 при НЭРПЖ. Установлено, что при лечении рака предстательной железы ингибиторы иммунных контрольных точек малоэффективны.

Рак предстательной железы является гетерогенным заболеванием, при котором эффективность применения только одного вида лекарственного препарата очень низкая. Поэтому исследуются новые подходы к подбору комбинированного лечения. Следует отметить, что некоторые из них еще проходят клинические испытания, такие как кабазитаксел + карбоплатин + преднизолон + олапариб. Препараты, которые в настоящее время исследуются, включают моноклональное антитело к DLL3 рокальпитузумаб, ингибитор AURKA алисертиб и ингибитор EZH2 таземетостат. Несколько комбинаций приведены в таблице.

Общая выживаемость пациентов с НЭРПЖ схожа с таковой у пациентов с мелкоклеточным раком других локализаций. При этом средняя выживаемость больных составляет 5–17 мес. Менее чем в 5 % случаев она может достигать более 24 мес [10]. Большинство пациентов умирают в течение первых 2 лет после постановки диагноза, что составляет примерно 25 % смертей от КРРПЖ [38]. При анализе показателей выживаемости на основе базы данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) было установлено, что медиана общей выживаемости в когорте пациентов с НЭРПЖ составила 9 мес (95 % доверительный интервал 8–10 мес) [28].

Клинический случай

В условиях Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала (Казань) в 2021 г. были выявлены 454 первичных пациента с диагнозом «рак предстательной железы», у 3 из них выставлен диагноз НЭРПЖ. Ввиду тяжелого соматического статуса и сопутствующей патологии 2 пациента не подлежали специализированному лечению, период наблюдения за ними составил 2,5 мес.

***У пациента А.**, 1963 года рождения, был диагностирован НЭРПЖ IV стадии (T4NxM1) с метастазами в забрюшинные, внутрибрюшинные, подвздошные лимфатические узлы. Результат иммуногистохимического исследования: опухолевые клетки экспрессируют CKpan, CD56, b-синаптофизин; Ki-67 около 60 %. Выставлен диагноз: мелкоклеточный рак предстательной железы. Уровень ПСА составил 0,55 нг/мл, CGA – 257,55 нг/мл, NSE – 19,34 нг/мл.*

Пациент получил 9 курсов полихимиотерапии по схеме этопозид + цисплатин. На фоне проведенного лечения наблюдалась стабилизация процесса. Однако ввиду поздней стадии и прогрессирования заболевания пациент скончался через 12 мес после постановки диагноза.

Нейроэндокринный рак предстательной железы является агрессивным типом рака предстательной железы, который может возникать *de novo* или проявляться на более поздних стадиях заболевания как механизм резистентности к проводимой гормонотерапии.

Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что при определенных условиях, таких как получение новых высокоэффективных препаратов, нацеленных на рецепторы, клетки аденокарциномы могут приобретать маркеры НЭО и терять экспрессию рецепторов андрогена, тем самым трансдифференцируясь в клетки НЭРПЖ [39]. Эти новообразования, как правило, являются более агрессивными, диагностируются на поздних стадиях и плохо поддаются гормональной терапии [40, 41].

Механизм, с помощью которого клетки аденокарциномы приобретают фенотип НЭО, до сих пор полностью не изучен. Необходимы дополнительные исследования, чтобы улучшить понимание этой тенденции и тактику лечения таких 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. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Aggarwal R., Zhang T., Small E.J., Armstrong A.J. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(5):719–26. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0073
3. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/ero.13975
4. Zhang Q., Han Y., Zhang Y. et al. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 94 cases. Front Oncol 2021;10:571308. DOI: 10.3389/fonc.2020.571308
5. Hirano D., Okada Y., Minei S. et al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. Eur Urol 2004;45(5):586–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.11.032
6. Aggarwal R., Huang J., Alumkal J.J. et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. J Clin Oncol 2018;36(24):2492–503. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6880
7. Abida W., Cyrta J., Heller G. et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116(23):11428–36. DOI: 10.1073/pnas.1902651116
8. Bluemn E.G., Coleman I.M., Lucas J.M. et al. Androgen receptor pathway-independent prostate cancer is sustained through FGF signaling. Cancer Cell 2017;32(4):474–89. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.09.003
9. Beltran H., Prandi D., Mosquera J.M. et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. Nat Med 2016;22(3):298–305. DOI: 10.1038/nm.4045
10. Umar S.A., Maclenna G.T. Small cell carcinoma of the prostate. J Urol 2009;181(2):838–9. DOI: 10.1038/nrurol.2014.21
11. Barcons L.A.L. Small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: are heterotransplants a better experimental model? Asian J Androl 2010;12(3):308–14. DOI: 10.1038/aja.2009.68
12. Beltran H., Tagawa S.T., Park K. et al. Challenges in recognizing treatment-related neuroendocrine prostate cancer. Clin Oncol 2012;30(36):386–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5166
13. Beltran H., Rickman D.S., Park K. et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. Cancer Discov 2011;1(6):487–95. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0130
14. Hu C.D., Choo R., Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: a mechanism of radioresistance and treatment failure. Front Oncol 2015;5:90. DOI: 10.3389/fonc.2015.00090
15. Patel G.K., Chugh N., Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer-an intriguing example of tumor evolution at play. Cancers (Basel) 2019;11(10):1405. DOI: 10.3390/cancers11101405
16. Аничков Н.М., Плотникова Н.А. О морфологии и классификации опухолеподобных поражений и рака предстательной железы. Архив патологии 2001;(5):44–50. Anichkov N.M., Plotnikova N.A. About morphology and classification of tumor-like and malignant prostatic lesions. Arkhiv patologii = Pathology Archive 2001;(5):44–50. (In Russ.).
17. Zhang Y., Zheng D., Zhou T. et al. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB-EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers. Nat Commun 2018;9(1):4080. DOI: 10.1038/s41467-018-06177-2
18. Puca L., Vlachostergios P.J., Beltran H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: emerging biology, models, and therapies. Cold Spring Harb Perspect Med 2019;9(2):30593. DOI: 10.1101/cshperspect.a030593
19. Montironi R., Cimadamore A., Lopez-Beltran A. et al. Morphologic, molecular and clinical features of aggressive variant prostate cancer. Cells 2020;9(5):1073. DOI: 10.3390/cells9051073
20. Mahal B.A., Yang D.D., Wang N.Q. et al. Clinical and genomic characterization of low-prostate-specific antigen, high-grade prostate cancer. Eur Urol 2018;74(2):146–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.043
21. Wang J., Xu W., Mierxiati A. et al. Low-serum prostate-specific antigen level predicts poor outcomes in patients with primary neuroendocrine prostate cancer. Prostate 2019;79(13):1563–71. DOI: 10.1002/pros.23878
22. Helpap B., Kollermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. Urol Int 1999;62:133–8. DOI: 10.1159/000030376
23. Marcus D.M., Goodman M., Jani A.B. et al. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. Prostate Cancer Prostatic Dis 2012;15(3):283–8. DOI: 10.1038/pcan.2012.4
24. Shimamura T., Kurauchi T., Sakanaka K. et al. Clinical investigation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. J Clin Oncol 2020;38:138. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.138
25. Hvamstad T., Jordal A., Hekmat N. et al. Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer. Eur Urol 2003;44(2):215–6. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00257-4
26. Spetsieris N., Boukovala M., Patsakis G. et al. Neuroendocrine and aggressive-variant prostate cancer. Cancers (Basel) 2020;12(12):3792. DOI: 10.3390/cancers12123792
27. Apostolidis L., Nientiedt C., Winkler E.C. et al. Clinical characteristics, treatment outcomes and potential novel therapeutic options for patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate. Oncotarget 2019;10(1):17–29. DOI: 10.18632/oncotarget.26523
28. Zhu J., Liang X., Wu D. et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in neuroendocrine prostate cancer: a population-based study. Medicine (Baltimore) 2021;100(15):25237. DOI: 10.1097/MD.0000000000025237
29. Vlachostergios P.J., Papandreou C.N. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives. Front Oncol 2015;5:6. DOI: 10.3389/fonc.2015.00006
30. Papandreou C.N., Daliani D.D., Thall P.F. et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 2002;20(14):3072–80. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.065
31. Culine S., El Demery M., Lamy P.J. et al. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. J Urol 2007;178:844–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.044
32. Apostolidis L., Bergmann F., Jäger D., Winkler E.C. Efficacy of topotecan in pretreated metastatic poorly differentiated extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. Cancer Med 2016;5(9):2261–7. DOI: 10.1002/cam4.807
33. Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(70):883–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5
34. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma:

a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17(10):1374–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3
35. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 2016;374(26):2542–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1603702
36. Ugwu J.K., Nwanyanwu C., Shelke A.R. Dramatic response of a metastatic primary small-cell carcinoma of the pancreas to a trial of immunotherapy with nivolumab: a case report. Case Rep Oncol 2017;10(2):720–5. DOI: 10.1159/000479315
37. Paraghamian S.E., Longoria T.C., Eskander R.N. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: a case report. Gynecol Oncol Res Pract 2017;4:3. DOI: 10.1186/s40661-017-0038-9
38. Conteduca V., Oromendia C., Eng K.W. et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. Eur J Cancer 2019;121:7–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.011
39. Wang Z.A., Toivanen R., Bergren S.K. et al. Luminal cells are favored as the cell of origin for prostate cancer. Cell Rep 2014;8(5):1339–46. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.002
40. Mosca A., Berruti A., Russo L. et al. The neuroendocrine phenotype in prostate cancer: basic and clinical aspects. J Endocrinol Invest 2005;28(11 Suppl):141–5.
41. Komiya A., Suzuki H., Imamoto T. et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. Int J Urol 2009:6(2):37–44. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02175.x

Вклад авторов
С.З. Сафина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
А.З. Исянгулова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Authors' contributions
S.Z. Safina: developing the research design, obtaining data for analysis;
A.Z. Isyangulova: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.З. Исянгулова / A.Z. Isyangulova: https://orcid.org/0000-0001-8570-9921

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 09.09.2022. **Принята к публикации:** 06.06.2023.
Article submitted: 09.09.2022. **Accepted for publication:** 06.06.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-101-110

CC BY 4.0

Анализ подходов к глубокому обучению для автоматизированного выделения и сегментации предстательной железы: обзор литературы

А.Э. Талышинский[1], Б.Г. Гулиев[2, 3], И.Г. Камышанская[1, 3, 4], А.И. Новиков[2, 5], У. Жанбырбекулы[6], А.Э. Мамедов[7], И.А. Поваго[2], А.А. Андриянов[2]

[1]ООО «Мед-Рей»; Россия, 129343 Москва, пр-д Серебрякова, 11, корп. 1;
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
[3]СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 56;
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;
[5]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;
[6]кафедра урологии и андрологии НАО «Медицинский университет Астана»; Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Бейбитшилик, 49А;
[7]ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева»; Россия, 443086 Самара, Московское шоссе, 34

Контакты: Али Эльманович Талышинский *ali-ma@mail.ru*

Введение. Определение границ предстательной железы является начальным шагом в понимании состояния органа и в основном выполняется вручную, что занимает длительное время и напрямую зависит от опыта рентгенолога. Автоматизация в выделении предстательной железы может быть осуществлена различными подходами, в том числе с помощью искусственного интеллекта и его субдисциплин – машинного и глубокого обучения.

Цель работы – детальный анализ литературы для определения наиболее эффективных способов автоматизированной сегментации предстательной железы по снимкам мультипараметрической магнитно-резонансной томографии посредством глубокого обучения.

Материалы и методы. Поиск публикаций проводился в июле 2022 г. в поисковой системе PubMed с помощью клинического запроса (((AI) OR (machine learning)) OR (deep learning)) AND (prostate) AND (MRI). Критериями включения были доступность полного текста статьи, дата публикации не более 5 лет на момент поиска, наличие количественной оценки точности реконструкции предстательной железы с помощью коэффициента Серенсена–Дайса (Dice similarity coefficient, DSC).

Результаты. В результате поиска найдена 521 статья, из которой в анализ были включены только 24 работы, содержавшие описание 33 различных способов глубокого обучения для сегментации предстательной железы. Медиана количества исследований, включенных для обучения искусственного интеллекта, составила 100 с диапазоном от 25 до 365. Оптимальным значением DSC, при котором автоматизированная сегментация лишь незначительно уступает ручному послойному выделению предстательной железы, составляет 0,9. Так, DSC выше порогового достигнут в описании 21 алгоритма.

Заключение. Несмотря на значимые достижения в автоматизированной сегментации предстательной железы с помощью алгоритмов глубокого обучения, до сих пор существует ряд проблем и ограничений, требующих решения для внедрения искусственного интеллекта в клиническую практику.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, искусственный интеллект, сегментация предстательной железы

Для цитирования: Талышинский А.Э., Гулиев Б.Г., Камышанская И.Г. и др. Анализ подходов к глубокому обучению для автоматизированного выделения и сегментации предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2023;19(2):101–10. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-101-110

Analysis of deep learning approaches for automated prostate segmentation: literature review

A.E. Talyshinskii[1], B.G. Guliev[2, 3], I.G. Kamyshanskaya[1, 3, 4], A.I. Novikov[2, 5], U. Zhanbyrbekuly[6], A.E. Mamedov[7], I.A. Povago[2], A.A. Andriyanov[2]

[1]Med-Ray; Build. 1, 11 Serebryakova Proezd, Moscow 129343, Russia;
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;
[3]Mariinsky Hospital; 56 Liteynyy Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia;
[4]Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;
[5]N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;
[6]Department of Urology and Andrology, Astana Medical University; 49A Beybitshilik St., Astana 010000, Republic of Kazakhstan;
[7]Samara University; 34 Moskovskoye Shosse, Samara 443086, Russia

Contacts: Ali El'manovich Talyshinskii *ali-ma@mail.ru*

Background. Delineation of the prostate boundaries represents the initial step in understanding the state of the whole organ and is mainly manually performed, which takes a long time and directly depends on the experience of the radiologists. Automated prostate selection can be carried out by various approaches, including using artificial intelligence and its subdisciplines – machine and deep learning.
Aim. To reveal the most accurate deep learning-based methods for prostate segmentation on multiparametric magnetic resonance images.
Materials and methods. The search was conducted in July 2022 in the PubMed database with a special clinical query (((AI) OR (machine learning)) OR (deep learning)) AND (prostate) AND (MRI). The inclusion criteria were availability of the full article, publication date no more than five years prior to the time of the search, availability of a quantitative assessment of the reconstruction accuracy by the Dice similarity coefficient (DSC) calculation.
Results. The search returned 521 articles, but only 24 papers including descriptions of 33 different deep learning networks for prostate segmentation were selected for the final review. The median number of cases included for artificial intelligence training was 100 with a range from 25 to 365. The optimal DSC value threshold (0.9), in which automated segmentation is only slightly inferior to manual delineation, was achieved in 21 studies.
Conclusion. Despite significant achievements in the development of deep learning-based prostate segmentation algorithms, there are still problems and limitations that should be resolved before artificial intelligence can be implemented in clinical practice.

Keywords: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, artificial intelligence, prostate segmentation

For citation: Talyshinskii A.E., Guliev B.G., Kamyshanskaya I.G. et al. Analysis of deep learning approaches for automated prostate segmentation: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):101–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-101-110

Введение

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) является наиболее информативным методом неинвазивной визуализации, который сочетает соответствующие последовательности для анатомо-функциональной оценки предстательной железы (ПЖ). Помимо определения характера ее заболевания мпМРТ позволяет создавать трехмерную (3D) реконструкцию всей ПЖ и ее зон [1], проводить стадирование и динамическое наблюдение за раком ПЖ (РПЖ), а также определять степень его злокачественности.

Различия в протоколах исследования в разных учреждениях приводят к неоднородности качества изображений и затрудняют их сравнение и группирование. Кроме этого, несмотря на унификацию описания ПЖ посредством классификации PI-RADS v2 и v2.1, кривая обучения чтению снимков мпМРТ является достаточно длительной, что опосредует различия в заключениях у разных специалистов [2]. Помимо этого, ручная послойная сегментация занимает длительное время и напрямую зависит от опыта рентгенолога. Автоматизация в выделении ПЖ может быть осуществлена различными подходами, в том числе с помощью искусственного интеллекта (ИИ) и его субдисциплин – машинного и глубокого обучения. Именно ИИ в последнее время уделяется пристальное внимание по всему миру, однако работы по описанию основных достижений применения глубокого обучения в отечественной литературе либо ограничены обзором средств автоматического анализа и распознавания гистологических изображений [3], либо носят сугубо повествовательный характер с акцентом на основные принципы реализации ИИ в онкоурологии в целом [4].

Цель работы – детальный анализ имеющейся литературы для определения наиболее эффективных способов автоматизации сегментации ПЖ посредством глубокого обучения.

Материалы и методы

Поиск публикаций для включения в данный обзор проводили в июле 2022 г. в поисковой системе PubMed с помощью клинического запроса (((AI) OR (machine learning)) OR (deep learning)) AND (prostate) AND (MRI). Критериями включения были доступность полного текста статьи, дата публикации не более 5 лет на момент поиска, наличие количественной оценки точности реконструкции ПЖ с помощью коэффициента Серенсена–Дайса (Dice similarity coefficient, DSC), а также значение последнего >0,85. Дополнительно анализировали список литературы в отобранных для ознакомления статьях. При использовании в нескольких работах одинакового алгоритма с обучением по снимкам одного и того же режима мпМРТ в итоговый обзор включали более современную по дате публикацию. В работах, посвященных сопоставлению различных сетей, в таблицу вносили характеристику наиболее точной с описанием сравнения в текст обзора.

Описательную статистику реализовывали с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26.0. Определение распределения непрерывных данных осуществляли с использованием теста Колмогорова–Смирнова, после чего рассчитывали среднее значение со стандартным отклонением или медиану с минимальным и максимальным значениями в зависимости от нормализованности.

Результаты

В результате поиска найдена 521 статья, из которых были включены только 24 работы, содержавшие описание 33 различных способов глубокого обучения для сегментации ПЖ. Алгоритмы глубокого обучения для автономной сегментации ПЖ, соответствующие критериям включения, перечислены в таблице. Видно, что оптимальным режимом для реализации такого рода задачи является Т2, наиболее достоверно отображающий зональную анатомию ПЖ. Медиана количества исследований, включенных для обучения ИИ, составила 100 с диапазоном от 25 до 365. Оптимальным значением DSC, при котором автоматизированная сегментация лишь незначительно уступает ручному послойному выделению ПЖ, составляет 0,9. Так, DSC выше порогового достигнуто в 21 работе.

G.L. da Silva и соавт. описали комбинацию из глубокой сверточной нейронной сети, технологии генерирования суперпикселей с помощью простой линейной итеративной кластеризации, вероятностного атласа, моделирования активного контура и алгоритма оптимизации. Несмотря на сочетание глубокой сверточной нейронной сети на основе суперпикселей с вероятностным атласом, результирующее изображение может иметь неправильную границу. В связи с этим для точной сегментации поверхности ПЖ авторы предлагают использование активного контура в сочетании с кубическим сплайном Безье. Такой подход обеспечивает значение DSC 0,85 [5].

B. Wang и соавт. описали применение 3D-полной сверточной сети с групповой расширенной сверткой и сравнили ее точность с таковым показателем U-Net и VNet. Представленная сеть состоит из 3 основных частей: этапов сжатия, соединения и расширения. На этапе сжатия (кодирующей части для анализа всего объема) представление 3D-анатомических объектов извлекается с помощью последовательных 3D-сверток, за которыми следует параметрический выпрямленный линейный блок (PReLU). Вместо операции максимального объединения для понижающей дискретизации используется ступенчатая свертка для получения входных объемов для следующего уровня свертки, где объем объектов уменьшается, а их количество увеличивается. Алгоритм соединения имеет структуру, аналогичную описанным выше модулям кодера, но без пошаговой свертки. На этапе расширения используются операции деконволюции (повышающей дискретизации) для получения входных объемов для следующего уровня. Согласно результатам DCS для данного подхода составил 0,86 и значимо превосходил в точности реконструкции U-Net (0,836; $p = 0,023$) и VNet (0,838; $p = 0,018$) [6].

Q. Liu и соавт. описали применение сверточной сети с плотным пространственным объединением (DDSP ConNet) в структуре кодер-декодер, при этом достигалось значение DSC 0,8578 [7].

Y.H. Nai и соавт. оценили эффективность мультимодальных сетей в сегментации ПЖ, а также сравнили их точности путем апробации мономодальной DenseVNet, мультимодальной ScaleNet и моно- и мультимодальной HighRes3DNet. DSC в реконструкции всей ПЖ для упомянутых сетей составил 0,875; 0,848; 0,858 и 0,890 соответственно. Мультимодальные HighRes3DNet и ScaleNet обладали более высоким DSC со статистически достоверным различием только при зональной реконструкции периферической зоны и центральной части ПЖ по сравнению с мономодальной DenseVNet, что указывает на увеличение точности регионарной сегментации при использовании мультимодальных сетей, однако в аспекте выделения всей ПЖ разница была статистически незначима [8].

L. Yu и соавт. описали применение объемной сверточной нейронной сети (ConvNet или MRC-net) с включением как длинных, так и коротких остаточных связей для нивелирования негативного эффекта вариабельности строения ПЖ на точность автоматизированной ее сегментации. Согласно результатам такой подход обеспечивает DSC 0,8693 [9].

A. Comelli и соавт. сравнили точность реконструкции ПЖ при использовании таких сетей, как U-Net, ENet и ERFNet. Согласно полученным данным, именно первые две сети обеспечивают DSC более 0,9, при

Алгоритмы глубокого обучения для трехмерной реконструкции и сегментации предстательной железы
Deep learning algorithms for the three-dimensional prostate reconstruction and segmentation

Авторы, год, источник Authors, year, source	**Название сети** Network name	**Режимы магнитно-резонансной томографии** Magnetic resonance imaging mode	**Количество исследований** Number of studies	**Использование открытых дадасетов** Use of open datasets	**DSC**
G.L. da Silva и соавт., 2020 [5] G.L. da Silva et al., 2020 [5]	Глубокая сверточная нейронная сеть Deep convolutional neural network	T2	80	+	0,85
B. Wang и соавт., 2019 [6] B. Wang et al., 2019 [6]	3D-сверточная нейронная сеть с групповой расширенной сверткой 3D-convolutional neural network with grouped dilated convolution	T2/T2	90	+	0,855
Q. Liu и соавт., 2018 [7] Q. Liu et al., 2018 [7]	ConNet	T2	80	+	0,8578
Y.H. Nai и соавт., 2020 [8] Y.H. Nai et al., 2020 [8]	ScaleNet	T2, ДВИ, ИКД T2, DWI, ADC	160	+	0,850
Y.H. Nai и соавт., 2020 [8] Y.H. Nai et al., 2020 [8]	HighRes3DNet	T2, ДВИ, ИКД T2, DWI, ADC	160	+	0,858
Y.H. Nai и соавт., 2020 [8] Y.H. Nai et al., 2020 [8]	DenseVNet	T2, ДВИ, ИКД T2, DWI, ADC	160	+	0,875
Y.H. Nai и соавт., 2020 [8] Y.H. Nai et al., 2020 [8]	HighRes3DNet	T2, ДВИ, ИКД T2, DWI, ADC	160	+	0,890
L. Yu и соавт., 2017 [9] L. Yu et al., 2017 [9]	ConvNet	T2	80	+	0,8693
A. Comelli и соавт., 2021 [10] A. Comelli et al., 2021 [10]	ERFNet	T2	85	+	0,8718
D. Karimi и соавт., 2018 [11] D. Karimi et al., 2018 [11]	Сверточная нейронная сеть со статистическим анализом форм Convolutional neural network with statistical shape analysis	T2	75	+	0,88
A. Ushinsky и соавт., 2021 [12] A. Ushinsky et al., 2021 [12]	Гибридная U-Net Hybrid U-Net	T2	299	–	0,898
K. Yan и соавт., 2019 [13] K. Yan et al., 2019 [13]	Глубокая нейронная сеть с алгоритмом обратного распространения ошибки Deep neural network with backward propagation of errors algorithm	T2	80	+	0,899
H. Jia и соавт., 2020 [14] H. Jia et al., 2020 [14]	3D APA-Net	T2	140	+	0,901
A. Comelli и соавт., 2021 [10] A. Comelli et al., 2021 [10]	ENet	T2	85	+	0,9089
M. Bardis и соавт., 2021 [15] M. Bardis et al., 2021 [15]	Гибридная 3D/2D U-Net Hybrid 3D/2D U-Net	T2	242	+	0,940
Y. Liu и соавт., 2021 [16] Y. Liu et al., 2021 [16]	2D DS-Net	T2	100	+	0,91
Y. Liu и соавт., 2021 [16] Y. Liu et al., 2021 [16]	DeepLab v3	T2	100	+	0,92

Окончание таблицы
End of table

Авторы, год, источник Authors, year, source	**Название сети** Network name	**Режимы магнитно-резонансной томографии** Magnetic resonance imaging mode	**Количество исследований** Number of studies	**Использование открытых дадасетов** Use of open datasets	**DSC**
Y. Liu и соавт., 2021 [16] Y. Liu et al., 2021 [16]	Глубокая нейронная сеть с механизмом внимания Deep neural network with attention mechanism	T2	100	+	0,93
D. Nie и соавт., 2019 [17] D. Nie et al., 2019 [17]	STRAINet	T2	50	+	0,914
T.H. Sanford и соавт., 2020 [18] T.H. Sanford et al., 2020 [18]	2D-3D-гибридная сверточная нейронная сеть с трансферным обучением 2D-3D-hydrid convolutional neural network with transfer learning	T2	648	+	0,915
Q. Liu и соавт., 2020 [19] Q. Liu et al., 2020 [19]	MS-Net	T2	79	+	0,9166
W. Wang и соавт., 2021 [20] W. Wang et al., 2021 [20]	SegDGAN	T2	335	+	0,9166
N. Aldoj и соавт., 2020 [21] N. Aldoj et al., 2020 [21]	Dense U-net	T2	188	+	0,921
M.N. Nhat To и соавт., 2018 [22] M.N. Nhat To et al., 2018 [22]	3D MRC-net	T2, ДВИ T2, DWI	280	+	0,9237
M.N. Nhat To и соавт., 2018 [22] M.N. Nhat To et al., 2018 [22]	2D DS-Net	T2, ДВИ T2, DWI	280	+	0,9247
M.N. Nhat To и соавт., 2018 [22] M.N. Nhat To et al., 2018 [22]	3D U-Net	T2, ДВИ T2, DWI	280	+	0,9380
M.N. Nhat To и соавт., 2018 [22] M.N. Nhat To et al., 2018 [22]	3D DM-net-8feat	T2, ДВИ T2, DWI	280	+	0,9511
Q. Zhu и соавт., 2020 [23] Q. Zhu et al., 2020 [23]	BOWDA-Net	T2	80	+	0,9254
Y. Zhu и соавт., 2019 [24] Y. Zhu et al., 2019 [24]	Двойная 2D U-Net Double 2D U-Net	T2	163	+	0,927
A. Meyer и соавт., 2021 [25] A. Meyer et al., 2021 [25]	Анизотропная 3D мультиканальная сверточная нейронная сеть Anisotropic multichannel convolutional neural network	T2	156	+	0,933
L. Geng и соавт., 2019 [26] L. Geng et al., 2019 [26]	Глубокая нейронная сеть с DDSPP Deep neural network with DDSPP	T2	130	+	0,954
J. Chen и соавт., 2021 [27] J. Chen et al., 2021 [27]	AlexNet	T2	25	+	0,9768
L. Yan и соавт., 2021 [28] L. Yan et al., 2021 [28]	PSPNet	T2	270	+	0,9865

Примечание. *DSC – коэффициент Серенсена–Дайса; ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; ИКД – измеряемый коэффициент диффузии.*
Note. *DSC – Dice similarity coefficient; DWI – diffusion-weighted imaging; ADC – apparent diffusion coefficient.*

этом наилучший показатель достигается при использовании ENet (0,9089) [10].

D. Karimi и соавт. описали архитектуру сверточной нейронной сети и стратегию обучения, которая направлена на использование ограниченной изменчивости формы ПЖ и одновременно на решение проблемы нехватки данных для обучения. Ключом к достижению обеих этих целей является статистическая модель формы. Вывод нейронной сети ограничен теми параметрами, которые допускает модель формы. Поэтому задача заключается в оценке значений параметров модели формы, которые наилучшим образом описывают сегментацию ПЖ. Кроме этого, использовался метод дополнения данных, который также основан на модели формы. В этом методе обучающие изображения и их сегментация деформируются с помощью смещений, вычисленных на основе модели формы [11].

A. Ushinsky и соавт. описали использование 3D/2D-гибридной нейронной сети U-Net, достигающей значения DSC 0,898. Гибридная 3D/2D U-сеть была создана путем модификации части U-сети с понижающей дискретизацией для выполнения операций обработки изображений свертки, активации ReLU и нормализации в 3D. Затем эти 3D-изображения были отображены с помощью операции проецирования для соответствия 2D-изображениям на этапе апсемплинга U-Net [12].

K. Yan и соавт. описали применение нейронной сети с алгоритмом обратного распространения ошибки, состоящего из 3 компонентов: слоев свертки и объединения (CP-слои), слоя распространения (P-слой) и слоя потерь F-меры (L-слой), и сравнили данный подход с FCN-16s и FCN-32s, DS-Net и VolConv. Значение DSC для описанного и сравниваемых сетей составило 0,9055; 0,8658; 0,6983; 0,6693 и 0,904 соответственно [13].

H. Jia и соавт. для сегментации ПЖ применили состязательную пирамидальную анизотропную сверточную сеть (3D APA-Net). Эта модель состоит из генератора (3D PA-Net), который выполняет сегментацию изображения, и дискриминатора (шестислойной сверточной нейронной сети), который различает результат сегментации и соответствующую ему базовую истинность. 3D PA-Net имеет архитектуру encoder-decoder, которая состоит из 3D-кодера ResNet, анизотропного сверточного декодера и многоуровневых пирамидальных сверточных соединений. Результирующее значение DSC для выделения всей ПЖ сравнивалось с VNet, 3D GCN и 3D U-Net и составило 0,901 против 0,796; 0,817 и 0,818 соответственно [14].

M. Bardis и соавт. описали последовательное использование 3 сверточных нейронных сетей, каждая из которых была реализована с использованием индивидуальной гибридной 3D/2D-архитектуры U-Net. Сети были названы U-NetA, U-NetB и U-NetC. U-NetA отвечала за локализацию ПЖ, создавая вокруг нее ограничивающую рамку. U-NetB – за конечную локализацию и цельную сегментацию ПЖ, в то время как зональная сегментация реализовывалась с помощью U-NetC. DSC для всей ПЖ, переходной и периферической зон составил 0,940; 0,910 и 0,774 соответственно [15].

Y. Liu и соавт. описали применение глубокой нейронной сети с механизмом внимания (DANN) и сравнили с DeepLab v3+ и U-Net. DSC составил 0,93; 0,92 и 0,91 соответственно, при этом разница между разработанным алгоритмом и аналогами была значимой (p <0,05) [16].

D. Nie и соавт. описали апробацию полной сверточной сети, дополненной использованием стохастической остаточной единицы в сверточных слоях, расширенной сверткой на картах объектов с наименьшим разрешением, пространственно изменяющегося сверточного слоя для адаптации сверточных фильтров к различным областям интереса, а также состязательной сети для дальнейшей коррекции сегментированной структуры органов. Данный подход носит название Spatially varying sTochastic Residual AdversarIal Network (STRAINet). Сравнение точности сегментации ПЖ проводилось с такими методами, как MALF, SSAE, U-Net, DeepLab v2, RefineNet и PSPNet, использование которых обеспечивало значение DSC 0,793; 0,871; 0,822; 0,805; 0,821 и 0,883 соответственно [17].

T.H. Sanford и соавт. акцентировали внимание на проблему неоднородности магнитно-резонансных (МР) изображений, взятых из разных источников, и описали применение 2D-3D-анизотропной гибридной сети и глубокой многоуровневой трансформации в качестве способа аугментации данных. Этот подход обеспечивает точность сегментации всей ПЖ и переходной зоны со значениями DSC 0,915 и 0,897 соответственно [18].

Q. Liu и соавт. описали использование нейронной сети с применением пакетной нормализации и функции потери для нивелирования разницы между МР-изображениями ПЖ, полученными при применении разных МР-томографов, и определения оптимального значения градиента для обучения нейронной сети соответственно. Таким образом, авторам удалось достичь значения DSC 0,9169 в определении границ ПЖ при использовании снимков из 3 различных источников [19].

W. Wang и соавт. описали автоматизированную сегментацию всей ПЖ путем использования условных порождающих состязательных сетей (SegDGAN). Генератор G представляет собой сеть сегментации, в которой выполняется сквозное обучение. G использует структуру кодер-декодер U-сети. Дискриминатор D представляет собой многомерную сеть выделения признаков с 6 слоями. Каждый слой содержит слой свертки, слой BN и слой с функцией активации ReLU. Наибольшее значение DSC составило 0,9166, что было значимо выше при сравнении точности сегментации при использовании U-Net, FCN и SegAN [20].

N. Aldoj и соавт. разработали алгоритм Dense U-net, за основу которого были взяты ранее апробированные сети DenseNet и U-net. По сравнению с U-net нейронная сеть Dense U-net достигла среднего балла DSC в выделении всей ПЖ 0,921 против 0,907, для центральной части (цетральная и переходная зоны) – 0,895 против 0,891 и для периферической зоны – 0,781 против 0,75 [21].

M.N. Nhat To и соавт. описали применение 3D-глубокой плотной сверточной нейронной сети и сравнили ее точность в сегментации ПЖ с 3D U-Net, 2D DS-Net и 3D MRC-net. Значение DSC составило 0,9511; 0,9380; 0,9247 и 0,9237 соответственно [22].

Q. Zhu и соавт. описали адаптивную нейронную сеть с взвешенной по границам областью (BOWDA-Net) со значением DSC в автоматизированной сегментации ПЖ 0,9254 [23].

Y. Zhu и соавт. описали каскадную работу двух U-Net: первая определяла контур всей ПЖ, вторая отвечала за сегментацию периферической зоны. Значение DSC составило 0,927 и 0,793 соответственно, что было статистически значимо выше показателей при применении одной сети U-Net [24].

A. Meyer и соавт. использовали для сегментации всей ПЖ анизотропную 3D-многопоточную сверточную нейронную сеть, представляющую собой архитектуру, подобную 3D U-Net, в соответствии с дизайном кодера-декодера с 4 уровнями разрешения. Примечательно то, что построение осуществлялось посредством использования T2-снимков во всех плоскостях, в отличие от ранее перечисленных способов построения ПЖ по аксиальным срезам. Статистически значимое увеличение DSC в сравнении с одноплоскостной реконструкцией наблюдалось на всех уровнях ПЖ, особенно у основания (0,906 против 0,898) и на уровне верхушки железы (0,901 против 0,888). При этом суммарный уровень DSC для всей ПЖ достигал 0,933 [25].

L. Geng и соавт. описали сеть, состоящую из структуры кодер-декодер с плотным пространственным пирамидальным объединением (DDSPP) для сегментации ПЖ на основе глубокого обучения со значением DSC 0,954 [26].

J. Chen и соавт. описали сеть AlexNet, использующую алгоритмы пакетной нормализации и глобального максимального объединения, достигая значения DSC 0,921 [27].

L. Yan и соавт. описали использование сети синтаксического анализа пирамидальной сцены (PSPNet) и сравнили ее точность с FCN и U-Net. Согласно результатам DSC для PSPNet, FCN и U-Net составил 0,985; 0,8924 и 0,9107 соответственно [28].

Обсуждение

Лучевая диагностика РПЖ нередко носит субъективный характер и не соответствует истинной картине заболевания, что может отрицательно отразиться на выборе метода лечения и исходе опухолевого процесса [29]. Несмотря на несомненные достижения в диагностике, остается нерешенной задача разработки полностью автоматизированной системы поддержки и второго мнения для верификации точного диагноза без применения инвазивных процедур. Неоднозначность МР-картины, смежные признаки между доброкачественными и злокачественными процессами в ПЖ опосредуют тенденцию к гипердиагностике, вторично приводя к гиперлечению и снижению качества жизни пациентов этой когорты, для которых протокол активного наблюдения мог быть более чем безопасным. Текущая полезность мпМРТ в скрининге обусловлена высокой отрицательной прогностической ценностью РПЖ. Однако в текущий момент реализован не весь ее потенциал.

Конкретизируя проблему интерпретации МР-снимков ПЖ, следует отметить, что определение ее границ является начальным шагом в понимании состояния органа. Например, размер ПЖ сам по себе является ценным маркером для прогноза РПЖ (рак легче определяется при объеме органа менее 50 см^3). Объем ПЖ также применяется для расчета плотности простатического специфического антигена – показателя, который помогает дифференцировать доброкачественную гиперплазию предстательной железы и РПЖ, а также может быть использован для прогнозирования исходов радикальной простатэктомии.

В современной практике сегментация ПЖ на МР-снимках выполняется вручную путем послойной разметки ее края, что требует наличия соответствующего опыта и концентрации специалиста. ПЖ не имеет четко очерченных границ в связи с низким градиентом МР-сигнала относительно смежных структур малого таза, и ее детализация напрямую зависит от разрешения изображения.

Для автоматизированной сегментации ПЖ было предложено множество методов и алгоритмов, включая сегментацию на основе деформируемых моделей [30], модели максимального пространственного потока [31] и алгоритмов машинного обучения, таких как «случайный лес» [32], нечеткая кластеризация с-средних [33], распознавание образов [34] и байесовская классификация [35].

Искусственный интеллект – это способность любого инструмента принимать входные данные из предварительных знаний, опыта, целей и наблюдений, а затем создавать выходные данные. Это определение охватывает широкий спектр, начиная от простого термостата и заканчивая самоуправляемым автомобилем. В то время как ИИ обычно предполагает фиксированный, основанный на правилах вычислительный метод, машинное обучение динамически совершенствует вычислительные методы по мере ввода и обучения. В традиционном программировании компьютер получает данные и программу в качестве входных данных,

а затем выдает выходные данные взаимно однозначным образом. Эффективность сильно зависит от качества и размера данных, которые алгоритм получает в качестве материала для обучения.

Принципы глубокого обучения, которое является субдисциплиной машинного обучения и ИИ в целом, являются доминирующими и наиболее перспективными для автоматической сегментации отдельных анатомических структур, в том числе цельной ПЖ и ее зон. В отличие от традиционных методов машинного обучения при глубоком обучении происходит автоматический отбор своих собственных карт объектов во время обучения. Популяризация данного направления связана в том числе с наличием доступных датасетов с МР-изображениями ПЖ. Из включенных в настоящий обзор работ в 23 для обучения частично или полностью используются данные из открытых баз, что устраняет необходимость в кропотливом сборе МР-данных непосредственно в госпиталях.

Несмотря на очевидные преимущества глубокого обучения и высокие показатели DSC, следует акцентировать внимание и на ассоциированных ограничениях. Во-первых, во многих работах используются МР-данные, полученные при применении различных томографов, что обусловливает явную гетерогенность между снимками и препятствует их использованию для обучения системы сегментировать орган без реализации мер унификации [36, 37]. Во-вторых, в большинстве работ главной целью является выделение всей ПЖ без дальнейшей сегментации ее отдельных зон, что необходимо для аргументированного клинического применения нейронных сетей. В-третьих, существуют пациент-специфичные факторы, дополнительно искажающие МР-картину ПЖ, такие как наличие вмешательств на ПЖ и ее возрастные изменения [38].

Заключение

Несмотря на значимые достижения в автоматизации сегментации ПЖ с помощью алгоритмов глубокого обучения, до сих пор существует ряд проблем и ограничений, требующих дальнейшего развития и внедрения ИИ в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коссов Ф.А., Черняев В.А., Ахвердиева Г.И. и др. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология 2017;13(1):122–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-122-133
Kossov P.A., Chernyaev V.A., Akhverdieva G.I. et al. Role and significance of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnostics. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(1):122–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-122-133
2. Beetz N.L., Haas M., Baur A. et al. Inter-reader variability using PI-RADS v2 *versus* PI-RADS v2.1: most new disagreement stems from scores 1 and 2. Rofo 2022;194(8):852–61. DOI: 10.1055/a-1752-1038
3. Ковалев В.А., Войнов Д.М., Малышев В.Д. и др. Компьютеризированная диагностика рака простаты на основе полнослайдовых гистологических изображений и методов глубокого обучения. Информатика 2020;17(4):48–60. DOI: 10.37661/1816-0301-2020-17-4-48-60
Kovalev V.A., Voynov D.M., Malyshau V.D. et al. Computerized diagnosis of prostate cancer based on whole slide histology images and deep learning methods. Informatika = Informatics 2020;17(4): 48–60. (In Russ.). DOI: 10.37661/1816-0301-2020-17-4-48-60
4. Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В. и др. Искусственный интеллект в онкоурологии. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(2):46–51. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51
Reva S.A., Shaderkin I.A., Zyatchin I.V. et al. Artificial intelligence in cancer urology. Eksperimental'naya i klinihceskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2021;14(2):46–51. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51
5. Da Silva G.L.F., Diniz P.S., Ferreira J.L. et al. Superpixel-based deep convolutional neural networks and active contour model for automatic prostate segmentation on 3D MRI scans. Med Biol Eng Comput 2020;58(9):1947–64. DOI: 10.1007/s11517-020-02199-5
6. Wang B., Lei Y., Tian S. et al. Deeply supervised 3D fully convolutional networks with group dilated convolution for automatic MRI prostate segmentation. Med Phys 2019;46(4):1707–18. DOI: 10.1002/mp.13416
7. Liu Q., Fu M., Gong X. et al. Densely dilated spatial pooling convolutional network using benign loss functions for imbalanced volumetric prostate segmentation. Curr Bioinform 2018;15(7):788–99. DOI: 10.48550/arXiv.1801.10517
8. Nai Y.H., Teo B.W., Tan N.L. et al. Evaluation of multimodal algorithms for the segmentation of multiparametric MRI prostate images. Comput Math Methods Med 2020;20;2020:8861035. DOI: 10.1155/2020/8861035
9. Yu L., Yang X., Chen H. et al. Volumetric ConvNets with mixed residual connections for automated prostate segmentation from 3D MR images. Proc AAAI Conf Artif Intell 2017;31(1):66–72. DOI: 10.1609/aaai.v31i1.10510
10. Comelli A., Dahiya N., Stefano A. et al. Deep learning-based methods for prostate segmentation in magnetic resonance imaging. Appl Sci 2021;11(2):1–13. DOI: 10.3390/app11020782
11. Karimi D., Samei G., Kesch C. et al. Prostate segmentation in MRI using a convolutional neural network architecture and training strategy based on statistical shape models. Int J Comput Assist Radiol Surg 2018;13(8):1211–9. DOI: 10.1007/s11548-018-1785-8
12. Ushinsky A., Bardis M., Glavis-Bloom J. et al. A 3D-2D Hybrid U-Net convolutional neural network approach to prostate organ segmentation of multiparametric MRI. AJR Am J Roentgenol 2021;216(1):111–6. DOI: 10.2214/AJR.19.22168
13. Yan K., Wang X., Kim J. et al. A propagation-DNN: deep combination learning of multi-level features for MR prostate segmentation. Comput Methods Programs Biomed 2019;170:11–21. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.12.031
14. Jia H., Xia Y., Song Y. et al. 3D APA-Net: 3D adversarial pyramid anisotropic convolutional network for prostate segmentation in MR images. IEEE Trans Med Imaging 2020;39(2):447–57. DOI: 10.1109/TMI.2019.2928056

15. Bardis M., Houshyar R., Chantaduly C. et al. Segmentation of the prostate transition zone and peripheral zone on MR images with deep learning. Radiol Imaging Cancer 2021;3(3):e200024. DOI: 10.1148/rycan.2021200024
16. Liu Y., Miao Q., Surawech C. et al. Deep learning enables prostate MRI segmentation: a large cohort evaluation with inter-rater variability analysis. Front Oncol 2021;11:801876. DOI: 10.3389/fonc.2021.801876
17. Nie D., Wang L., Gao Y. et al. STRAINet: Spatially-varying sTochastic Residual AdversarIal Networks for MRI pelvic organ segmentation. IEEE Trans Neural Networks Learn Syst 2019;30(5):1552–64. DOI: 10.1109/TNNLS.2018.2870182
18. Sanford T.H., Zhang L., Harmon S.A. et al. Data augmentation and transfer learning to improve generalizability of an automated prostate segmentation model. AJR Am J Roentgenol 2020;215(6):1403–10. DOI: 10.2214/AJR.19.22347
19. Liu Q., Dou Q., Yu L. et al. MS-Net: Multi-Site Network for improving prostate segmentation with heterogeneous MRI data. IEEE Trans Med Imaging 2020;39(9):2713–24. DOI: 10.1109/TMI.2020.2974574
20. Wang W., Wang G., Wu X. et al. Automatic segmentation of prostate magnetic resonance imaging using generative adversarial networks. Clin Imaging 2021;70:1–9. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.10.014
21. Aldoj N., Biavati F., Michallek F. et al. Automatic prostate and prostate zones segmentation of magnetic resonance images using DenseNet-like U-net. Sci Reports 2020;10(1):14315. DOI: 10.1038/s41598-020-71080-0
22. Nhat To M.N.N., Vu D.Q., Turkbey B. et al. Deep dense multi-path neural network for prostate segmentation in magnetic resonance imaging. Int J Comput Assist Radiol Surg 2018;13(11):1687–96. DOI: 10.1007/s11548-018-1841-4
23. Zhu Q., Du B., Yan P. Boundary-weighted domain adaptive neural network for prostate MR image segmentation HHS public access. IEEE Trans Med Imaging 2020;39(3):753–63. DOI: 10.1109/TMI.2019.2935018
24. Zhu Y., Wei R., Gao G. et al. Fully automatic segmentation on prostate MR images based on cascaded fully convolution network. J Magn Reson Imaging 2019;49(4):1149–56. DOI: 10.1002/jmri.26337
25. Meyer A., Chlebus G., Rak M. et al. Anisotropic 3D multi-stream CNN for accurate prostate segmentation from multi-planar MRI. Comput Methods Programs Biomed 2021;200:105821. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105821
26. Geng L., Wang J., Xiao Z. et al. Encoder-decoder with dense dilated spatial pyramid pooling for prostate MR images segmentation. Comput Assist Surg 2019;24(sup2):13–9. DOI: 10.1080/24699322.2019.1649069
27. Chen J., Wan Z., Zhang J. et al. Medical image segmentation and reconstruction of prostate tumor based on 3D AlexNet. Comput Methods Programs Biomed 2021;200:105878. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105878
28. Yan L., Liu D., Xiang Q. et al. PSP net-based automatic segmentation network model for prostate magnetic resonance imaging. Comput Methods Programs Biomed 2021;207:106211. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106211
29. Khan S., Vohra S., Farnan L. et al. Using health insurance claims data to assess long-term disease progression in a prostate cancer cohort. Prostate 2022;82(15):1447–55. DOI: 10.1002/pros.24418
30. Toth R., Madabhushi A. Multifeature landmark-free active appearance models: Application to prostate MRI segmentation. IEEE Trans Med Imaging 2012;31(8):1638–50. DOI: 10.1109/TMI.2012.2201498
31. Qiu W., Yuan J., Ukwatta E. et al. Dual optimization based prostate zonal segmentation in 3D MR images. Med Image Anal 2014;18(4):660–73. DOI: 10.1016/j.media.2014.02.009
32. Ghose S., Mitra J., Oliver A. et al. A random forest based classification approach to prostate segmentation in MRI. In: MICCAI Gd. Chall. Prostate MR Image Segmentation, 2012. Pp. 125–128.
33. Rundo L., Militello C., Russo G. et al. Automated prostate gland segmentation based on an unsupervised fuzzy C-means clustering technique using multispectral T1w and T2w MR imaging. Inf 2017;8(2):49. DOI: 10.3390/info8020049
34. Litjens G., Debats O., van de Ven W. et al. A pattern recognition approach to zonal segmentation of the prostate on MRI. Med Image Comput Comput Assist Interv 2012;15(Pt 2):413–20. DOI: 10.1007/978-3-642-33418-4_51
35. Jin J., Zhang L., Leng E. et al. Bayesian spatial models for voxel-wise prostate cancer classification using multi-parametric magnetic resonance imaging data. Stat Med 2022;41(3):483–99. DOI: 10.1002/sim.9245
36. Sharma N., Ray A.K., Shukla K.K. et al. Automated medical image segmentation techniques. J Med Phys 2010;35(1):3–14. DOI: 10.4103/0971-6203.58777
37. Chen D., Liu S., Kingsbury P. et al. Deep learning and alternative learning strategies for retrospective real-world clinical data. NPJ Digit Med 2019;2:43. DOI: 10.1038/s41746-019-0122-0
38. Bura V., Caglic I., Snoj Z. et al. MRI features of the normal prostatic peripheral zone: the relationship between age and signal heterogeneity on T2WI, DWI, and DCE sequences. Eur Radiol 2021;31(7):4908–17. DOI: 10.1007/s00330-020-07545-7

Вклад авторов
А.Э. Талышинский: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;
Б.Г. Гулиев, И.Г. Камышанская: автор идеи, сбор данных литературы, редактирование текста статьи;
А.И. Новиков: автор идеи, редактирование текста статьи;
У. Жанбырбекулы: сбор данных литературы, редактирование текста статьи;
А.Э. Мамедов, И.А. Поваго, А.А. Андриянов: сбор данных литературы, написание текста статьи.
Authors' contributions
A.E. Talyshinskii: study idea, literature data accumulation, article writing;
B.G. Guliev, I.G. Kamyshanskaya: study idea, literature data accumulation, article editing;
A.I. Novikiv: study idea, article editing;
U. Zhanbyrbekyly: literature data accumulation, article editing;
A.E. Mamedov, I.A. Povago, A.A. Andriyanov: literature data accumulation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.Э. Талышинский / A.E. Talyshinskii: https://orcid.org/0000-0002-3521-8937
Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: https://orcid.org/0000-0002-2359-6973
У. Жанбырбекулы / U. Zhanbyrbekuly: https://orcid.org/0000-0003-1849-6924
А.Э. Мамедов / A.E. Mamedov: https://orcid.org/0000-0002-6800-4505
И.А. Поваго / I.A. Povago: https://orcid.org/0000-0002-3145-0245
А.А. Андриянов / A.A. Andriyanov: https://orcid.org/0000-0001-6905-0581

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: 03.12.2022. **Принята к публикации:** 14.04.2023.
Article submitted: 03.12.2022. **Accepted for publication:** 14.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-111-126

CC BY 4.0

Биомаркеры, определяющие лечебную тактику при метастатическом уротелиальном раке

Л.Ю. Гривцова[1], О.Б. Карякин[1], М.Г. Сядрин[1], С.М. Самборский[1], С.А. Иванов[1, 2], А.Д. Каприн[2, 3]

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

Контакты: Станислав Михайлович Самборский *samborsky.stas@yandex.ru*

Внедрение в клиническую практику инновационных методов лекарственной терапии и биотерапии существенно изменило тактику лечения метастатического уротелиального рака. В настоящее время лечебные схемы успешно дополняются иммунотерапией (ингибиторы иммунных контрольных точек) или таргетной терапией, и эффективность таких комбинаций может быть достаточно высокой, но оптимальную последовательность различных видов лекарственной терапии еще предстоит установить. Для выбора правильной последовательности назначения препаратов необходима разработка алгоритмов с применением надежных биомаркеров. До настоящего времени основополагающими маркерами выбора альтернативных схем лечения при метастатическом уротелиальном раке были экспрессия лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и изменение рецепторов фактора роста фибробластов 1–4-го типов (FGFR1–4). Список полезных и достаточно информативных биомаркеров расширяется. В статье суммированы данные относительно изученных биологических маркеров для выбора тактики лечения метастатического уротелиального рака.

Ключевые слова: метастатический уротелиальный рак, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, биомаркер, химиотерапия, биотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Гривцова Л.Ю., Карякин О.Б., Сядрин М.Г. и др. Биомаркеры, определяющие лечебную тактику при метастатическом уротелиальном раке. Онкоурология 2023;19(2):111–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-111-126

Biomarkers determining treatment tactics in metastatic urothelial cancer

L.Yu. Grivtsova[1], O.B. Karyakin[1], M.G. Syadrin[1], S.M. Samborsky[1], S.A. Ivanov[1, 2], A.D. Kaprin[2, 3]

[1]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;
[2]Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[3]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Stanislav Mihaylovich Samborsky *samborsky.stas@yandex.ru*

The implementation of innovative methods of drug therapy and biotherapy into clinical practice has significantly changed the treatment tactics for metastatic urothelial cancer. Currently, treatment regimens are successfully supplemented with immunotherapy (immune checkpoint inhibitors) or targeted therapy, and the effectiveness of such combinations can be quite high, but the optimal sequence of different types of drug therapy remains to be established. The development of correct algorithms using reliable biomarkers is necessary to select the correct sequence of prescribing drugs. Until now, the expression of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and changes in fibroblast growth factor receptors 1–4 (FGFR1–4) have been the fundamental markers for choosing alternative treatment regimens for metastatic urothelial cancer. At the same time, the list of useful and sufficiently informative biomarkers is expanding, and therefore we tried to summarize the available data on the known biological markers for selection of treatment tactics for metastatic urothelial cancer.

Keywords: metastatic urothelial cancer, muscle-invasive bladder cancer, biomarker, chemotherapy, biotherapy, immunotherapy, targeted therapy

For citation: Grivtsova L.Yu., Karyakin O.B., Syadrin M.G. et al. Biomarkers determining treatment tactics in metastatic urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):111–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-111-126

Введение

Химиотерапия (ХТ) в лечении пациентов с метастатическим уротелиальным раком (мУР) не дает оптимальных результатов. У пациентов с прогрессированием заболевания, которым возможно проведение ХТ 2-й линии, медиана общей выживаемости (ОВ) составляет не более 16 мес [1, 2]. Более точное понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза уротелиального рака, привело к внедрению целевых методов лечения. Одобрение ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICI) и таргетных препаратов, включая ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) или конъюгаты антител против нектина 4, изменило ландшафт лечения мУР [3–11]. Широкий арсенал препаратов для лечения мУР, несомненно, ставит перед клиницистами вопрос выбора терапии, и индикатором выбора должны стать биомаркеры.

Биомаркеры можно подразделить на диагностические и маркеры прогноза ответа на терапию (предиктивные и собственно маркеры прогноза). Предиктивные биомаркеры связаны с ответом на конкретное терапевтическое воздействие, в то время как маркеры прогноза ассоциированы с ответом на лечение вне зависимости от проводимой терапии. Классификация биомаркеров может обновляться по мере изменения лечебных стратегий. Примером этому является трансформация наших взглядов на рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (ErbB (HER2neu, EGFR)) при раке молочной железы. Изначально выраженная экспрессия данного биомаркера была фактором неблагоприятного прогноза, однако с появлением эффективных анти-HER2-препаратов выраженная экспрессия маркера стала залогом эффективности таргетной терапии, т. е. предиктивным терапевтическим маркером.

В данном обзоре мы обсудим предиктивные биомаркеры терапии мУР как параметры, которые помогут объективно обосновать выбор конкретного лечебного воздействия.

Предиктивные биомаркеры эффективности химиотерапии

Основой лечебных схем мУР 1-й линии является комбинированная ХТ препаратами платины. Комбинация метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина (схема MVAC) улучшает показатели ОВ по сравнению с цисплатином в монорежиме или с комбинацией цисплатин + циклофосфамид + доксорубицин [12, 13]. Комбинация гемцитабина и цисплатина (схема GC) имеет аналогичные результаты по показателям выживаемости, но более безопасна [14]. Сегодня ХТ на основе платины – все еще метод выбора для лечения пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком при условии отсутствия противопоказаний. Биомаркеры эффективности ХТ важны для определения группы ХТ нереспондеров – пациентов, у которых, несмотря на возможность применения цисплатина, эффективность стандартных режимов будет низкой и кому более выгодным будет назначение альтернативных схем лечения [15–18]. Обобщенные данные по возможным биомаркерам ХТ представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Биомаркеры эффективности химиотерапии метастатического уротелиального рака. Система репарации ДНК*
Table 1. *Biomarkers of chemotherapy effectiveness in metastatic urothelial cancer. DNA repair system*

Маркер Marker	Значимость Significance
Нуклеотидная эксцизионная репарация (путь NER; восстановление иссеченных нуклеотидов) **Nucleotide excision repair (NER pathway; reparation of excised nucleotides)**	
ERCC1	• Низкий уровень белка ERCC1 – лучший ответ на терапию цисплатином, увеличение показателя общей выживаемости (25,4 мес против 15,4 мес; $p = 0,03$ (оценка матричной РНК)) • Гиперэкспрессия белка ERCC1^{+++} – худшая выживаемость без прогрессирования (отношение рисков 1,54; 95 % доверительный интервал 1,13–2,11; $p = 0,006$) • Low level of ERCC1 protein: best response to cisplatin therapy, increased overall survival (25.4 months *versus* 15.4 months; $p = 0.03$ (assessment of matrix RNA)) • Protein hyperexpression ERCC1^{+++}: worst progression-free survival (hazard ratio 1.54; 95 % confidence interval 1.13–2.11; $p = 0.006$)
ERCC2	Выявление мутации *ERCC2* – улучшение клинического и патоморфологического ответа у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, получавших в качестве неоадъювантной химиотерапии схему гемцитабин, цисплатин и ниволумаб (HCRN GU16-257) Detection of *ERCC2* mutation: improved clinical and pathomorphological response in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving gemcitabine, cisplatin and nivolumab as neoadjuvant chemotherapy (HCRN GU16-257)

Окончание табл. 1
End of table 1

Маркер Marker	Значимость Significance
Гомологичная рекомбинация (HRR) **Homologous recombination (HRR)**	
BRCA1/2	Выявление мутации *BRCA1/2* (в 19 % случаев мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря), особенно связанной с SBS5, – лучший ответ на химиотерапию Detection of *BRCA1/2* mutation (in 19 % of cases of muscle-invasive bladder cancer), especially linked with SBS5: best response to chemotherapy
RAD51	Гиперэкспрессия *RAD51* – снижение общей выживаемости в когорте пациентов, получающих платину *RAD51* hyperexpression: decreased overall survival in patient cohort receiving platinum
Другие гены системы репарации ДНК (DDR) и соматические изменения **Other DNA damage response (DDR) proteins and somatic changes**	
ATM, *RB1*, *FANCC*	Мутации в генах *ATM*, *RB1* или *FANCC* – стратификация пациентов на группы респондеров и нереспондеров: 5-летняя общая выживаемость при наличии мутации 85 % против 46 % без мутации в этих генах Mutations in *ATM*, *RB1* or *FANCC*: patient stratification into responders and non-responders; 5-year overall survival 85 % with mutation in these genes *versus* 46 % without mutation
ERBB2 (*HER2new*)	Миссенс-мутация гена *ERBB2* (*HER2new*) – лучший ответ на неоадъювантную химиотерапию Missense mutation in *ERBB2* (*HER2new*) gene: best response to neoadjuvant chemotherapy

Пути репарации повреждений ДНК

Цисплатин связывается с ДНК, создавая аддукты и перекрестные связи, которые ингибируют транскрипцию и репликацию ДНК и приводят к апоптозу клетки. В здоровых клетках в ответ на такие повреждения активируются пути повреждений ДНК (DDR), обеспечивая целостность клетки [19]. Для восстановления одноцепочечных повреждений ДНК клетка использует несколько путей: нуклеотидную эксцизионную репарацию (NER), базовую эксцизионную репарацию и репарацию несоответствующих пар оснований. В восстановлении канонических межцепочечных повреждений ДНК задействованы пути анемии Фанкони и пути гомологичной рекомбинации. Мутации в каждом из этих путей или в генах, регулирующих эти пути, ассоциированы с чувствительностью к платине при раке мочевого пузыря (РМП) и могут служить биомаркерами чувствительности к платиносодержащей ХТ.

Нуклеотидная эксцизионная репарация

Соматические мутации генов *ERCC1* и *ERCC2* могут изменять чувствительность опухоли к цисплатину. *ERCC1* – ключевой ген нуклеотидной эксцизионной репарации (пути NER), более низкие уровни которого в опухоли коррелируют с чувствительностью к цисплатину при раке легкого, шейки матки, яичников, желудка, толстой кишки и определяют эффективность адъювантной ХТ на основе платины при немелкоклеточном раке легкого [20–26].

При уротелиальной карциноме и метастатическом процессе с лучшим ответом на терапию цисплатином в периоперационных схемах были связаны низкие уровни экспрессии гена (оценка матричной РНК (мРНК)) и низкие уровни самого белка на опухолевых клетках, определяемые иммуногистохимическими методами [27–38]. Ретроспективный анализ данных 57 пациентов с мУР, получающих схемы на основе GC, показал, что низкие уровни экспрессии мРНК *ERCC1* коррелировали с лучшей ОВ (25,4 мес против 15,4 мес; $p = 0{,}03$), а гиперэкспрессия *ERCC1* достоверно снижала выживаемость без прогрессирования ($p = 0{,}006$) и ОВ [39].

В 10 % случаев мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) выявляются мутации гена *ERCC2*, кодирующего одноименный белок. Большинство мутаций *ERCC2* при мУР влияют именно на геликазный домен, снижая активность NER и опосредуя чувствительность к цисплатину [40, 41]. Наличие мутаций *ERCC2* ассоциировано с полным морфологическим ответом и увеличением ОВ после неоадъювантной ХТ на основе цисплатина в независимых когортах МИРМП [41–45]. В случае мУР при анализе данных 245 пациентов было показано, что с ответом коррелирует конкретная сигнатура гена *ERCC2*, а именно SBS5 [46, 47]. В контексте альтернативной 1-й линии терапии следует отметить, что мутации *ERCC2* связаны с клиническим и полным морфологическим ответом у пациентов с МИРМП, получавших в неоадъювантном режиме комбинацию GC с ниволумабом [48].

Известными генами гомологичной рекомбинации являются *BRCA1* и *BRCA2* – маркеры наследственной предрасположенности к раку, а также биомаркеры

чувствительности к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы и ХТ на основе платины [49–51].

Соматические изменения *BRCA1/2* присутствуют в 19 % образцов МИРМП, в то время как герминальные мутации *BRCA1/2* выявляются в 2–4 % случаев мУР [52–54]. В отличие от мутаций *BRCA2* уровни экспрессии белка BRCA1/2 не связаны с исходами у пациентов, получающих платиносодержащие режимы при уротелиальной карциноме [38, 55].

Как предиктивный биомаркер ХТ при мУР исследуется еще один ген – рекомбиназа *RAD51*, регулирующая процессы сопоставления поврежденных нитей с их гомологами [56]. Выявление значительного количества *RAD51* в ядрах опухолевых клеток связано со снижением ОВ пациентов с мУР, получающих цисплатин [55].

На предмет чувствительности к цисплатину исследовались и другие гены путей репарации множественных повреждений ДНК. Секвенирование 287 генов, ассоциированных с различными злокачественными новообразованиями, показало, что мутации в *ATM* (серин/треониновая протеинкиназа, рекрутируется и активируется двунитевыми разрывами ДНК), в корецепторе транскрипции *RB1* (ген ретинобластомы 1) или в *FANCC* (один из генов группы комплементации анемии Фанкони) четко подразделяли пациентов на группы респондеров и нереспондеров ХТ. При этом 5-летняя ОВ пациентов с мутациями *ATM/RB1/FANCC* составила 85 % против 46 % у пациентов без мутаций указанных генов. Возможно, миссенс-мутация *ERBB2* (ген, кодирующий белок ErbB2, тирозинкиназный рецептор 2-го типа), но не амплификация данного гена может быть связана с ответом на неоадъювантную платиносодержащую ХТ [41, 44, 57–59].

Роль биомаркеров ХТ при мУР оценивается и в рамках нескольких клинических исследований. Текущее исследование III фазы CALGB 90601 (NCT00942331) сопоставляет эффективность стандартного режима GC и комбинации GC + бевацизумаб в качестве терапии 1-й линии у 506 пациентов с мУР. Тестируются нескольких потенциальных биомаркеров ХТ – экспрессия в опухоли *ERCC1*, *RAD51*, *RRM1* (каталитическая единица рибонуклеотидредуктазы M1), *BRCA1*, *BRCA2* и кавеолина 1, соматические мутации в гене *ERCC2* и молекулярные подтипы уротелиальной карциномы по классификации центра MD Anderson (базальный, люминальный, p53-подобный) [60].

В 2 исследованиях II фазы оценивается возможность сохранения мочевого пузыря с учетом биомаркеров у пациентов с МИРМП, получающих неоадъювантную ХТ (NCT03609216, NCT02710734). Пациентам с мутациями в системе репарации ДНК (например, в генах *ATM*, *RB1*, *FANCC*, *ERCC2*), достигшим полного клинического ответа на неоадъвантную ХТ, может осуществляться активное наблюдение без проведения цистэктомии. Промежуточный анализ исследования RETAIN показал, что 33 из 72 пациентов имели мутацию генов DDR и 28 из них назначено активное наблюдение [61].

Биомаркеры иммунотерапии

Доказательства пользы иммунотерапии с применением ICI при мУР получены в случае их использования после платиносодержащих режимов ХТ. В исследованиях KEYNOTE-045 и JAVELIN продемонстрировано преимущество в показателях ОВ у пациентов, получающих иммунотерапию в монорежиме в качестве 2-й линии или поддерживающей терапии после платиносодержащей ХТ [7, 8]. Однако в данных исследованиях никакие биомаркеры эффективности не изучались и в такой ситуации высока вероятность «перелеченности» отдельных пациентов, а выявить когорту пациентов без выгоды от ICI можно только на основании комплексного анализа нескольких биомаркеров.

С лучшей ОВ ассоциирована совокупность более высокого бремени опухолевой нагрузки и положительной экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) при назначении авелумаба в качестве поддерживающей терапии. Полезной для риск-стратификации пациентов может быть сигнатура экспрессии генов, отражающая состояние иммунного гомеостаза опухоли, однако на данный момент такие исследования технически сложно выполнимы [62].

Полезный маркер эффективности лечения, включая иммунотерапию, – минимальная остаточная болезнь – оценка величины остаточной опухоли на основании количества циркулирующих/диссеминированных опухолевых клеток или циркулирующей в крови опухолевой ДНК. Так, оценка количества циркулирующей опухолевой ДНК оказалась значимой для отбора пациентов с МИРМП для адъювантной иммунотерапии [63, 64]. Оценка минимальной остаточной болезни может быть использована при мУР после ХТ для выявления пациентов группы высокого риска, подходящих для проведения поддерживающей терапии ICI.

Суррогатный маркер неэффективности ICI – изменения в рецепторном репертуаре FGFR 2-го и 3-го типов (FGFR2/3). Это логично, поскольку такие изменения, как правило, ассоциированы с люминально-папиллярным подтипом опухоли, демонстрирующим более низкую экспрессию PD-L1 и сниженную инфильтрацию опухоли иммунокомпетентными клетками [65]. Иммуносупрессивное микроокружение подавлено в случае FGFR-измененных опухолей, и эффективность иммунотерапии практически одинакова вне зависимости от статуса FGFR. В исследовании комбинации дурвалумаба с ингибитором FGFR AZD4547 показаны сходные результаты с монотерапией AZD4547 (28,6 % против 31,3 %), что подтверждает ограниченную пользу иммунотерапевтического препарата у пациентов с наличием изменений FGFR [66–68].

Иммунотерапия в монорежиме в качестве терапии 1-й линии продемонстрировала хорошие результаты в исследованиях ранней фазы у пациентов, не получающих цисплатин [69, 70]. Клиническую выгоду от ICI в таком случае получали пациенты, хорошо переносящие карбоплатин (даже без учета экспрессии PD-L1). Однако оценка экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера необходима в случае выбора между монотерапией ICI или ХТ карбоплатином у пациентов, не подходящих для лечения цисплатином. Пациентам с низким уровнем PD-L1 не следует назначать иммунотерапию в 1-й линии, поскольку высок риск ранней смерти (IMvigor130, KEYNOTE-361) [15, 16, 71]. У пациентов с PD-L1^{+}-опухолью, не подходящих для лечения цисплатином, возможно проведение предварительной терапии ICI или ХТ карбоплатином с поддержкой иммунопрепаратами, однако окончательного ответа, что из этого предпочтительнее, пока еще нет, как нет и четких биомаркеров выбора.

Изучается эффективность комбинации различных иммунотерапевтических препаратов с ХТ или без нее. Так, комбинация пембролизумаба с ХТ на основе платины не улучшила показатели безрецидивной выживаемости и ОВ в сравнении с ХТ (KEYNOTE-361) [16]. Вместе с тем увеличение безрецидивной выживаемости достигнуто путем комбинации атезолизумаба с платиносодержащей ХТ (IMvigor130) [15]. Комбинация 2 иммунотерапевтических агентов дурвалумаба (PD-L1) и тремелимумаба (анти-CTLA-4) не позволила улучшить показатели ОВ в сравнении с платиносодержащей ХТ с учетом экспрессии PD-L1 (исследование DANUBE) [17, 72].

Экспрессия лиганда программируемой клеточной гибели 1

Метаанализ проспективных исследований показал связь PD-L1 с рентгенологическим ответом на иммунотерапию у пациентов с мУР [73, 74]. Однако среди пациентов с PD-L1^{+}-опухолями частота ответов на иммунотерапию в монорежиме варьирует от 20 до 40 % в различных рандомизированных исследованиях [8, 15–17, 75–78]. Причиной этому могут быть погрешности в оценке экспрессии биомаркера, обусловленные техническими и биологическими факторами. Кроме технических проблем первичная опухоль и метастатические очаги могут значительно отличаться по экспрессии PD-L1. Уже понятно, что контролировать клональную эволюцию опухоли посредством биопсии нецелесообразно и альтернативами этому должны стать жидкостная биопсия (оценка циркулирующих опухолевых клеток и ДНК), а также применение иммунотаргетных индикаторов для позитронно-эмиссионной томографии (ImmunoPET) [79–81].

Бремя мутационной нагрузки

Рак мочевого пузыря – одна из наиболее сильно мутировавших опухолей, бремя мутационной нагрузки (tumor mutation burden, TMB) ассоциировано с ответом на иммунотерапию, в том числе при мУР [69, 82–86]. В 2020 г. пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) при любом раке с TMB ≥10 мутаций для пациентов без других терапевтических альтернатив [87]. Таким образом, TMB может быть использовано как дополнительный биомаркер эффективности ICI при мУР. Анализ проспективных исследований показал, что комбинация уровня TMB и экспрессии PD-L1 более эффективно разделяет пациентов на респондеров и нереспондеров ICI, чем какой-либо один биомаркер [88–91].

Важным является взаимодействие неоантигенов с аллелями главного комплекса гистосовместимости (HLA) пациента, что определяет значимость оценки HLA в качестве бимаркера ответа на ICI [85, 92]. С реакцией на ICI связаны и определенные мутационные сигнатуры, например относящиеся к семейству цитидиндезаминаз APOVEC, распространенные при РМП. Согласно метаанализу, включившему более 1000 пациентов, получивших иммунотерапию, в том числе 387 пациентов с мУР, клональное TMB определено как самый сильный предиктор ответа на ICI, а мультивариантный анализ показал значимость сигнатуры APOVEC как показателя ответа на иммунотерапию при РМП [52, 74, 82, 85, 90].

Экспрессия генов и факторы микроокружения опухоли

В исследовании пембролизумаба (CheckMate 275) и исследовании атезолизумаба (IMvigor210) показано, что определенные типы стромальных клеточных сигналов формируют так называемое иммуноисключенное микроокружение, в котором цитотоксические CD8^{+}-Т-клетки отделены от опухоли плотной соединительной тканью, что снижает эффективность терапии [64, 69, 85, 93–95]. С отсутствием ответа на иммунотерапию и снижением ОВ была связана и экспрессия трансформирующего фактора роста β (TGFβ), а анти-TGFβ-антитела повышают эффективность терапии анти-PD-L1-антителами [85, 90, 96–98]. Важной для ответа на терапию ICI (атезолизумаб) оказалась особая TGFβ-сигнатура фибробластов, значимая и для мУР [85].

С ответом на иммунотерапию при мУР связаны также сигнатуры воспалительных генов, отражающие активность CD8^{+}-Т-клеток, или сигнальные пути интерферона γ [62, 69, 85, 98]. Как индивидуальные предикторы ответа проявили себя и белки, инициирующие интерферон γ, – лиганды хемокинов 9 и 10 (CXCL9, CXCL10). Самый сильный предиктор ответа на ICI – экспрессия CXCL9 [69, 74, 85, 93].

Эффективность ICI зависит от взаимодействия опухоли и клеток микроокружения [99–103]. Секвенирование РНК на уровне единичных клеток показало гетерогенность опухолевых, иммунных и стромальных

клеток при уротелиальной карциноме. Идентифицирована субпопуляция фибробластов, основной источник пропролиферативных факторов роста и хемокина CXCL12, опосредующая накопление иммуносупрессивных макрофагов в клетках микроокружения [95, 104–108]. Секвенирование РНК отдельных клеток при РМП позволило выявить субпопуляции $CD4^+$-Т-клеток, сигнатура экспрессии которых определяла реакцию на атезолизумаб у пациентов с воспалительным типом микроокружения опухоли [104].

Биомаркеры таргетной терапии

Таргетная терапия при уротелиальной карциноме включает несколько препаратов.

Эрдафитиниб одобрен при прогрессировании после платиносодержащей ХТ при наличии изменений в тирозинкиназных рецепторах FGFR2/3 [11, 109].

Энфортумаб ведотин – конъюгат моноклонального антитела, специфичного к нектину 4 [110, 111]. Одобрен для местно-распространенного уротелиального рака или мУР после платиносодержащей ХТ и иммунотерапии. Применение энфортумаба ведотина дает достоверное преимущество в показателях выживаемости по сравнению со стандартной ХТ, но уровни самого нектина 4 незначимы для получения эффекта [9].

Одобрение сацитузумаба говитекана, конъюгата моноклонального антитела к TROP2 с активным метаболитом иринотекана SN38, получено в 2021 г. по результатам исследования II фазы TROPHY-U-01, в котором после ХТ или ХТ + ICI была достигнута частота объективных ответов 27 % и медиана ОВ составила 10,9 мес [6]. Как и энфортумаб ведотин, сацитузумаб говитекан был одобрен без учета уровней его мишени TROP2.

Биомаркеры, поддающиеся оценке, для принятия решения о назначении таргетного препарата при мУР представлены в табл. 2.

Таблица 2. *Биомаркеры таргетной терапии*
Table 2. *Biomarkers of targeted therapy*

Препарат Drug	Биомаркер Biomarker	Эффект Effect
Ингибиторы тирозинкиназы – рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) Tyrosine kinase inhibitors – fibroblast growth factor receptors (FGFR)		
Эрдафитиниб Erdafitinib	Мутации *FGFR3* Слияние генов *FGFR2/3* Циркулирующая ДНК *FGFR3* mutations *FGFR2/3* gene fusion Circulating DNA	Частота полных ответов 30–40 % в группе пациентов с положительным маркером в режиме после химиотерапии Повышение уровня циркулирующей ДНК – худшая выживаемость* Complete response rate 30–40 % in patient group with positive marker in the regimen after chemotherapy Increased circulating DNA level: worse survival*
Вофатамаб (B701) Vofatamab (B701)	Мутантный тип FGFR3 «Дикий» тип FGFR3 Циркулирующая ДНК Mutant type FGFR3 Wild type FGFR3 Circulating DNA	Частота общих ответов 33–44 % в группе комбинации с пембролизумабом на фоне химиотерапии Overall response rate 33–44 % in pembrolizumab combination during chemotherapy group
Рогаратиниб Rogaratinib	Мутации *FGFR1–3* и гиперэкспрессия матричной РНК Циркулирующая ДНК *FGFR1–3* mutations and matrix RNA overexpression Circulating DNA	Повышение частоты положительных ответов в режиме рогаратиниб + атезолизумаб при терапии 2-й линии Increased positive response rate for rogaratinib + atezolizumab regimen in the 2nd line therapy
Конъюгаты моноклональных антител к нектину 4 Anti-nectin-4 monoclonal body-drug conjugates		
Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	Молекулярный подтип опухоли Стадия Морфология Molecular tumor type Stage Morphology	Экспрессия белка вариабельна, но более выражена при люминальном подтипе опухоли, немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (87 % ответов) и плазмоцитоидном подтипе опухоли (63 % ответов), что определяет большую эффективность препарата Variable protein expression but highest in luminal tumor subtypes, non-muscle-invasive bladder cancer (87 % responses) and plasmacytoid subtype (63 % responses) which determines overall drug effectiveness

Окончание табл. 2
End of table 2

Препарат Drug	Биомаркер Biomarker	Эффект Effect
Конъюгаты моноклональных антител к TROP2 **Anti-TROP2 monoclonal body-drug conjugates**		
Сацитузумаб говитекан Sacituzumab govitecan	Гиперэкспрессия TROP2 TROP2 hyperexpression	После химиотерапии на основе платины у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, не подходящих для лечения цисплатином, или в случае прогрессирующего рака мочевого пузыря с рефрактерностью к платине в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек After platinum-based chemotherapy in patients with non-muscle invasive bladder cancer not suitable for cisplatin treatment, or in case of platinum-refractory progressing bladder cancer in combination with immune checkpoint inhibitors
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (ErbB (HER2, EGFR))** **Human epidermal growth factor receptor 2 inhibitors (ErbB (HER2, EGFR))****		
Афатиниб Afatinib	Комплексные изменения в ErbB2/4 и EGFR Complex changes in ErbB2/4 and EGFR	3-месячная выживаемость без прогрессирования в группе с положительным маркером – 83 %, в группе с отрицательным маркером – 0 % 3-month progression-free survival in the positive marker group 83 %, in the negative marker group 0 %
Ингибиторы тирозинкиназы/фактор роста эндотелия сосудов** **Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor****		
Сорафениб Sorafenib	Гены семейства ErbB ErbB family genes	Частота объективных ответов 36 % в группе с положительным маркером против 0 % в группе с отрицательным маркером Objective response rate 36 % in the group with positive marker *versus* 0 % in the group with negative marker
Кабозантиниб Cabozantinib	Циркулирующие опухолевые клетки с иммунофенотипом $EpCam^+MET^+CXCR4^+$ Circulating tumor cells with $EpCam^+MET^+CXCR4^+$ phenotype	Частота объективных ответов – 38,5 % Безрецидивная выживаемость – 12,8 мес для метастатического рака мочевого пузыря с лучшими результатами у пациентов, у которых количество циркулирующих опухолевых клеток <5 Objective response rate 38.5 % Recurrence-free survival: 12.8 months for metastatic bladder cancer with best outcomes in patients with circulating tumor cell number <5

**Справедливо для большинства мишеней FGFR.*
***Незарегистрированные препараты, тестируемые в настоящее время.*
**Applicable for most FGFR targets.*
***Non-registered drugs currently in trials.*

Рецепторы фактора роста фибробластов

Изменения в *FGFR3* выявляют при некоторых типах рака, в том числе в 81 % случаев неинвазивных карцином и до 54 % случаев инвазивного уротелиального рака [112–114]. Они имеют четкую ассоциацию с люминально-папиллярным молекулярным подтипом, составляющим 35 % при МИРМП [52]. Наиболее частой (61,0 % всех случаев FGFR3-мутированной уротелиальной карциномы) мутацией является S249. Частота изменений генов-активаторов сигнала через димеризацию лиганд-независимого рецептора или конститутивной активности рецептора менее существенна: Y375 – 19,0 %, R248C – 8,0 % и G370C – 6,0 %; еще более редкими случаями является амплификация (7 и 2 % случаев *FGFR1* и *FGFR3* соответственно). Также редки случаи активации сигналинга посредством образования генов слияния (чаще всего *FGFR3–TACC3* – 2,5 % случаев) [115–118]. Все указанные изменения в *FGFR2/3* в целом являются основанием для назначения препарата, однако относительно пользы комбинации эрдафитиниба с другими видами терапии или в более ранних линиях терапии однозначного решения пока нет, и исследования в этом направлении продолжаются (NCT034737743) [119].

Ингибитор FGFR инфигратиниб (BGJ398) исследован в когорте пациентов с такими же альтерациями, как и эрдафитиниб. Продолжается тестирование этого препарата в качестве адъювантной терапии у пациентов, не подходящих для лечения цисплатином

(NCT04197986). При мУР в качестве 2-й линии тестируется ингибитор FGFR3 вофатамаб (B701). Эффективной оказалась его комбинация с пембролизумабом у пациентов с мутантным типом *FGFR3* (43 % общих ответов) и в когорте с «диким» типом *FGFR3* (частота общих ответов 33 %). Поскольку вофатамаб ингибирует *FGFR3* «дикого» типа, его комбинация с ICI может оказаться достаточно эффективной [120–125].

В качестве биомаркера ответа на ингибиторы тирозинкиназы исследуется также гиперэкспрессия мРНК *FGFR1–3*. Самая высокая частота ответов на препарат зарегистрирована у пациентов с соматическими мутациями *FGFR3*, т. е. мРНК является менее селективным биомаркером по сравнению с изменениями самого рецептора [126]. Однако в исследовании FORT-2 получен благоприятный ответ на терапию рогаратинибом в комбинации с ICI (атезолизумаб) у пациентов с мутациями *FGFR1–3* и гиперэкспрессией мРНК независимо от изменений ДНК FGFR или уровня PD-L1 [127].

Многообещающим биомаркером прогноза таргетной терапии является циркулирующая ДНК. В исследовании дурвалумаба в сочетании с таргетной терапией в популяции, отобранной по биомаркерам, показано, что в циркулирующей ДНК всегда обнаруживаются изменения FGFR. Количество этих изменений снижалось параллельно с ответом на терапию и повышалось в случае прогрессирования заболевания, а более высокие уровни циркулирующей ДНК коррелировали с худшей ОВ [68].

Кроме биомаркеров прогноза важным является точное определение маркеров резистентности к лечению, как исходных, так и приобретенных в ходе терапии. С резистентностью к ингибиторам тирозикиназных рецепторов ассоциировано выявление мутаций в АТФ-связывающем домене *FGFR3* [128]. При наличии мутации K650E в данной области *FGFR3* эффективность инфигратиниба снижается в 5–10 раз. Причиной резистентности к таргетной терапии были множественные вторичные мутации *FGFR2*. Альтернативным механизмом резистентности к ингибиторам тирозинкиназы служат нарушения в сигнальных путях PI3K-AKT и RAS-MAPK [128–131]. Эффективность ингибиторов FGFR могут ограничивать лизосомальная секвестрация ингибиторов тирозинкиназы, активация генов слияния и эпителиально-мезенхимальный переход. Все перечисленные изменения могут рассматриваться как биомаркеры прогноза резистентности к ингибиторам FGFR и должны более активно исследоваться для персонификации лечебных программ [128, 130–132].

Нектин 4 и TROP2

Экспрессия нектина 4 типична для клеток уротелиальной карциномы и практически не встречается в нормальных тканях [133]. Этот белок служит мишенью для энфортумаба ведотина, однако, несмотря на целевой характер воздействия, он не используется в качестве биомаркера ответа на терапию, так как все скрининговые опухоли демонстрируют высокие уровни данного маркера [9]. При этом уровни нектина 4 варьируют в зависимости от стадии процесса (87 % при немышечно-инвазивном РМП против 58 % при МИРМП) и морфологического строения опухоли (например, 28 % при микропапиллярном раке и 63 % при плазмоцитоидноклеточном раке), что должно учитываться при назначении таргетного препарата [134, 135].

В экспериментальных исследованиях показано, что и в люминальном, и в базальноклеточном подтипах РМП сверхэкспрессия генов нектина 4 определяет чувствительность к таргетному препарату, а нокаут этих генов опосредует устойчивость к воздействию энфортумаба ведотина [134].

Трансмембранный гликозилированный белок TROP2 участвует в передаче сигналов кальция и клеточной пролиферации. Его выраженная экспрессия выявляется более чем в 80 % случаев уротелиального рака, в нормальных тканях организма его количество минимально [136, 137]. Выраженная экспрессия белка ассоциирована с более распространенным процессом или с развитием рецидива. Несмотря на то что сацитузумаб говитекан приносит пользу вне зависимости от величины экспрессии TROP2, наибольшее преимущество получили пациенты с высокой экспрессией белка [138].

В настоящее время сацитузумаб говитекан тестируется при прогрессирующем РМП в исследовании III фазы TROPiCS-04 в режиме после ХТ на основе платины в сочетании с ICI, а также в исследовании фазы Ib/II в сочетании с атезолизумабом при МИРМП у пациентов, не подходящих для лечения цисплатином, или в случае прогрессирующего РМП с рефрактерностью к платине [139, 140].

Рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа

Рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа является биомаркером таргетной терапии ErbB2^{+}-опухолей молочной железы и гастроэзофагеальных опухолей. В отдельных когортах пациентов с РМП его экспрессия достигает 76 % [141–143].

Из всех тестируемых ингибиторов ErbB2 наиболее эффективным при метастатической уротелиальной карциноме оказался препарат афатиниб с широкой блокирующей активностью. Так, 3-месячная выживаемость без прогрессирования у пациентов с изменениями EGFR, ErbB2, -3 и -4 составила 83 % по сравнению с 0 % в группе с отрицательным маркером [144–146].

Хороший эффект при прогрессирующем РМП после 1-й и более линий предшествующей терапии продемонстрировал диситамаб ведотин (RC48-ADC). Трастузумаб дерукстекан (DS-8201) тестируется в сочетании

с ниволумабом для прогрессирующего на фоне платины мУР ErbB2$^+$ (NCT03523572). Адотрастузумаб эмтанзин (TDM-1) тестируется в когорте пациентов с РМП с амплификацией HER2 [147, 148].

Несмотря на проводимые исследования, оптимальное использование HER2 в качестве биомаркера для применения его ингибиторов или конъюгатов моноклональных антител при мУР еще предстоит выяснить.

Сигнальные пути PI3K-AKT/mTOR и RAS-MAPK

Аберрации в генах, кодирующих сигнальный путь PI3K-AKT/mTOR, выявлены более чем в 70 % случаев уротелиального рака. Наиболее частые – мутации *PI3KCA* (25 % случаев МИРМП). Утрата экспрессии *PTEN* выявляется в 39–94 % случаев, потеря гетерозиготности генов *TSC1/2* варьирует от 15 до 50 %. Значимыми для данного сигнального пути являются изменения на уровне FGFR и ErbB2 вследствие их управляющей функции в отношении PI3K [118, 149–157].

Ингибитор mTOR эверолимус оказался малоэффективным при уротелиальном раке в качестве терапии 2-й линии. Однако все случаи единичных клинических ответов ассоциированы с мутацией в *TSC1* и потерей функции рецептора. Неудачной оказалась и комбинация эверолимуса с пазопанибом, но у единичных пациентов с полным и частичным ответом выявлены мутации *TSC1*, *TSC2* и *mTOR* [158–160]. В последующих исследованиях не показано клинически значимой эффективности ингибирования mTOR при уротелиальном раке. Также не выявлено эффективности применения ингибиторов PI3K. Несмотря на то что у единичных респондеров были обнаружены мутации *TSC1* и *PI3KCA*, ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не достигнут контроль над заболеванием. Однако исследования продолжаются (NCT02465060). Тестируются при уротелиальном раке и двойные ингибиторы PI3K и mTOR, такие как дактилизиб (BEZ-235) и омипализиб (GSK2126458) [161–167].

Дополнительные ингибиторы тирозинкиназы/ фактор роста эндотелия сосудов

Многоцелевые ингибиторы тирозинкиназы являются перспективными препаратами для разработки оптимальных комбинированных схем при мУР. Некоторые из них, как уже отмечено, обладают иммуномодулирующими свойствами, что делает их кандидатами для комбинаций с иммунотерапевтическими препаратами. Однако их плейотропные эффекты осложняют выделение групп пациентов с максимальной выгодой, что еще раз подчеркивает важность поиска биомаркеров данных терапевтических стратегий при мУР.

Многоцелевой ингибитор тирозинкиназы сорафениб протестирован в условиях неоадъювантной терапии в комбинации с GC. У респондеров выявлены более высокие уровни мутаций в генах системы репарации ДНК, генах пути RAS-RAF, генах ремоделирования хроматина и генах семейства ErbB. Значимыми оказались только гены семейства ErbB (частота полных ответов 36,4 % против 0 %, при ограниченной мощности исследования).

При рефрактерном к платине мУР был изучен и кабозантиниб. Анализ биомаркеров показал, что препарат может ремоделировать опухолевое микроокружение. Это дает основание к его применению в комбинации с ICI [168]. В исследовании I фазы, тестирующем кабозантиниб в комбинации с ниволумабом и/или ипилимумабом, показаны хорошие результаты, а предиктивным биомаркером ОВ в данном случае оказались циркулирующие опухолевые клетки с иммунофенотипом EpCam$^+$MET$^+$CXCR4$^+$ [169].

Заключение

Наличие значительного количества препаратов и схем лекарственной терапии мУР ставит перед клиницистами задачу найти оптимальные последовательность и комбинацию, которые обеспечат конкретному пациенту наибольшую выгоду. Современным вектором персонализированной медицины является разделение уротелиального рака на все более специфические подтипы, которые определяют план лечения в каждом конкретном случае. Реализация такой доктрины требует разработки надежных маркеров-предикторов ответа на конкретный вид лекарственного лечения. Исследование механизмов развития уротелиального рака, в частности закономерностей канцерогенеза, уже позволило выявить различные биомаркеры-кандидаты (табл. 3).

В отношении ответа на ХТ препаратами платины у пациента необходимо оценивать изменения в генах нуклеотидной репарации ДНК (*ERCC1*, *ERCC2*), генах гомологичной рекомбинации (*BRCA2*, *RAD51*), генах-регуляторах клеточного цикла (*ATM*, *RB1*), а также в генах, кодирующих путь анемии Фанкони (*FANCC*). С точки зрения эффективности цисплатина будет важной оценка соматических изменений в гене *ERBB2*.

В контексте ответа на иммунотерапию, кроме экспрессии собственно ICI, значимыми маркерами могут быть качественный и количественный состав опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток, тип внеклеточных сигналов опухолевого микроокружения, в частности интерферон γ, TMB и определенные изменения генома (сигнатура APOVEC, утрата TRAF2 и амплификация гена *CCND1*).

При оценке ответа на таргетную терапию значительного клинического эффекта следует ожидать в случае выраженной экспрессии соответствующих рецепторов, наличия комплексных изменений в генах *ERBB2* и *EGFR*. Важными параметрами ответа будут уровни (количество) и генетические особенности циркулирующих опухолевых клеток и циркулирующей ДНК.

Таблица 3. *Суммарные данные по возможным биомаркерам лекарственной терапии метастатического уротелиального рака*
Table 3. *Summary data on possible biomarkers of drug treatment for metastatic urothelial cancer*

Маркеры химиотерапии Chemotherapy markers		Маркеры иммунотерапии (ингибиторы иммунных контрольных точек) Immunotherapy markers (immune checkpoint inhibitors)		Маркеры таргетной терапии* Targeted therapy markers*	
Маркеры хорошего ответа на лечение Markers of good response to therapy	**Маркеры плохого ответа на лечение** Markers of bad response to therapy	**Маркеры хорошего ответа на лечение** Markers of good response to therapy	**Маркеры плохого ответа на лечение** Markers of bad response to therapy	**Маркеры хорошего ответа на лечение** Markers of good response to therapy	**Маркеры плохого ответа на лечение** Markers of bad response to therapy
• Низкий уровень • экспрессии белка ERCC1 (иммуногистохимический метод) • Мутации *ERCC2* • Мутации *BRCA1/2* • Миссенс-мутация в гене *ERBB2* (*HER2new*) • Low ERCC1 protein expression level (immunohistochemistry) • *ERCC2* mutations • *BRCA1/2* mutations • Missense mutation in *ERBB2* (*HER2new*) gene	• ERCC1^{+++} (иммуногистохимический метод) • Гиперэкспрессия *RAD51* • Отсутствие мутаций в генах *ATM*, *RB1* или *FANCC* • ERCC1^{+++} (immunohistochemistry) • *RAD51* hyperexpression • No mutations in *ATM*, *RB1* or *FANCC* gene	• Достаточная экспрессия PD-L1 на опухоли • Экспрессия PD-L1 на циркулирующих опухолевых клетках • Низкие уровни циркулирующей опухолевой ДНК или их снижение в ответ на иммунотерапию • Высокий уровень мутационной нагрузки (бремя мутационной нагрузки ≥10) • Иммуногенность опухоли, выявление мутационной сигнатуры APOBEC • Экспрессия белка CXCL9 • Sufficient PD-L1 expression in tumor • PD-L1 expression in circulating tumor cells • Low circulating tumor DNA level or its decrease in response to immunotherapy • High mutation load (mutation load ≥10) • Tumor immunogenicity, detection of APOBEC mutational signature • CXCL9 protein expression	• Отсутствие экспрессии (или низкий уровень) PD-L1 на опухоли • Люминально-папиллярный подтип опухоли • Изменения в рецепторном репертуаре FGFR2/3 (суррогатный маркер) • Особенности иммунного микроокружения опухоли (низкий уровень опухоль-инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток, наличие стромы-барьера) • Выявление особой TGFβ-сигнатуры фибробластов микроокружения • Absence (or low level) of PD-L1 expression in tumor • Luminal-papillary tumor subtype • Changes in FGFR2/3 receptor repertoire (surrogate marker) • Characteristics of tumor immune microenvironment (low numbers of tumor-infiltrating immunocompetent cells, presence of barrier stroma) • Detection of specific TGFβ signature in microenvironment fibroblasts	**Ингибиторы тирозинкиназы** Tyrosine kinase inhibitors	
				• Мутации *FGFR3* • Слияние генов *FGFR2/3* • Гиперэкспрессия матричной РНК *FGFR1–3* • *FGFR3* mutations • *FGFR2/3* gene fusion • *FGFR1–3* matrix RNA hyperexpression	• Высокие уровни циркулирующей ДНК • Мутации в АТФ-связывающем домене *FGFR3* (K650E3) • Множественные вторичные мутации *FGFR2* • Морфология опухоли: наличие признаков эпителиально-мезенхимального перехода • High levels of circulating DNA • Mutations in *FGFR3* ATP-binding domain (K650E3) • Multiple secondary *FGFR2* mutations • Tumor morphology: signs of epithelial-mesenchymal transition
				Конъюгаты моноклональных антител к нектину 4 Anti-nectin-4 monoclonal body-drug conjugates	
				• Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря • Люминальный и плазмоцитоидный подтипы опухоли • Non-muscle invasive bladder cancer • Luminal and plasmacytoid tumor subtypes	• Нокаут генов нектина 4 • Nectin 4 gene knockout
				Неспецифические ингибиторы тирозинкиназы/фактор роста эндотелия сосудов Nonspecific tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor	
				• Высокие уровни мутаций в генах системы репарации ДНК, генах пути RAS-RAF, генах ремоделирования хроматина и генах семейства ErbB, • Выявление циркулирующих опухолевых клеток с иммунофенотипом EpCam^{+}MET^{+}CXCR4^{+} • High levels of mutations in the DNA repair system, RAS-RAF pathway genes, chromatin remodeling genes and ErbB family genes • Detection of circulating tumor cells with EpCam^{+}MET^{+}CXCR4^{+} immunophenotype	Не исследовано Was not investigated

**Биомаркеры эффективности таргетных препаратов к TROP2 и рецептору эпидермального фактора роста 2-го типа (ErbB (HER2new, EGFR)) в таблицу не внесены, поскольку однозначным маркером препаратов этого ряда считается выявление экспрессии белка или наличие мутации соответствующего гена, а предикторов относительно неблагоприятной эффективности практически нет.*
Примечание. *PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели 1; FGFR – фактор роста фибробластов; TGFβ – трансформирующий фактор роста β.*

**Effectiveness biomarkers for targeted drugs against TROP2 and epidermal growth factor receptor 2 (ErbB (HER2new, EGFR)) were not included in the table because the definitive marker for these drugs is protein expression or mutation in the corresponding gene, and there are almost no predictors of relatively unfavorable effectiveness.*
Note. *PD-L1 – programmed cell death-ligand 1; FGFR – fibroblast growth factor receptor; TGFβ – transforming growth factor β.*

Таким образом, в качестве возможных биомаркеров ответа на лечение и прогноза при мУР следует в первую очередь обозначить молекулярно-биологические характеристики самой опухоли, а также циркулирующих опухолевых клеток и циркулирующей ДНК, которая регулярно секвенируется при других типах рака. Эти практические достижения, а также базовые трансляционные разработки имеют важное значение для реализации персонализированного подхода к терапии мУР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534
2. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15(5):1853–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1853
3. Szklener K., Chmiel P., Michalski A., Mańdziuk S. New directions and challenges in targeted therapies of advanced bladder cancer: the role of FGFR inhibitors. Cancers 2022;14(6):1416. DOI: 10.3390/cancers14061416
4. Khalife N., Chahine C., Kordahi M. et al. Urothelial carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors. Immunotherapy 2021;13(11):953–64. DOI: 10.2217/imt-2021-0042
5. Heath E.I., Rosenberg J.E. The biology and rationale of targeting nectin–4 in urothelial carcinoma. Nat Rev Urol 2021;18(2):93–103. DOI: 10.1038/s41585-020-00394-5
6. Tagawa S.T., Balar A.V., Petrylak D.P. et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors abstract. J Clin Oncol 2021;39(22):2474–85. DOI: 10.1200/JCO.20.03489
7. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
8. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
9. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(12):1125–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
10. Loriot Y., Balar A., Petrylak D. et al. LBA24 TROPHY-U-01 cohort 1 final results: a phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI). Ann Oncol 2020;31:1142–215.
11. Loriot Y., Necchi A., Park S.H. et al. BLC2001 Study Group. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323
12. Loehrer Sr P.J., Einhorn L.H., Elson P.J. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate,vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992;10(7):1066–73. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066
13. Logothetis C.J., Dexeus F.H., Finn L. et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990;8(6):1050–5. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.6.1050
14. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
15. Galsky M.D., Arija J.Á.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0
16. Powles T., Csőszi T., Özgüroğlu M. et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy *versus* chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22(7):931–45. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2
17. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab *versus* chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, openlabel, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6
18. Rosenberg J.E., Flaig T.W., Friedlander T.W. et al. Study EV-103: durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2020;38:5044 (2021;39(15):4528).
19. Li X., Heyer W.D. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. Cell Res 2008;18(1):99–113. DOI: 10.1038/cr.2008.1
20. Reardon J.T., Vaisman A., Chaney S.G., Sancar A. Efficient nucleotide excision repair of cisplatin, oxaliplatin, and bis-aceto-ammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum(IV) (JM216) platinum intrastrand DNA diadducts. Cancer Res 1999;59(16):3968–71.
21. Lord R.V.N., Brabender J., Gandara D. et al. Low *ERCC1* expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2002;8(7):2286–91.
22. Britten R.A., Liu D., Tessier A. et al. *ERCC1* expression as a molecular marker of cisplatin resistance in human cervical tumor cells. Int J Cancer 2000;89(5):453–7.
23. Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P. et al. IALT Bio Investigators. DNA repair by *ERCC1* in non-small-cell lung cancer and cisplatinbased adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006;355(10):983–91. DOI: 10.1056/NEJMoa060570
24. Dabholkar M., Vionnet J., Bostick-Bruton F. et al. Messenger RNA levels of *XPAC* and *ERCC1* in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. J Clin Invest 1994;94(2):703–8. DOI: 10.1172/JCI117388
25. Metzger R., Leichman C.G., Danenberg K.D. et al. *ERCC1* mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. J Clin Oncol 1998;16(1):309–16. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.309
26. Shirota Y., Stoehlmacher J., Brabender J. et al. *ERCC1* and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19(23):4298–304. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.23.4298
27. Klatte T., Seitz C., Rink M. et al. *ERCC1* as a prognostic and predictive biomarker for urothelial carcinoma of the bladder

following radical cystectomy. J Urol 2015;194(5):1456–62. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.099
28. Necchi A., Lo Vullo S., Raggi D. et al. Neoadjuvant sorafenib, gemcitabine, and cisplatin administration preceding cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: an open-label, single-arm, single-center, phase 2 study. Urol Oncol 2018;36(1):8.e1–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.08.020
29. Hemdan T., Segersten U., Malmström P. 122 *ERCC1*-negative tumors benefit from neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy whereas patients with *ERCC1*-positive tumors do not – results from a cystectomy trial database. Eur Urol 2014;13(1):e122.
30. Choueiri T.K., Jacobus S., Bellmunt J. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol 2014;32(18):1889–94. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4785
31. Sakano S., Ogawa S., Yamamoto Y. et al. *ERCC1* and *XRCC1* expression predicts survival in bladder cancer patients receiving combined trimodality therapy. Mol Clin Oncol 2013;1(3):403–10. DOI: 10.3892/mco.2013.85
32. Sun J.M., Sung J.Y., Park S.H. et al. *ERCC1* as a biomarker for bladder cancer patients likely to benefit from adjuvant chemotherapy. BMC Cancer 2012;12:187. DOI: 10.1186/1471-2407-12-187
33. Kawashima A., Takayama H., Kawamura N. et al. Co-expression of *ERCC1* and Snail is a prognostic but not predictive factor of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. Oncol Lett 2012;4(1):15–21. DOI: 10.3892/ol.2012.689
34. Ozcan M.F., Dizdar O., Dincer N. et al. Low *ERCC1* expression is associated with prolonged survival in patients with bladder cancer receiving platinum–based neoadjuvant chemotherapy. Urol Oncol 2013;31(8):1709–15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.06.014
35. Nikitas N., Karadimou A., Tsitoura E. et al. Association of *ERCC1* SNPs with outcome in platinum–treated patients with advanced urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. Pharmacogenomics 2012;13(14):1595–607. DOI: 10.2217/pgs.12.162
36. Kim K.H., Do I.G., Kim H.S. et al. Excision repair cross-complementation group 1 (*ERCC1*) expression in advanced urothelial carcinoma patients receiving cisplatin–based chemotherapy. APMIS 2010;118(12):941–8. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02648.x
37. Hoffmann A.C., Wild P., Leicht C. et al. *MDR1* and *ERCC1* expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. Neoplasia 2010;12(8):628–36. DOI: 10.1593/neo.10402
38. Bellmunt J., Paz-Ares L., Cuello M. et al. Spanish Oncology Genitourinary Group. Gene expression of *ERCC1* as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 2007;18(3):522–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl435
39. Urun Y., Leow J.J., Fay A.P. et al. *ERCC1* as a prognostic factor for survival in patients with advanced urothelial cancer treated with platinum based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2017;120:120–6. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.012
40. Li Q., Damish A.W., Frazier Z. et al. *ERCC2* helicase domain mutations confer nucleotide excision repair deficiency and drive cisplatin sensitivity in muscle–invasive bladder cancer. Clin Cancer Res 2019;25(3):977–88. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1001
41. Van Allen E.M., Mouw K.W., Kim P. et al. Somatic *ERCC2* mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov 2014;4(10):1140–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623
42. Liu D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J. et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker *ERCC2* in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. JAMA Oncol 2016;2(8):1094–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1056
43. Christensen E., Birkenkamp-Demtröder K., Sethi H. et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. J Clin Oncol 2019;37(18):1547–57. DOI: 10.1200/JCO.18.02052
44. Groenendijk F.H., de Jong J., Fransen van de Putte E.E. et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 2016;69(3):384–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.014
45. Groenendijk F.H., Fransen van de Putte E.E., van Rhijn B.W. et al. Garraway and Jonathan E. Rosenberg's Letter to the Editor re: Groenendijk F.H., de Jong J., Fransen van de Putte E.E. et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 2015;68(2):e33–4.
46. Taber A., Christensen E., Lamy P. et al. Molecular correlates of cisplatin-based chemotherapy response in muscle invasive bladder cancer by integrated multiomics analysis. Nat Commun 2020;11(1):4858. DOI: 10.1038/s41467-020-18640-0
47. Kim J., Mouw K.W., Polak P. et al. Somatic *ERCC2* mutations are associated with a distinct genomic signature in urothelial tumors. Nat Genet 2016;48(6):600–6. DOI: 10.1038/ng.3557
48. Galsky M.D., Daneshmand S., Chan K.G. et al. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus nivolumab with selective bladder sparing in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): HCRN GU16-257. J Clin Oncol 2021;39:4503.
49. Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. JAMA 2011;306(14):1557–65. DOI: 10.1001/jama.2011.1456
50. Sakai W., Swisher E.M., Karlan B.Y. et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in *BRCA2*-mutated cancers. Nature 2008;451(7182):1116–20. DOI: 10.1038/nature06633
51. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U. et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*ness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 2018;24(5):628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
52. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. TCGA Research Network. Comprehensive molecular characterization of muscleinvasive bladder cancer. Cell 2017;171(3):540–56.e25.
53. Carlo M.I., Ravichandran V., Srinavasan P. et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. J Clin Oncol 2020;38(5):406–14. DOI: 10.1200/JCO.19.01395
54. Nassar A.H., Abou Alaiwi S., AlDubayan S.H. et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. Genet Med 2020;22(4):709–18. DOI: 10.1038/s41436-019-0720-x
55. Mullane S.A., Werner L., Guancial E.A. et al. Expression levels of DNA damage repair proteins are associated with overall survival in platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2016;14(4):352–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.12.029
56. Lord C.J., Ashworth A. *RAD51*, *BRCA2* and DNA repair: a partial resolution. Nat Struct Mol Biol 2007;14(6):461–2. DOI: 10.1038/nsmb0607-461
57. Plimack E.R., Dunbrack R.L., Brennan T.A. et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;68(6):959–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.009
58. Miron B., Ross E.A., Anari F. et al. Defects in DNA repair genes and long-term survival in cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer (MIBC). J Clin Oncol 2019;37:4536.
59. Teo M.Y., Bambury R.M., Zabor E.C. et al. DNA damage response and repair gene alterations are associated with improved survival in patients with platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2017;23(14):3610–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.05.011
60. Rosenberg J.E., Ballman K.A., Halabi S. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin with bevacizumab or placebo in patients with advanced urothelial carcinoma: results of CALGB 90601 (Alliance). J Clin Oncol 2021;39(22):2486–96. DOI: 10.1200/JCO.21.00286

61. Geynisman D.M., Abbosh P., Ross E.A. et al. A phase II trial of risk enabled therapy after initiating neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer (RETAIN BLADDER): interim analysis. J Clin Oncol 2021;39(6):397.
62. Powles T., Loriot Y., Bellmunt J. et al. 699O avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) *vs* BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): association between clinical outcomes and exploratory biomarkers. Ann Oncol 2020;31(4):552–3. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.771
63. Powles T., Assaf Z.J., Davarpanah N. et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature 2021;595(7867): 432–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03642-9
64. Bellmunt J., Hussain M., Gschwend J.E. et al. Adjuvant atezolizumab *versus* observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22(4):525–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00004-8
65. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y. et al. Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2020;77(4):420–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
66. Wang L., Gong Y., Saci A. et al. Fibroblast growth factor receptor 3 alterations and response to PD-1/PD-L1 blockade in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol 2019;76(5):599–603. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.025
67. Rose T.L., Weir W.H., Mayhew G.M. et al. Fibroblast growth factor receptor 3 alterations and response to immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer: a real world experience. Br J Cancer 2021;125(9):1251–60. DOI: 10.1038/s41416-021-01488-6
68. Powles T., Carroll D., Chowdhury S. et al. An adaptive, biomarker-directed platform study of durvalumab in combination with targeted therapies in advanced urothelial cancer. Nat Med 2021;27(5):793–801. DOI: 10.1038/s41591-021-01317-6
69. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
70. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 Open-label study. JAMA Oncol 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411
71. FDA alerts health care professionals and oncology clinical investigators about an efficacy issue identified in clinical trials for some patients taking keytruda (pembrolizumab) or tecentriq (atezolizumab) as monotherapy to treat urothelial cancer with low expression of PD-L1. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncologyclinical-investigators-about-efficacy-issue.
72. Galsky M.D., Necchi A., Sridhar S.S. et al. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of first-line durvalumab plus standard of care (SoC) chemotherapy and durvalumab plus tremelimumab, and SoC chemotherapy *versus* SoC chemotherapy alone in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer (NILE). J Clin Oncol 2021;39(6):TPS504. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS504
73. Rui X., Gu T.T., Pan H.F., Zhang H.Z. Evaluation of PD-L1 biomarker for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatments for urothelial carcinoma patients: a meta-analysis. Int Immunopharmacol 2019;67:378–85. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.018
74. Litchfield K., Reading J.L., Puttick C. et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. Cell 2021;184(3):596–614.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.002
75. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
76. Hirsch F.R., McElhinny A., Stanforth D. et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. J Thorac Oncol 2017;12(2):208–22. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228
77. Ratcliffe M.J., Sharpe A., Midha A. et al. Agreement between programmed cell death ligand-1 diagnostic assays across multiple protein expression cutoffs in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2017;23(14):3585–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2375
78. Tsao M.S., Kerr K.M., Kockx M. et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint phase 2 project. J Thorac Oncol 2018;13(9):1302–11. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.013
79. Decazes P., Bohn P. Immunotherapy by immune checkpoint inhibitors and nuclear medicine imaging: current and future applications. Cancers (Basel) 2020;12(2):371. DOI: 10.3390/cancers12020371
80. Bensch F., van der Veen E.L., Lub-de Hooge M.N. et al. ^{89}Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. Nat Med 2018;24(12):1852–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0255-8
81. Niemeijer A.N., Leung D., Huisman M.C. et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-smallcell lung cancer. Nat Commun 2018;9(1):4664. DOI: 10.1038/s41467-018-07131-y
82. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013;500(7463): 415–21. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.12.008
83. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
84. Samstein R.M., Lee C.H., Shoushtari A.N. et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. Nat Genet 2019;51(2):202–6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8
85. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D. et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature 2018;554(7693):544–8. DOI: 10.1038/nature25501
86. Bellmunt J., de Wit R., Fradet Y. et al. 747P association of TMB with efficacy of pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC): results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052. Ann Oncol 2020;31(suppl 4):580–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.819
87. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drugapprovals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors.
88. Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C. et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. JCI Insight 2019;4(6):126908. DOI: 10.1172/jci.insight.126908
89. Galsky M.D., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from checkmate 275. Clin Cancer Res 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-416
90. Galsky M.D., Banchereau R., Hamidi H.R. et al. Tumor, immune, and stromal characteristics associated with clinical outcomes with atezolizumab (atezo) + platinum-based chemotherapy (PBC) or atezo monotherapy (mono) *versus* PBC in metastatic urothelial cancer (mUC) from the phase III IMvigor130 study. J Clin Oncol 2020;38:5011. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5011
91. Valero C., Lee M., Hoen D. et al. Response rates to anti-PD-1 Immunotherapy in microsatellite-stable solid tumors with 10 or more mutations per megabase. JAMA Oncol 2021;7(5):739–43. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7684
92. McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T. et al. Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. Cell 2017;171(6):1259–71.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.001

93. Zhang J., Bu X., Wang H. et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. Nature 2018;553(7686):91–5. DOI: 10.1038/nature25015
94. Wang L., Saci A., Szabo P.M. et al. EMT- and stroma-related gene expression and resistance to PD-1 blockade in urothelial cancer. Nat Commun 2018;9(1):3503. DOI: 10.1038/s41467-018-05992-x
95. Calon A., Lonardo E., Berenguer-Llergo A. et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. Nat Genet 2015;47(4):320–9. DOI: 10.1038/ng.3225
96. Massagué J. TGFbeta in cancer. Cell 2008;134(2):215–30. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.001
97. Lin R.L., Zhao L.J. Mechanistic basis and clinical relevance of the role of transforming growth factor-β in cancer. Cancer Biol Med 2015;12(4):385–93. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0015
98. O'Donnell P.H., Grivas P., Balar A.V. et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). J Clin Oncol 2017;35:4502. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_SUPPL.4502
99. Chen B., Khodadoust M.S., Liu C.L. et al. Profiling tumor infiltrating immune cells with CIBERSORT. Methods Mol Biol 2018;1711:243–59. DOI: 10.1007/978-1-4939-7493-1_12
100. Aran D., Hu Z., Butte A.J. xCell: digitally portraying the tissue cellular heterogeneity landscape. Genome Biol 2017;18(1):220. DOI: 10.1186/s13059-017-1349-1
101. Cao J., Yang X., Li J. et al. Screening and identifying immune-related cells and genes in the tumor microenvironment of bladder urothelial carcinoma: based on TCGA database and bioinformatics. Front Oncol 2019;9:1533. DOI: 10.3389/fonc.2019.01533
102. Gohil S.H., Iorgulescu J.B., Braun D.A. et al. Applying high-dimensional single-cell technologies to the analysis of cancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol 2021;18(4):244–56. DOI: 10.1038/s41571-020-00449-x
103. Guruprasad P., Lee Y.G., Kim K.H., Ruella M. The current landscape of single-cell transcriptomics for cancer immunotherapy. J Exp Med 2021;218(1):e20201574. DOI: 10.1084/jem.20201574
104. Oh D.Y., Kwek S.S., Raju S.S. et al. Intratumoral CD4+ T cells mediate anti-tumor cytotoxicity in human bladder cancer. Cell 2020;181(7):1612–25.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.017
105. Chen Z., Zhou L., Liu L. et al. Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma. Nat Commun 2020;11(1):5077. DOI: 10.1038/s41467-020-18916-5
106. Sfakianos J.P., Daza J., Hu Y. et al. Epithelial plasticity can generate multi-lineage phenotypes in human and murine bladder cancers. Nat Commun 2020;11(1):2540. DOI: 10.1038/s41467-020-16162-3
107. Mota J.M., Leite C.A., Souza L.E. et al. Post-sepsis state induces tumor-associated macrophage accumulation through CXCR4/CXCL12 and favors tumor progression in mice. Cancer Immunol Res 2016;4(4):312–22. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0170
108. Wang L., Sfakianos J.P., Beaumont K.G. et al. Myeloid cell-associated resistance to PD-1/PD-L1 blockade in urothelial cancer revealed through bulk and single-cell RNA sequencing. Clin Cancer Res 2021;27(15):4287–300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4574
109. Siefker-Radtke A.O., Necchi A., Park S.H. et al. ERDAFITINIB in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): long-term outcomes in BLC2001. J Clin Oncol 2020;38(15):5015. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5015
110. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res 2016;76(10):3003–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
111. Doronina S.O., Toki B.E., Torgov M.Y. et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol 2003;21(7):778–84. DOI: 10.1038/nbt832
112. Itoh N., Ornitz D.M. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. J Biochem 2011;149(2):121–30. DOI: 10.1093/jb/mvq121
113. Plotnikov A.N., Schlessinger J., Hubbard S.R., Mohammadi M. Structural basis for FGF receptor dimerization and activation. Cell 1999;98(5):641–50. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80051-3
114. Dieci M.V., Arnedos M., Andre F., Soria J.C. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. Cancer Discov 2013;3(3):264–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0362
115. Di Martino E., Tomlinson D.C., Knowles M.A. A decade of FGF receptor research in bladder cancer: past, present, and future challenges. Adv Urol 2012;2012:429213. DOI: 10.1155/2012/429213
116. Helsten T., Elkin S., Arthur E. et al. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by nextgeneration sequencing. Clin Cancer Res 2016;22(1):259–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212
117. Costa R., Carneiro B.A., Taxter T. et al. FGFR3-TACC3 fusion in solid tumors: mini review. Oncotarget 2016;7(34):55924–38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212
118. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965
119. Siefker-Radtke A., Loriot Y., Siena S. et al. 752P Updated data from the NORSE trial of erdafitinib (ERDA) plus cetrelimab (CET) in patients (pts) with metastatic or locally advanced urothelial carcinoma (mUC) and specific fibroblast growth factor receptor (FGFR) alterations. Ann Oncol 2020;31:584–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.824
120. Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H. et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1–3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. Cancer Discov 2018;8(7):812–21. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0229
121. Bellmunt J., Picus J., Kohli M. et al. FIERCE-21: phase 1b/2 study of docetaxel + b-701, a selective inhibitor of FGFR3, in relapsed or refractory (R/R) metastatic urothelial carcinoma (mUCC). J Clin Oncol 2018;36:4534.
122. Necchi A., Castellano D.E., Mellado B. et al. Fierce-21: Phase II study of vofatmab (B-701), a selective inhibitor of FGFR3, as salvage therapy in metastatic urothelial carcinoma (mUC). J Clin Oncol 2019;37:409.
123. Siefker-Radtke A.O., Currie G., Abella E. et al. FIERCE-22: clinical activity of vofatamab (V) a FGFR3 selective inhibitor in combination with pembrolizumab (P) in WT metastatic urothelial carcinoma, preliminary analysis. J Clin Oncol 2019;37:4511. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.4511
124. Abdul-Karim R.M., Chaudhry A., Patrikidou A. et al. Derazantinib (DZB) in combination with atezolizumab (AZB) in patients with solid tumors: results from the dose-finding phase Ib substudy of FIDES-02. J Clin Oncol 2021;39:437. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.437
125. Chaudhry A., Sternberg C.N., De Santis M. et al. FIDES-02, a phase Ib/II study of derazantinib (DZB) as monotherapy and combination therapy with atezolizumab (A) in patients with surgically unresectable or metastaticurothelial cancer (UC) and FGFR genetic aberrations. J Clin Oncol 2020;38:TPS590. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.TPS590
126. Quinn D.I., Petrylak D.P., Bellmunt J. et al. FORT-1: phase II/III study of rogaratinib *versus* chemotherapy (CT) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) selected based on FGFR1/3 mRNA expression. J Clin Oncol 2020;38:489.
127. Rosenberg J.E., Gajate P., Morales-Barrera R. et al. Safety and preliminary efficacy of rogaratinib in combination with atezolizumab in a phase Ib/II study (FORT-2) of first-line treatment in cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC) and FGFR mRNA overexpression. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):5014. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5014
128. Yue S., Li Y., Chen X. et al. FGFR–TKI resistance in cancer: current status and perspectives. J Hematol Oncol 2021;14(1):23. DOI: 10.1186/s13045-021-01040-2

129. Goyal L., Saha S.K., Liu L.Y. et al. Polyclonal secondary FGFR2 mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma. Cancer Discov 2017;7(3):252–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000
130. Datta J., Damodaran S., Parks H. et al. Akt activation mediates acquired resistance to fibroblast growth factor receptor inhibitor BGJ398. Mol Cancer Ther 2017;16(4):614–24. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1010
131. Wang L., Šuštić T., Leite de Oliveira R. et al. A functional genetic screen identifies the phosphoinositide 3-kinase pathway as a determinant of resistance to fibroblast growth factor receptor inhibitors in FGFR mutant urothelial cell carcinoma. Eur Urol 2017;71(6):858–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.021
132. Ryan M.R., Sohl C.D., Luo B., Anderson K.S. The FGFR1 V561M gatekeeper mutation drives AZD4547 resistance through STAT3 activation and EMT. Mol Cancer Res 2019;17(2):532–43. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0429
133. Mandai K., Rikitake Y., Mori M., Takai Y. Nectins and nectin-like molecules in development and disease. Curr Top Dev Biol 2015;112:197–231. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2014.11.019
134. Chu C.E., Sjöström M., Egusa E.A. et al. Heterogeneity in NECTIN4 expression across molecular subtypes of urothelial cancer mediates sensitivity to enfortumab vedotin. Clin Cancer Res 2021;27(18):5123–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4175
135. Hoffman-Censits J.H., Lombardo K.A., Parimi V. et al. Expression of nectin-4 in bladder urothelial carcinoma, in morphologic variants, and nonurothelial histotypes. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2021;29(8):619–25. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000938
136. Rapani E., Sacchetti A., Corda D., Alberti S. Human TROP-2 is a tumor-associated calcium signal transducer. Int J Cancer 1998;76(5):671–6. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980529)76:5<671::aid-ijc10>3.0.co;2-7
137. Faltas B., Goldenberg D.M., Ocean A.J. et al. Sacituzumab govitecan, a novel antibody – drug conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2016;14(1):e75–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.10.002
138. Hurvitz S.A., Tolaney S.M., Punie K. et al. Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan *versus* chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Cancer Res 2021;81:Abstract GS3–6.
139. Grivas P., Tagawa S.T., Bellmunt J. et al. TROPiCS-04: study of sacituzumab govitecan in metastatic or locally advanced unresectable urothelial cancer that has progressed after platinum and checkpoint inhibitor therapy. J Clin Oncol 2021;39:TPS498.
140. Drakaki A., Rezazadeh Kalebasty A., Lee J. et al. Phase Ib/II umbrella trial to evaluate the safety and efficacy of multiple 2L cancer immunotherapy (CIT) combinations in advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): MORPHEUS-mUC. J Clin Oncol 2020;38:TPS591.
141. Iqbal N., Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. Mol Biol Int 2014;2014:852748. DOI: 10.1155/2014/852748
142. Coogan C.L., Estrada C.R., Kapur S., Bloom K.J. HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cellcarcinoma of the bladder. Urology 2004;63(4):786–90. DOI: 10.1016/j.urology.2003.10.040
143. Latif Z., Watters A.D., Dunn I. et al. HER2/neu overexpression in the development of muscleinvasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Cancer 2003;89(7):1305–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601245
144. Choudhury N.J., Campanile A., Antic T. et al. Afatinib activity in platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma in patients with ERBB alterations. J Clin Oncol 2016;34(18):2165–71. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3047
145. Font Pous A., Puente J., Castellano D.E. et al. Phase II trial of afatinib in patients with advanced/metastatic urothelial carcinoma (UC) with genetic alterations in ERBB receptors 1–3 who failed on platinum-based chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2018;36(6):TPS540. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.TPS540
146. Hainsworth J.D., Meric-Bernstam F., Swanton C. et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. J Clin Oncol 2018;36(6):536–42. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3780
147. Sheng X., Zhou A., Yao X. et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2019;37(15_suppl):4509. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4509
148. Bob T., Makker V., Buonocore D.J. et al. A multi-histology basket trial of ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified cancers. J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):2502. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.2502
149. Duan Y., Haybaeck J., Yang Z. Therapeutic potential of PI3K/AKT/mTOR pathway in gastrointestinal stromal tumors: rationale and progress. Cancers (Basel) 2020;12(10):2972. DOI: 10.3390/cancers12102972
150. Sathe A., Nawroth R. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in bladder cancer. Methods Mol Biol 2018;1655:335–50. DOI: 10.1007/978-1-4939-7234-0_23
151. Iyer G., Al-Ahmadie H., Schultz N. et al. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. J Clin Oncol 2013;31(25):3133–40. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5740
152. Platt F.M., Hurst C.D., Taylor C.F. et al. Spectrum of phosphatidylinositol 3-kinase pathway gene alterations in bladder cancer. Clin Cancer Res 2009;15(19):6008–17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0898
153. Calderaro J., Rebouissou S., de Koning L. et al. PI3K/AKT pathway activation in bladder carcinogenesis. Int J Cancer 2014;134(8):1776–84. DOI: 10.1002/ijc.28518
154. Cappellen D., Gil Diez de Medina S., Chopin D. et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 10q in muscle-invasive transitional cell carcinomas of the bladder. Oncogene 1997;14(25):3059–66. DOI: 10.1038/sj.onc.1201154
155. Aveyard J.S., Skilleter A., Habuchi T., Knowles M.A. Somatic mutation of PTEN in bladder carcinoma. Br J Cancer 1999;80(5–6):904–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690439
156. Tsuruta H., Kishimoto H., Sasaki T. et al. Hyperplasia and carcinomas in Pten-deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients. Cancer Res 2006;66(17):8389–96. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4627
157. Knowles M.A., Habuchi T., Kennedy W., Cuthbert-Heavens D. Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene *TSC1* in transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 2003;63(22):7652–6.
158. Milowsky M.I., Iyer G., Regazzi A.M. et al. Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer. BJU Int 2013;112(4):462–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11720.x
159. Bellmunt J., Lalani A.A., Jacobus S. et al. Everolimus and pazopanib (E/P) benefit genomically selected patients with metastatic urothelial carcinoma. Br J Cancer 2018;119(6):707–12. DOI: 10.1038/s41416-018-0261-0
160. Wagle N., Grabiner B.C., van Allen E.M. et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. Cancer Discov 2014;4(5):546–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0353
161. Kim J.W., Milowsky M.I., Hahn N.M. et al. Sapanisertib, a dual mTORC1/2 inhibitor, for *TSC1*- or *TSC2*-mutated metastatic urothelial carcinoma (mUC). J Clin Oncol 2021;39(6):431.
162. McPherson V., Reardon B., Bhayankara A. et al. A phase 2 trial of buparlisib in patients with platinum-resistant metastatic urothelial carcinoma. Cancer 2020;126(20):4532–44. DOI: 10.1002/cncr.33071
163. Flaherty K.T., Gray R.J., Chen A.P. et al. NCI-MATCH team. Molecular landscape and actionable alterations in a genomically

guided cancer clinical trial: national cancer institute molecular analysis for therapy choice (NCI-MATCH). J Clin Oncol 2020;38(33):3883–94. DOI: 10.1200/JCO.19.03010
164. Sathe A., Guerth F., Cronauer M.V. et al. Mutant PIK3CA controls DUSP1-dependent ERK 1/2 activity to confer response to AKT target therapy. Br J Cancer 2014;111(11):2103–13. DOI: 10.1038/bjc.2014.534
165. Dickstein R.J., Nitti G., Dinney C.P. et al. Autophagy limits the cytotoxic effects of the AKT inhibitor AZ7328 in human bladder cancer cells. Cancer Biol Ther 2012;13(13):1325–38. DOI: 10.4161/cbt.21793
166. Seront E., Rottey S., Filleul B. et al. Phase II study of dual phosphoinositol-3-kinase (PI3K) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor BEZ235 in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. BJU Int 2016;118(3):408–15. DOI: 10.1111/bju.13415
167. Munster P., Aggarwal R., Hong D. et al. First-in-human phase I study of GSK2126458, an oral pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumor malignancies. Clin Cancer Res 2016;22(8):1932–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1665
168. Apolo A.B., Nadal R., Tomita Y. et al. Cabozantinib in patients with platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma: an openlabel, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(8):1099–109. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30202-3
169. Apolo A.B., Nadal R., Girardi D.M. et al. Phase I study of cabozantinib and nivolumab alone or with ipilimumab for advanced or metastatic urothelial carcinoma and other genitourinary tumors. J Clin Oncol 2020;38(31):3672–84. DOI: 10.1200/JCO.20.01652

Вклад авторов
Л.Ю. Гривцова, О.Б. Карякин: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
М.Г. Сядрин, С.М. Самборский, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ полученных данных, редактирование статьи.
Authors' contributions
L.Yu. Grivtsova, O.B. Karyakin: developing the research concept and design, article writing, article editing;
M.G. Syadrin, S.M. Samborsky, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: https://orcid.org/0000-0001-9103-9688
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: https://orcid.org/0000-0002-6112-2840
М.Г. Сядрин / M.G. Syadrin: https://orcid.org/0000-0001-5409-9382
С.М. Самборский / S.M. Samborsky: https://orcid.org/0000-0003-3095-4158
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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.03.2023. **Принята к публикации:** 30.05.2023.
Article submitted: 17.03.2023. **Accepted for publication:** 30.05.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-127-132

CC BY 4.0

К вопросу о месте первично-множественного рака в онкоурологии

В.И. Широкорад, Д.Г. Лупашко, Л.В. Доронин

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

Контакты: Валерий Иванович Широкорад *Shirokorad@bk.ru*

Введение. Статистический учет первично-множественного рака в России ведется относительно недавно, данные литературы также немногочисленны. Первично-множественные злокачественные новообразования – полинеоплазии онкоурологических локализаций – освещены в литературе в еще меньшей степени. Проблема полинеоплазий с каждым годом становится все более актуальной.

Цель исследования – ретроспективно изучить статистические данные о первично-множественном раке в онкоурологии на примере работы одного отделения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные историй болезни пациентов, получавших лечение в период с 1997 по 2020 г. в отделениях онкоурологии организаций, в которых работали авторы: Омского областного онкологического диспансера (1997–2005 гг.), Онкологического клинического диспансера № 1 г. Москвы (2003–2005 гг.), Московской городской онкологической больницы № 62 (2005–2020 гг.).

Результаты. За анализируемый период осуществлено 23 299 госпитализаций, в том числе неоднократных, у 19 040 больных. При погодовой обработке данных выявлены 1817 больных полинеоплазиями, среди них 1508 пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, одна и/или более локализация которых была онкоурологическая патология. Лидирующими нозологиями стали рак мочевого пузыря ($n = 631$), рак почки ($n = 618$), рак предстательной железы ($n = 614$). У достаточно большого числа больных ($n = 125$; 8,29 %) имелись полинеоплазии с включением 3 и более онкоурологических локализаций. Опухоли верхних мочевыводящих путей встретились у 78 пациентов, яичка – у 36, полового члена – у 22, надпочечника – у 10, уретры – у 4. Женщин было 28,05 % ($n = 423$), мужчин – почти 72 % ($n = 1085$). Такое распределение больных по полу связано с тем, что онкоурология включает опухоли как мочевыводящих путей, так и мужской половой сферы.

Заключение. На сегодня остаются открытыми вопросы терминологии: «первичная множественность», «мультилокулярность», «билатеральность» и «смешанность при опухолях». Отсутствует четкая грань между имплантационными метастазами и первичной множественностью при опухолях верхних мочевыводящих путей и мочевого пузыря, метастатичностью или билатеральностью при двухсторонних опухолях почек при одинаковой морфологии и т. д.

Ключевые слова: первично-множественный рак, полинеоплазия, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря

Для цитирования: Широкорад В.И., Лупашко Д.Г., Доронин Л.В. К вопросу о месте первично-множественного рака в онкоурологии. Онкоурология 2023;19(2):127–32. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-127-132

The place of multiple primary cancers in urologic oncology

V.I. Shirokorad, D.G. Lupashko, L.V. Doronin

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

Contacts: Valeriy Ivanovich Shirokorad *Shirokorad@bk.ru*

Background. In Russia, statistical record of multiple primary cancers has been implemented only recently, and there are few scientific publications. Multiple primary malignant neoplasms of the urologic locations are described even less in literature. The problem of multiple tumors becomes more pressing with each passing year.

Aim. To perform retrospective study of statistical data on urologic multiple primary cancer from one department.

Materials and methods. An analysis of retrospective data from medical histories of patients who received treatment between 1997 and 2020 in urologic oncology departments where the authors worked: Omsk Regional Oncological Dispensary (1997–2005), Moscow Oncology Clinical Hospital No. 1 (2003–2005), Moscow City Oncology Hospital No. 62 was performed.

Results. During the analyzed period, 23,299 hospitalizations including repeated were registered for 19,040 patients. Year-by-year data analysis showed 1,817 patients with multiple tumors, among them 1,508 patients with multiple primary malignant tumors, one and/or more of which were urologic pathology. The most common diseases were bladder cancer (*n* = 631), renal cancer (*n* = 618), prostate cancer (*n* = 614). A significant number of patients (*n* = 125; 8.29 %) had multiple tumors in 3 or more urologic locations. Tumors of the upper urinary tract were observed in 78 patients, testicle – in 36, penis – in 22, adrenal gland – in 10, urethra – in 4. Women comprised 28.05 % (*n* = 423) of the patients, men – almost 72 % (*n* = 1,085). This patient distribution by sex reflects the fact that urologic oncology includes both tumors of the urinary tract and male sex organs.

Conclusion. Currently, the questions of terminology of multiple primary tumors remain open: multiple primary, multilocular, bilateral tumors, and mixed tumors. There is a lack of understanding in definition of the border between implantation metastases and multiple primary tumors in upper tract urothelial carcinoma and bladder cancer, between metastatic or bilateral tumors in bilateral renal cell carcinoma of the same morphology, etc.

Keywords: multiple primary tumors, prostate cancer, renal cancer, bladder cancer

For citation: Shirokorad V.I., Lupashko D.G., Doronin L.V. The place of multiple primary cancers in urologic oncology. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):127–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-127-132

Введение

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗНО) – одновременное или поочередное образование очагов злокачественного роста, которые развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов.

Общепринятые характеристики полинеоплазий:

- биологический потенциал может быть различным или одинаковым (злокачественные, доброкачественные или их комбинации);
- гистогенез может быть различным или одинаковым по тканевому происхождению;
- при морфологическом исследовании может отмечаться различное или одинаковое гистологическое строение;
- локализация может быть в одной системе (или парных органах), разных органах одной системы либо в разных органах различных систем;
- возможность рецидива, местного распространения и/или метастаза исключена [1, 2].

Различают полинеоплазии:

- синхронные, выявленные одновременно (большинство авторов к синхронным относят новообразования, развившиеся одновременно или с интервалом не более 6 мес). Они составляют 20,0–58,7 %;
- метахронные, выявленные через определенный временной интервал (более 6 мес).

Понятия синхронного и метахронного рака являются условными [3–5].

Частота первичных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире в зависимости от конкретной нозологии колеблется от 2,4 до 17 % [6].

В среднем у 1 из 110 больных со ЗНО развивается новая опухоль, независимая от первой.

У больных с первично-множественным раком (ПМР) 2 опухоли диагностируются в 84,0–100 % случаев, 3 опухоли – в 9,9–16,0 %, 4 опухоли – в 1,62 %, 5 опухолей – в 0,095 % и 7 опухолей – в 0,095 % [7, 8].

В исследовании M. Lv и соавт. среди проанализированных случаев ПМЗНО самыми частыми типами опухолей являлись аденокарциномы (49,3 %), плоскоклеточный рак (26,1 %), злокачественное поражение гемопоэтической и лимфоидной тканей (8,1 %), переходно-клеточный рак (6,2 %). Среди пациентов с ПМЗНО женщин было 39,1 %, мужчин – 60,9 %. В группе синхронных опухолей наиболее часто встречались ЗНО пищеварительной (48,7 %), урогенитальной (21,8 %) и дыхательной (15,4 %) систем [9].

A. Feller и соавт. продемонстрировали существенную вариацию риска развития второй опухоли в зависимости от типа первичной опухоли. Наибольшая вероятность второй опухоли наблюдалась при раке полости рта, глотки, гортани, пищевода, легкого и лимфоме Ходжкина [10].

R. Zheng и соавт. отметили, что чаще всего ПМЗНО связаны с колоректальным раком. Кроме этого, авторы сделали вывод, что пациенты с метахронным раком чаще имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с синхронными полинеоплазиями [11].

Кроме колоректального рака, наиболее изучена среди ПМР маммогинекологическая группа ЗНО, при которых доказанным считается факт значимости наследственных онкологических синдромов. BRCA1/2-ассоциированные и dMMR-ассоциированные (синдром Линча) генетические мутации ведут к значительному увеличению частоты ПМР: рака молочной железы и женской половой системы.

Активное изучение ПМР у обеих групп пациентов обусловлено высокой заболеваемостью.

К сожалению, онкоурологические заболевания в плане первичной множественности менее изучены. Также в литературе не так много информации, представ-

ляющей статистику ПМР в онкоурологии. Поэтому мы хотели поделиться собственными ретроспективными данными.

Цель исследования – ретроспективно изучить статистические данные о ПМР в онкоурологии на примере работы одного отделения.

Статистика в России

В 2021 г. в России впервые было выявлено 580 415 случаев ЗНО различных локализаций, у 58 217 пациентов зарегистрирована первичная множественность опухолей, что составляет 10 % (рис. 1).

Из-за пандемии COVID-19 (прежде всего в 2020 г.) и ограничений, в том числе в сфере здравоохранения и, конечно, в онкологии, был отмечен некоторый спад онкологической заболеваемости. Это связано с меньшей обращаемостью здорового населения в медицинские учреждения для профилактических осмотров, а также с активным использованием диагностических служб на нужды пандемии (прежде всего лучевой диагностики и компьютерной томографии). Однако, если взглянуть на долю ПМР и заболеваемости за последние 6 лет, то налицо постоянный и неуклонный рост: с 7,5 % в 2016 г. до 10,03 % в 2021 г. То же самое наблюдалось и среди пациентов, состоящих на диспансерном учете: в 2021 г. ПМР был диагностирован у 6,0 % (n = 236 857) из 3 940 529 больных, в 2020 г. – у 5,9 % из 3 973 295, в 2019 г. – у 5,7 % из 3 928 338, в 2018 г. – у 5,4 %, в 2017 г. – у 5,3 %, в 2016 г. – у 4,7 % [12, 13].

Рост числа зарегистрированных случаев ПМР прежде всего связан:

- с увеличением онкологической выживаемости больных благодаря колоссальному развитию противоопухолевой лекарственной терапии, совершенствованию высокотехнологичной хирургической помощи и лучевого лечения (больные живут дольше, а значит, могут доживать до второй опухоли);

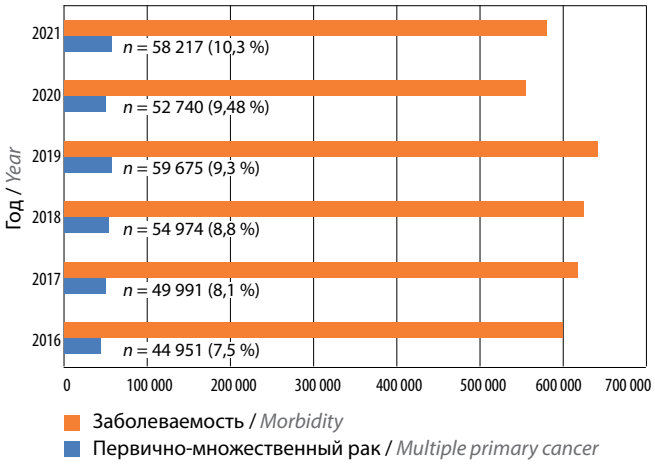


Рис. 1. *Доля больных первично-множественным раком в России*
Fig. 1. *Percentage of patients with multiple primary cancers in Russia*

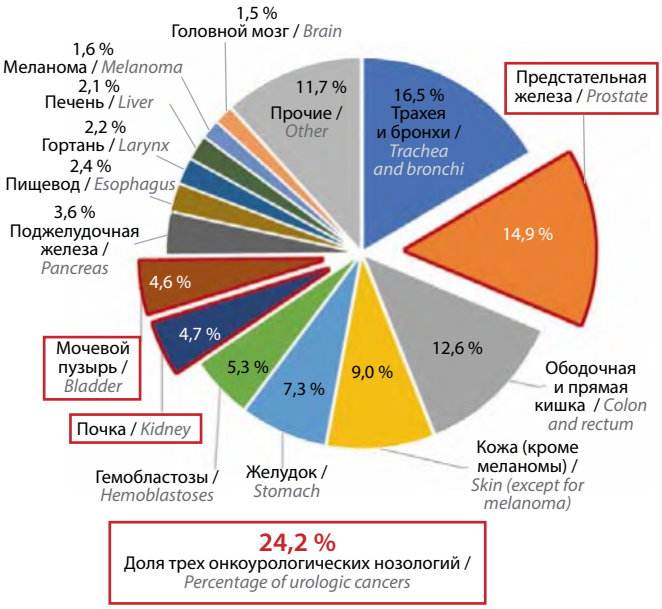


Рис. 2. *Структура заболеваемости мужчин злокачественными новообразованиями в России в 2020 г. (n = 256 069)*
Fig. 2. *Distribution of malignant tumors among men in Russia in 2020 (n = 256,069)*

- улучшением ранней диагностики благодаря профилактическим осмотрам и совершенствованию диагностической аппаратуры, квалификации врачей и, следовательно, с выявлением больных с ранними стадиями заболевания, имеющих более хорошие отдаленные результаты лечения.

Безусловно, количество случаев ПМР напрямую связано с заболеваемостью населения по нозологическим формам: пациенты с более распространенными ЗНО при хороших отдаленных результатах имеют и большее количество случаев ПМР в течение жизни. Поэтому более изученными в отношении ПМР являются рак молочной железы (1-е место по заболеваемости – 21,7 % среди женского населения), женской половой системы (рак тела матки – 8,0 %, рак шейки матки – 5,2 %, рак яичников – 4,4 %), колоректальный рак (12,6 % среди мужчин и 12,0 % среди женщин). Крупные исследования ведутся в изучении рака легкого, трахеи и бронхов (16,5 % среди мужчин и 4,0 % среди женщин) (рис. 2).

В онкоурологической практике в силу анатомо-физиологических особенностей мочевыводящих и половых органов у мужчин большую долю заболевших (более 2/3 пациентов) составляет мужское население: доля только 3 нозологий (рак предстательной железы, мочевого пузыря, почки) в 2020 г. составила 24,2 % (1/4 всех мужчин со ЗНО) (см. рис. 2). Этот показатель будет выше, если включить в статистику более редкие локализации, которые также становятся доступными. Поэтому актуальность онкоурологической специальности в изучении ПМР, особенно у мужчин, не вызывает сомнений (см. таблицу).

Статистика онкоурологических злокачественных новообразований в России в 2020 г.
Statistics of urologic malignant tumors in Russia in 2020

Злокачественное новообразование Malignant tumor	Мужчины Men		Женщины Women		Оба пола Both sexes	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Все злокачественные новообразования All malignant tumors	256 069	100	299 967	100	556 036	100
Рак почки Renal cancer	11 922	4,66	9440	3,14	21 362	3,84
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	11 903	4,65	3389	1,13	15 292	2,75
Рак предстательной железы Prostate cancer	38 223	14,93	–	–	–	–
Рак яичка Testicular cancer	1382	0,54	–	–	–	–
Рак полового члена Penile cancer	637	0,25	–	–	–	–
Всего онкоурологических злокачественных новообразований Total number of urologic malignant tumors	76 896	25,02	12 829	4,28	64 067	13,83

Таким образом, в России более 25 % мужчин со ЗНО имели онкоурологическую патологию, 15 % всех ЗНО у мужчин составлял рак предстательной железы. При расчете на оба пола 13 % ЗНО были представлены онкоурологическими локализациями (см. таблицу) [13].

Материалы и методы

Нами ретроспективно были обработаны результаты лечения больных в онкоурологических стационарах по месту работы авторов: Омском областном онкологическом диспансере (1997–2005 гг.), Онкологическом клиническом диспансере № 1 г. Москвы (с 2003 г. по апрель 2005 г.), Московской городской онкологической больнице № 62 (2005–2020 гг.).

Результаты

За период с 1997 по 2020 г. в отделения онкоурологии указанных учреждений было осуществлено 23 299 госпитализаций 19 040 больных (по годам). При этом количество случаев ПМР на момент госпитализаций по годам зафиксировано у 1817 пациентов. При формировании сводной таблицы у некоторых больных имелись многократные госпитализации: при неоднократных трансуретральных резекциях, в качестве реабилитационных мероприятий после цистэктомий с кишечной пластикой, повторные госпитализации при этапном лечении ПМР, госпитализации по поводу осложнений и др. При окончательной статистической обработке у 1508 больных на момент последней их госпитализации за указанный период был установлен ПМР.

Доля пациентов с ПМР по годам от числа пролеченных больных (а не госпитализаций) представлена на рис. 3.

Из рис. 3 видно, что за последние 8 лет более 15 % (более 1/6) больных, находившихся на лечении в наших онкоурологических стационарах, имели полинеоплазии. Это еще раз подчеркивает значимость обсуждаемой проблемы.

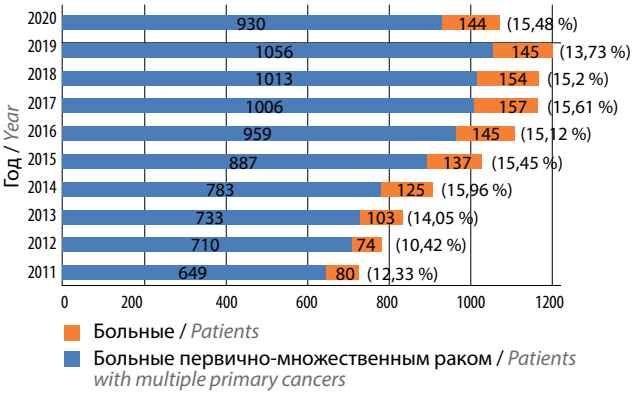


Рис. 3. *Доля больных первично-множественным раком в отделении онкоурологии по годам*
Fig. 3. *Percentage of patients with multiple primary cancers in urologic oncology department per year*

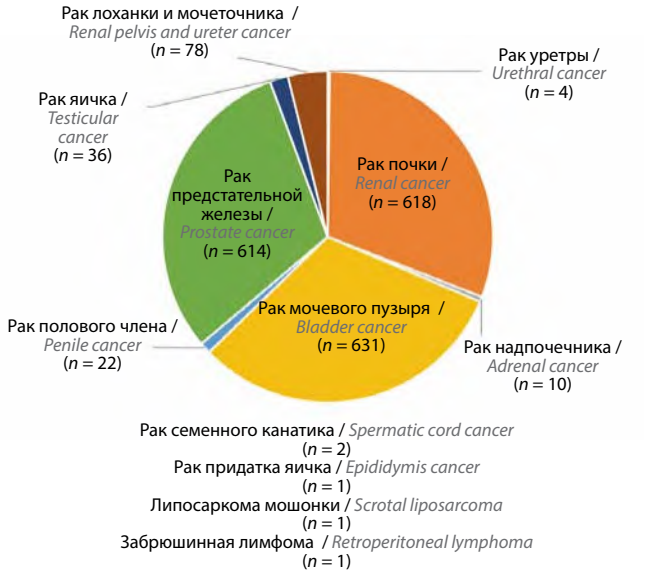


Рис. 4. *Статистика первично-множественного рака урологических локализаций в отделении онкоурологии (n = 1508)*
Fig. 4. *Statistics on multiple primary cancers of urologic locations in urologic oncology department (n = 1,508)*

Статистика ПМР урологических локализаций на собственном материале показала соответствие заболеваемости основными ЗНО в онкоурологии: лидирующими с большим отрывом стали 3 нозологии (рак мочевого пузыря (n = 631), почки (n = 618) и предстательной железы (n = 614)). Опухоли верхних мочевыводящих путей диагностированы у 78 пациентов, яичка – у 36, полового члена – у 22. Единичными случаями были представлены остальные сами по себе редкие локализации: рак надпочечника (n = 10), уретры (n = 4), семенного канатика (n = 2), придатка яичка (n = 1). Пограничные по локализации опухоли, которые выявлены при морфологическом исследовании после операции: липосаркома мошонки (n = 1) и забрюшинная лимфома, вовлекающая почку (n = 1) (рис. 4).

Несоответствие цифр в долях (n = 2018) против истинного числа пациентов с ПМР (n = 1508) связано с тем, что у одного и того же больного имелись полинеоплазии двух и более онкоурологических локализаций.

Женщин с полинеоплазиями было 28,05 % (n = 423), мужчин – почти 72 % (n = 1085). Безусловно, это связано с анатомо-физиологическими особенностями мочевыводящих органов у мужчин, в том числе с тем, что предстательная железа является основной локализацией полинеоплазий в онкоурологии, как мы убедились на нашем материале.

Достаточно большое число больных (n = 125; 8,29 %) имели полинеоплазии с включением 3 и более онкоурологических локализаций.

Заключение

Таким образом, проблема полинеоплазий с каждым годом становится все более актуальной в плане как статистики, так и разработки подходов к диагностике и тактике лечения, особенно при синхронных ЗНО. Рост числа пациентов с ПМР связан прежде всего с успехами онкологической службы. Появление целого спектра новых противоопухолевых препаратов, расширение показаний к хирургическим вмешательствам, широкое применение комбинированных и комплексных методов лечения, улучшение ранней диагностики закономерно ведут во многих случаях к значительному росту радикально пролеченных больных и длительным ремиссиям. Соответственно, увеличивается число пациентов, перенесших онкологическое заболевание, которые имеют более высокие риски возникновения нового ЗНО. Онкоурология не является исключением. Доля ЗНО мочеполовой системы у мужчин составляет 1/4 от всех ЗНО у мужчин. Женщины в силу анатомо-физиологических особенностей и отдельной специальности в половой сфере (онкогинекология) болеют опухолями мочевыводящей системы значительно меньше. Однако число больных полинеоплазиями с обязательной онкоурологической локализацией на нашем примере составило 15–16 % на оба пола (более 1/6 части от всех ЗНО), что требует особого внимания.

Необходимо ввести единую терминологию, поскольку во многих случаях мы говорим об одном и том же, но разными словами. На примере опухолей почек мы так и не определились, где граница между первичной множественностью, мультилокулярностью, билатеральностью и смешанностью опухоли.

При синхронных полинеоплазиях требуется определиться с последовательностью лечения нозологий в зависимости от агрессивности течения и возможностей лечения. В лекарственной терапии метастатического и местно-распространенного ПМР возможно применение перекрестных схем лечения, которые будут воздействовать на обе опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 537–539.
Oncology. National guidelines. Eds.: V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 537–539. (In Russ.).
2. A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Ed.: H.L. Howe. Workshop proceedings from December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003. 40 p.
3. Волченко Н.Н. Первично-множественный рак молочной железы. Российский онкологический журнал 1999;(2):9–11.
Volchenko N.N. Multiple primary breast cancer. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 1999;(2):9–11. (In Russ.).
4. Соркин В.М., Ефетов В.М., Телькиева Г.Н. Частота выявления и критерии первично множественности ЗНО у больных раком молочной железы. Клиническая хирургия 1998;(5):24–6.
Sorkin V.M., Efetov V.M., Telkieva G.N. Frequency and criteria of multiple primary cancer diagnosis in patients with breast cancer. Klinicheskaya khirurgiya = Clinical Surgery 1998;(5):24–6. (In Russ.).
5. Crocetti E., Arniani S., Buiatti E. Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers. Tumori 1998;84(1):9–13. DOI: 10.1177/030089169808400102
6. Copur M.S., Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. Oncology (Williston Park) 2019;33(7):629384.
7. Важенин А.В. Особенности иммунитета и гормональной секреции при первичной множественности ЗНО. Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1985.
Vazhenin A.V. Characteristics of immunity and hormonal secretion in multiple primary tumors. Dis. ... candidate of medical sciences. Tomsk, 1985. (In Russ.).
8. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
Selchuk V.Yu. Multiple primary malignant tumors (clinical characteristics, treatment and development). Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 1994. (In Russ.).
9. Lv M., Zhang X., Shen Y. et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. Medicine (Baltimore) 2017;96(17):e6799. DOI: 10.1097/MD.0000000000006799
10. Feller A., Matthes K.L., Bordoni A. et al. NICER Working Group. The relative risk of second primary cancers in Switzerland: a population-based retrospective cohort study. BMC Cancer 2020;20(1):51. DOI: 10.1186/s12885-020-6584-2
11. Zheng R., Li H., Ye Y. et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. J BUON 2020;25(4):2110–6.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
13. 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.).

Вклад авторов
В.И. Широкорад: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Д.Г. Лупашко: написание текста статьи;
Л.В. Доронин: обзор публикаций по теме статьи.
Authors' contributions
V.I. Shirokorad: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
D.G. Lupashko: article writing;
L.V. Doronin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.И. Широкорад / V.I. Shirokorad: https://orcid.org/0000-0003-4109-6451

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 02.08.2021.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 5 dated 02.08.2021.

Статья поступила: 22.01.2023. **Принята к публикации:** 14.04.2023.
Article submitted: 22.01.2023. **Accepted for publication:** 14.04.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-133-145

CC BY 4.0

Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований мочевого пузыря в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России 2012–2021 гг.

С.В. Попов[1], Р.Г. Гусейнов[1, 2], В.В. Хижа[1, 3], А.В. Язенок[1, 3], К.В. Сивак[1], Е.В. Помешкин[1], В.В. Перепелица[1], Н.С. Буненков[1, 4, 5], Т.А. Лелявина[1]

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

Контакты: Николай Сергеевич Буненков *bunenkov2006@gmail.com*

Введение. Рак мочевого пузыря является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей и одной из самых часто встречаемых неоплазий в этой группе. Показатели заболеваемости и смертности населения от рака мочевого пузыря существенно различаются в разных географических регионах России.

Цель исследования – оценка основных эпидемиологических показателей злокачественных новообразований мочевого пузыря у жителей г. Санкт-Петербурга и регионов России.

Материалы и методы. Изучены основные эпидемиологические показатели злокачественных новообразований мочевого пузыря в Санкт-Петербурге, России и отдельных федеральных округах за период 2012–2021 гг.: грубые и стандартизованные показатели заболеваемости, смертности, распространенности, возрастная структура пациентов, число случаев диагностики заболевания на различных стадиях, показатели одногодичной летальности и 5-летней выживаемости, данные о законченных случаях лечения новообразований мочевого пузыря.
Источники информации: форма № 7 «Сведения о случаях злокачественных заболеваний» и база данных Медицинского информационно-аналитического центра (Санкт-Петербург).

Результаты. За период 2012–2021 гг. в России отмечалось повышение показателей заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований мочевого пузыря. При этом показатели смертности снижались, а 5-летней выживаемости – повышались. Данное обстоятельство свидетельствует об эффективности проводимого лечения пациентов данной категории. Более чем в 50 % случаев заболевание выявлялось на I стадии патологического процесса, что обусловлено надлежащим уровнем диагностики. Основные медико-статистические показатели у больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в Санкт-Петербурге сопоставимы со среднероссийскими данными, а по ряду параметров превосходят их.

Заключение. Онкоурологическая помощь населению со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в Санкт-Петербурге оказывается надлежащим образом. Изучение медико-статистических показателей в динамике может применяться при совершенствовании алгоритмов лечебно-диагностической помощи онкологическим больным.

Ключевые слова: злокачественные новообразования мочевого пузыря, заболеваемость, смертность, диагностика, лечение, статистика здравоохранения

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижа В.В. и др. Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований мочевого пузыря в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России 2012–2021 гг. Онкоурология 2023;19(2):133–45. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-133-145

Main epidemiological data on cases of malignant neoplasms of the bladder in Saint Petersburg in 2012–2021

S.V. Popov[1], R.G. Guseynov[1, 2], V.V. Khizha[1, 3], A.V. Yazenok[1, 3], K.V. Sivak[1], E.V. Pomeshkin[1], V.V. Perepelitsa[1], N.S. Bunenkov[1, 4, 5], T.A. Lelyavina[1]

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

Contacts: Nikolay Sergeevich Bunenkov *bunenkov2006@gmail.com*

Background. Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary tract and one of the most common neoplasias in this group. The incidence and mortality rates of the population from bladder cancer differ significantly in different geographical regions of Russia.
Aim. To assess the main epidemiological indicators of malignant neoplasms of the bladder in residents of Saint Petersburg and the regions of Russia.
Materials and methods. The main epidemiological indicators of malignant bladder neoplasms in Saint Petersburg, Russia and individual federal districts for the period 2012–2021 were studied: crude and standardized rates of morbidity, mortality, prevalence, age structure of patients, the number of cases of diagnosis of the disease at various stages, indicators of one-year mortality and 5-year survival, data on completed cases of treatment of bladder neoplasms. Sources of information: Form No. 7 "Information on cases of malignant diseases" and the database of the Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg).
Results. During the period 2012–2021 in Russia, there was an increase in the incidence and prevalence of malignant neoplasms of the bladder. At the same time, mortality rates decreased, and 5-year survival rates increased. This fact indicates the effectiveness of the treatment of patients in this category. In more than 50 % of cases, the disease was detected at stage I of the pathological process, which is due to the proper level of diagnosis. The main medical and statistical indicators in patients with malignant bladder neoplasms in Saint Petersburg are comparable to the average Russian data, and in a number of parameters they exceed them.
Conclusion. Oncourological assistance to the population with malignant neoplasms of the bladder in Saint Petersburg is provided properly. The study of medical and statistical indicators in dynamics can be used to improve the algorithms of medical and diagnostic care for cancer patients.

Keywords: malignant bladder neoplasms, morbidity, mortality, diagnosis, treatment, health statistics

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Khizha V.V. et al. Main epidemiological data on cases of malignant neoplasms of the bladder in Saint Petersburg in 2012–2021. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):133–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-133-145

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) мочевыводящих путей и занимает 10-е место среди всех ЗНО в мире. В 2018 г. в мире было зарегистрировано 549 393 новых случая заболевания РМП и 199 922 случая смерти, связанных с ним [1]. Данная патология примерно в 4 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. У мужчин РМП занимает 6-е место среди наиболее распространенных ЗНО и 9-е место среди причин смерти от рака. Известно, что стандартизованные по возрасту показатели смертности начали снижаться в развитых странах, в то время как в странах с низким уровнем социального развития имеют тенденцию к увеличению [2].

По прогнозам, в течение следующего десятилетия заболеваемость ЗНО мочевого пузыря (МП) в мире продолжит расти [3]. Это во многом связано с увеличением продолжительности жизни населения, а также с уровнем распространенности факторов риска РМП, основным из которых является курение табака. Общеизвестно, что уровень вреда от табакокурения соответствует интенсивности и стажу курения [4]. Среди других факторов риска развития ЗНО МП обсуждаются потребление алкоголя, ожирение, воздействие химических веществ, лучевой терапии (например, по поводу ЗНО гинекологического профиля), избыточное потребление мяса животных, нарушение обмена веществ, хроническая инфекция мочевыводящих путей, пол и генетические факторы [5]. До 8 % случаев РМП связывают с влиянием профессиональных факторов (обработка красок, резины, нефтепродуктов, работа с электротехническими и химическими процессами) [6].

Цель исследования – оценить основные медико-статистические показатели ЗНО МП в г. Санкт-Петербурге и регионах России для совершенствования алгоритмов лечения и диагностики.

Материалы и методы

Изучены основные эпидемиологические показатели ЗНО МП в Санкт-Петербурге, России и отдельных федеральных округах (ФО) за период 2012–2021 гг.: грубые и стандартизованные показатели заболеваемости, смертности, распространенности, возрастная структура пациентов, число случаев диагностики заболевания на различных стадиях, показатели одногодичной летальности и 5-летней выживаемости, данные о законченных случаях лечения новообразований МП. Распространенность ЗНО МП отражает количество заболеваний на 1 тыс. жителей и рассчитывалась как отношение числа первичных обращений к средней численности населения, умноженное на 1000.

За основу были взяты данные базы Медицинского информационно-аналитического центра (Санкт-Петербург), проанализированы формы ежегодной государственной отчетности № 35 «Сведения о больных злокачественным новообразованием» и № 7 «Сведения о случаях злокачественных заболеваний» за 2012–2020 гг. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «МедИнфо-4». Расчет медико-статистических показателей выполняли с учетом среднегодовой численности мужского населения по стандартной методике. Расчет отдельных статистических параметров (распределение случаев ЗНО по стадиям, показателей летальности в течение года, ранжирование по частоте и др.) проводили с помощью программного обеспечения «Популяционный раковый регистр» (ООО «Новел»), «МедИнфо-4» с использованием базы данных отдела медицинской статистики опухолевых заболеваний Медицинского информационно-аналитического центра с учетом пособий для врачей и методических рекомендаций МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии. Ежегодно пополняемая база данных в совокупности аналитически аккумулирует сведения первичных медицинских документов (регистрационных карт больных со ЗНО – форма № 030-6ГРР; выписок из медицинских карт стационарного больного неоплазией – форма № 027-1/У; карт маршрутизации пациентов с опухолевым процессом и другими заболеваниями).

Результаты

В период с 2012 по 2021 г. в России зафиксировано увеличение грубого показателя заболеваемости ЗНО МП с 9,93 до 10,70 случая на 100 тыс. населения (табл. 1).

Максимальный прирост грубого показателя заболеваемости в России отмечался с 2012 по 2019 г.

Таблица 1. *Грубые показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями мочевого пузыря (на 100 тыс. населения) в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 1. *Rough indicators of the incidence of malignant neoplasms of the bladder (per 100,000 population) in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	9,93	9,98	10,20	10,94	11,23	11,72	11,87	11,7	10,44	10,70
Санкт-Петербург Saint Petersburg	9,50	11,34	10,44	14,00	13,91	14,26	14,20	13,58	12,35	12,77
Москва Moscow	8,92	8,93	8,76	9,72	9,79	11,54	11,33	11,29	7,66	7,13
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	6,76	6,25	6,35	6,76	7,46	7,18	7,13	7,58	6,75	7,05
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	9,72	10,22	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	10,33	10,43	10,58	11,36	11,52	12,12	12,38	12,17	10,24	10,21
Южный федеральный округ Southern Federal District	11,04	10,97	10,61	11,03	11,42	11,27	12,41	11,37	10,20	10,84
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	10,09	9,82	10,17	10,86	11,33	11,63	11,69	11,80	11,06	11,17
Уральский федеральный округ Ural Federal District	9,42	9,10	9,24	10,37	9,86	11,06	10,94	10,47	10,17	10,36
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	9,79	10,36	10,79	12,03	12,24	12,88	12,81	12,89	11,35	11,57

Окончание табл. 1
End of table 1

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	9,76	10,50	9,92	11,53	11,34	12,36	10,77	11,18	9,70	10,36
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	10,08	10,60	11,46	11,69	12,30	13,09	13,63	13,96	11,99	12,68

В Санкт-Петербурге за весь период наблюдения, кроме 2012 г., грубый показатель заболеваемости ЗНО МП превышал среднероссийские данные.

Стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО МП в России в 2012–2019 гг. также увеличился с 5,80 до 6,29 на 100 тыс. населения. В 2020–2021 гг. он существенно снизился (табл. 2), что обусловлено распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Наиболее высокий стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО МП отмечен в 2012, 2013 и 2015 гг.

Таблица 2. *Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями мочевого пузыря (на 100 тыс. населения) в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 2. *Standardized incidence rates of malignant neoplasms of the bladder (per 100,000 population) in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	5,80	5,80	5,84	6,17	6,26	6,45	6,41	6,29	5,55	5,60
Санкт-Петербург Saint Petersburg	4,76	5,64	5,11	7,16	6,78	6,98	6,98	6,58	5,94	5,94
Москва Moscow	4,81	4,68	4,60	4,88	5,05	5,66	5,53	5,41	3,77	3,43
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	5,39	5,01	4,94	5,38	5,63	5,46	5,41	5,49	4,85	5,01
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	4,91	5,00	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	5,46	5,51	5,51	5,87	5,89	6,11	6,14	6,02	5,07	5,00
Южный федеральный округ Southern Federal District	6,07	6,12	5,82	5,84	6,05	5,84	6,47	5,86	5,21	5,36
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	5,94	5,62	5,71	5,96	6,23	6,28	6,17	6,16	5,73	5,70
Уральский федеральный округ Ural Federal District	6,04	5,75	5,90	6,39	5,94	6,65	6,34	5,94	5,77	5,72
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	5,37	5,65	5,81	6,42	6,37	6,69	6,59	6,58	5,75	5,74
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	6,57	7,05	6,55	7,37	7,00	7,72	6,73	6,85	5,90	6,20
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	6,34	6,64	7,12	7,17	7,50	7,82	7,76	7,86	6,70	7,10

в восточных регионах России (6,57; 7,05 и 7,37 случая на 100 тыс. населения соответственно). В 2014 г. 1-е рейтинговое место занял Сибирский ФО с показателем 7,12 на 100 тыс. населения. В 2016 и 2017 гг. Сибирский ФО сохранял лидирующие позиции. Самый низкий стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО МП в 2012 г. отмечался в Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО (5,37 и 5,39 случая на 100 тыс. населения соответственно). В Северо-Кавказском ФО сохранялись минимальные стандартизованные показатели заболеваемости, кроме 2015 г., когда наиболее низкий показатель оказался в Крымском ФО (5,00 случая на 100 тыс. населения). Аналогичный параметр заболеваемости зафиксирован в Центральном ФО.

В Санкт-Петербурге стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО МП в 2012–2014 гг. оказался ниже среднероссийских данных, в 2015–2021 гг. – выше.

Корреляции заболеваемости и распространенности не выявлено. На фоне роста грубого и стандартизованного показателей заболеваемости в России с 2012 по 2021 г. отмечено увеличение распространенности ЗНО МП с 60,9 до 80,0 случая на 100 тыс. населения (табл. 3).

Анализ данных по ФО свидетельствует, что в 2012–2020 гг. наибольший показатель распространенности ЗНО МП отмечался в Южном ФО (в 2012 г. – 76,0; в 2013 г. – 77,8; в 2014 г. – 80,3; в 2015 г. – 83,7; в 2016 г. – 85,4; в 2017 г. – 87,4; в 2018 г. – 89,8; в 2019 г. – 92,0; в 2020 г. – 94,3 случая на 100 тыс. населения). В 2021 г. 1-е рейтинговое место занял Центральный ФО – 87,4 случая на 100 тыс. населения. Один из самых низких показателей распространенности ЗНО МП за 2012–2021 гг. зарегистрирован в Северо-Кавказском ФО.

Показатель распространенности ЗНО МП в Санкт-Петербурге в 2012–2021 гг. превысил среднероссийский. Увеличение данного показателя составило с 80,6 до 87,8 случая на 100 тыс. населения. Следует отметить, что абсолютное большинство пациентов со ЗНО МП – жители города в возрасте старше 60 лет (табл. 4).

Таблица 3. *Распространенность злокачественных новообразований мочевого пузыря (на 100 тыс. населения) в 2012–2020 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 3. *Prevalence of malignant neoplasms of the bladder (per 100,000 population) in 2012–2020, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	60,9	63,2	65,7	68,3	70,8	74,1	77,1	79,9	80,8	80,0
Санкт-Петербург Saint Petersburg	80,6	84,9	79,9	78,7	76,3	78,7	81,3	84,5	87,4	87,8
Москва Moscow	56,9	60,0	62,5	64,5	66,4	66,4	70,6	75,4	73,8	78,0
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	40,1	41,1	43,3	44,8	46,5	47,6	49,0	51,1	51,3	51,8
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	66,0	68,3	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	66,5	69,5	72,2	74,8	77,6	80,9	81,9	85,5	86,7	87,4
Южный федеральный округ Southern Federal District	76,0	77,8	80,3	83,7	85,4	87,4	89,8	92,0	94,3	85,8
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	60,7	61,9	64,4	67,0	70,5	73,3	76,9	80,5	80,7	79,8
Уральский федеральный округ Ural Federal District	55,1	57,4	58,7	62,0	65,0	65,5	71,8	69,1	72,5	73,1
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	66,2	69,8	70,3	72,1	72,9	76,0	78,9	82,3	82,4	82,1
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	47,8	51,8	55,7	59,4	63,4	67,4	67,3	70,8	72,4	72,9
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	53,7	55,6	59,3	62,2	65,6	69,6	77,2	80,5	79,9	80,4

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

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

Год наблюдения Year of observation	0–39 лет 0–39 years	40–59 лет 40–59 years	>60 лет >60 years	Всего Total
2012	3 (0,6)	99 (20,9)	372 (78,5)	474 (100)
2013	4 (0,7)	102 (17,7)	470 (81,6)	576 (100)
2014	12 (2,3)	97 (17,9)	430 (79,8)	539 (100)
2015	16 (2,2)	123 (16,9)	590 (80,9)	729 (100)
2016	13 (1,8)	141 (19,3)	577 (78,9)	731 (100)
2017	14 (1,9)	139 (18,3)	605 (79,8)	758 (100)
2018	16 (2,1)	139 (18,2)	607 (79,7)	762 (100)
2019	7 (1,0)	124 (16,9)	601 (82,1)	732 (100)
2020	11 (1,4)	115 (17,3)	540 (81,1)	666 (100)
2021	8 (1,2)	108 (15,7)	571 (83,1)	687 (100)

Особое внимание уделяется диагностике ЗНО МП на ранних стадиях онкологического процесса.

В России в 2012 г. в 37,4 % случаев ЗНО МП диагностированы на I стадии, в 31,7 % – на II стадии. В 2016 г. доля случаев неоплазий, выявленных на I стадии, существенно увеличилась и составила 46,7 %. В последующие годы подобная тенденция сохранялась, и в 2021 г. более половины случаев (56,7 %) ЗНО МП верифицированы на I стадии патологического процесса, на I–II стадии – 78,5 % (табл. 5).

Обращают на себя внимание снижение в России числа случаев диагностики ЗНО МП на IV стадии патологического процесса с 10,0 % в 2012 г. до 8,7 % в 2021 г., а также снижение числа случаев выявления заболевания без учета стадии с 3,4 до 1,0 %.

В 2012 г. наиболее часто ЗНО МП на I стадии диагностированы в Приволжском ФО (40,4 %), в 2016–2021 гг. – в Центральном ФО (в 2016 г. – 51,2 %; в 2017 г. – 53,5 %; в 2018 г. – 57,2 %; в 2019 г. – 60,9 %; в 2020 г. – 57,4 %; в 2021 г. – 61,5 %). Минимальный удельный вес выявления заболевания на I стадии за все годы наблюдения отмечался в Дальневосточном ФО. В то же время на данной территории прослеживается общероссийская тенденция к увеличению случаев диагностики ЗНО МП на I стадии (в 2012 г. – 31,9 %; в 2016 г. – 37,6 %; в 2017 г. – 41,5 %; в 2018 г. – 41,7 %; в 2019 г. – 42,2 %; в 2020 г. – 46,8 %; в 2021 г. – 44,9 %).

В Санкт-Петербурге частота выявления случаев ЗНО МП на I стадии за период 2016–2021 гг. выше среднероссийского показателя, а на IV стадии – ниже (табл. 6).

Таблица 5. *Число случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря в России в 2012, 2016–2021 гг. с учетом стадий онкологического процесса, %*

Table 5. *Number of cases of malignant neoplasms of the bladder in Russia in 2012, 2016–2021, taking into account the stages of the oncological process, %*

Год наблюдения Year of observation	I стадия I stage	II стадия II stage	III стадия III stage	IV стадия IV stage	Без учета стадии No stage
2012	37,4	31,7	17,5	10,0	3,4
2016	46,7	27,5	13,4	9,7	2,8
2017	49,3	25,7	12,9	9,9	2,3
2018	51,2	25,1	12,6	9,5	1,7
2019	54,6	29,5	11,0	9,6	1,4
2020	54,1	23,2	12,0	9,4	1,3
2021	56,7	21,8	11,8	8,7	1,0

Таблица 6. *Число случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря в Санкт-Петербурге в 2012, 2016–2021 гг. с учетом стадий онкологического процесса, %*

Table 6. *Number of cases of malignant neoplasms of the bladder in Saint Petersburg in 2012, 2016–2021, taking into account the stages of the oncological process, %*

Год наблюдения Year of observation	I стадия I stage	II стадия II stage	III стадия III stage	IV стадия IV stage	Без учета стадии No stage
2012	36,5	27,5	26,8	5,2	4,0
2016	48,9	26,2	14,8	3,8	6,3
2017	56,3	22,6	13,5	4,9	2,6
2018	57,0	23,2	11,1	6,7	2,0
2019	55,8	23,5	12,4	6,2	2,0
2020	58,7	19,7	12,3	7,8	1,5
2021	60,7	20,6	10,8	6,8	1,1

За период с 2012 по 2021 г. стандартизованный показатель смертности населения от ЗНО МП уменьшился в России с 2,38 до 1,83 случая на 100 тыс. жителей (табл. 7).

Наиболее высокий стандартизованный показатель смертности в 2021 г. отмечен на территории Дальневосточного ФО (2,27 случая на 100 тыс. населения), а наиболее низкий – в Северо-Кавказском и Приволжском ФО (1,62 и 1,63 случая на 100 тыс. населения соответственно).

В Санкт-Петербурге стандартизованный показатель смертности от ЗНО МП в 2012–2021 гг. умень-

Таблица 7. *Стандартизованные показатели смертности населения от злокачественных новообразований мочевого пузыря (на 100 тыс. населения) в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России*

Table 7. *Standardized mortality rates from malignant neoplasms of the bladder (per 100,000 population) in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	2,38	2,36	2,25	2,22	2,11	2,05	2,00	1,99	1,97	1,83
Санкт-Петербург Saint Petersburg	2,27	2,16	2,22	2,03	1,84	2,15	2,23	2,09	2,29	1,83
Москва Moscow	1,80	1,89	1,93	1,84	1,65	1,78	1,76	1,55	1,62	1,67
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	2,35	2,37	2,24	1,93	1,85	1,74	1,65	1,53	1,71	1,62
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	–	2,32	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	2,31	2,34	2,14	2,10	2,00	1,94	1,92	1,76	1,82	1,75
Южный федеральный округ Southern Federal District	2,39	2,31	2,23	2,14	2,21	1,88	1,90	2,01	1,94	1,84
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	2,16	2,09	2,12	2,13	1,85	1,86	1,78	1,81	1,81	1,63
Уральский федеральный округ Ural Federal District	2,41	2,47	2,45	2,38	2,24	2,35	2,12	2,17	1,96	1,92
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	2,41	2,42	2,32	2,18	2,11	2,14	2,25	2,14	2,25	1,89

Окончание табл. 7
End of table 7

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	3,02	2,77	2,74	2,86	3,22	2,64	2,47	2,68	2,36	2,27
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	2,68	2,70	2,39	2,58	2,40	2,48	2,39	2,53	2,44	2,21

шился с 2,27 до 1,83 случая на 100 тыс. жителей и уже в 2021 г. соответствовал среднероссийскому. В динамике за 10-летний период наблюдения максимальный стандартизованный показатель смертности в городе зафиксирован в 2020 г. (2,29 случая на 100 тыс. населения), что, вероятно, связано со сложной эпидемиологической обстановкой на фоне распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, в ФО в 2021 г. отмечено его существенное снижение.

Показатель одногодичной летальности при ЗНО МП в России снизился с 18,9 % в 2012 г. до 13,8 % в 2021 г. (табл. 8).

Таблица 8. *Показатели одногодичной летальности больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России, %*

Table 8. *Indicators of one-year mortality in patients with malignant neoplasms of the bladder in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia, %*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	18,9	17,9	17,5	16,5	16,5	14,9	14,4	14,3	14,0	13,8
Санкт-Петербург Saint Petersburg	22,3	20,4	16,2	16,0	11,0	14,9	12,1	13,3	12,8	14,6
Москва Moscow	10,8	10,7	11,3	12,7	13,7	11,7	14,4	11,5	10,6	12,0
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	21,0	21,2	17,6	19,6	16,9	14,6	14,9	12,9	12,8	12,0
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	19,5	24,0	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	17,5	16,1	16,2	14,0	15,9	13,3	13,9	12,6	12,0	12,3
Южный федеральный округ Southern Federal District	20,6	15,8	17,1	15,5	15,2	13,8	13,7	14,0	14,3	14,4
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	18,8	18,1	19,4	20,8	18,6	15,0	14,9	15,0	14,3	13,7
Уральский федеральный округ Ural Federal District	18,3	17,5	17,6	16,4	18,1	18,1	16,5	16,2	16,1	16,0
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	18,7	20,2	18,1	17,1	15,6	15,6	13,5	13,2	14,4	13,3
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	22,3	18,8	15,2	15,4	16,9	19,2	14,1	15,9	16,2	16,4
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	19,4	20,6	17,8	14,5	15,6	15,6	14,8	16,4	15,7	14,9

Таблица 9. *Доля больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, состоящих на учете 5 лет и более, в 2012–2021 гг. с учетом данных по территориям России, %*

Table 9. *Percentage of patients with malignant neoplasms of the bladder registered for 5 years or more in 2012–2021, taking into account data on the territories of Russia, %*

Округ/регион России District/region of Russia	2012 г. 2012	2013 г. 2013	2014 г. 2014	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020	2021 г. 2021
Россия Russia	48,9	49,4	50,0	50,3	51,9	52,5	52,7	54,7	55,8	57,2
Санкт-Петербург Saint Petersburg	50,6	46,2	50,1	53,2	54,3	55,2	55,9	55,1	57,0	57,7
Москва Moscow	45,7	46,5	47,0	49,4	49,8	52,7	52,4	54,7	57,0	56,3
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	44,2	45,1	44,4	46,7	48,5	49,7	50,4	52,9	54,2	57,3
Крымский федеральный округ Crimean Federal District	–	–	55,8	52,4	–	–	–	–	–	–
Центральный федеральный округ Central Federal District	48,7	49,4	49,2	49,7	51,4	52,7	53,1	55,2	56,4	56,6
Южный федеральный округ Southern Federal District	50,3	51,6	51,2	52,1	55,7	55,8	55,8	57,4	59,4	62,7
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	51,4	52,1	51,8	52,6	52,9	52,8	53,1	54,7	55,5	56,2
Уральский федеральный округ Ural Federal District	47,9	47,9	50,5	48,0	52,7	53,4	50,5	55,0	56,7	57,4
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	50,1	48,5	51,5	52,6	53,4	53,4	54,2	55,3	56,4	57,3
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	41,4	44,4	45,4	46,4	48,1	49,7	50,5	52,5	54,0	56,6
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	47,1	47,7	48,4	47,7	48,1	48,8	50,0	51,3	51,4	54,2

В течение 1 года в 2012 г. в Центральном ФО зарегистрировано 17,5 % случаев смерти пациентов после установления диагноза ЗНО МП, в 2013 г. в Южном ФО – 15,8 %, в 2014 и 2015 гг. в Центральном ФО – 16,2 и 14,0 % соответственно. В 2016 г. практически сравнимые данные выявлены в трех ФО – Центральном (15,9 %), Южном (15,2 %) и Северо-Западном (15,6 %); в 2017 г. – в Центральном (13,3 %) и Южном (13,8 %). В 2018 г. самый низкий показатель одногодичной летальности отмечен в Центральном (13,9 %), Южном (13,7 %) и Северо-Западном (13,5 %) ФО, в 2019 г. – в Центральном (12,6 %) и Северо-Кавказском (12,9 %) ФО, в 2020 г. – в Центральном ФО (12,0 %), а в 2021 г. – в Северо-Кавказском и Центральном ФО (12,0 и 12,3 % соответственно).

В Санкт-Петербурге в 2012, 2013 и 2021 гг. данный параметр превышал среднероссийские показатели, в 2014–2017 гг. он оказался ниже. В России и Санкт-Петербурге в 2017 г. показатель одногодичной летальности составил 14,9 %.

В России доля больных со ЗНО МП, состоящих на учете 5 лет и более, отражает качество диагностики и лечения, и в динамике за 10 лет она увеличилась и в 2021 г. составила 57,2 % (в 2012 г. – 48,9 %) (табл. 9).

Самые высокие показатели доли больных со ЗНО МП, состоящих на учете 5 лет и более, в 2012 и 2013 гг. выявлены на территории Приволжского ФО (51,4 и 52,1 % соответственно), в 2014 г. – в Крымском ФО (55,8 %). В 2015 г. получены сопоставимые показатели в Приволжском (52,6 %), Крымском (52,4 %), Северо-Западном (52,6 %) и Южном (52,1 %) ФО. Южный ФО сохранил свои лидирующие позиции в последующие годы (в 2016 г. – 55,7 %; в 2017 г. – 55,8 %; в 2018 г. – 55,8 %; в 2019 г. – 57,4 %; в 2020 г. – 59,4 %; в 2021 г. – 62,7 %).

Минимальные показатели доли больных со ЗНО МП, состоящих на учете 5 лет и более, в 2012 и 2013 гг. зарегистрированы в Дальневосточном ФО (41,4 и 44,4 % соответственно), в 2014 г. – в Северо-Кавказском ФО (44,4 %). В 2015 г. зафиксированы сопоставимые данные на этих территориях России (46,4 и 46,7 % соответственно), в 2016 г. – в Дальневосточном ФО (48,1 %), а также в Сибирском ФО (48,1 %). Самый низкий показатель доли больных, состоящих на учете 5 лет и более, выявлен на территории Сибирского ФО, где он отмечался до 2021 г.

В Санкт-Петербурге показатель доли больных со ЗНО МП, состоящих на учете 5 лет и более, в 2012 и 2015–2020 гг. превышал, в 2013 г. был ниже, а в 2014 и 2021 гг. соответствовал среднероссийским данным.

Сведения о числе случаев завершенности радикального лечения характеризуют качество диагностики и лечения. Как и показатель доли лиц, состоящих на учете 5 лет и более, в России увеличился удельный вес завершенных случаев радикального лечения ЗНО МП за период с 2012 по 2021 г. с 63,4 до 67,9 % (табл. 10).

За анализируемый период в России более чем 60 % завершенных случаев радикального лечения ЗНО МП составили хирургические виды лечения (63,4–69,2 %), около трети случаев – комбинированные или комплексные (кроме химиолучевых) (30,5–35,1 %). Удельный вес химиолучевых методов лечения оставался минимальным и составил 0,7–2,1 %.

Анализ данных по административным территориям России свидетельствует, что наибольший удельный вес завершенных случаев лечения ЗНО МП в 2012 г. зафиксирован в Северо-Западном ФО (66,7 %), в 2016 г. – в Центральном ФО (70,8 %), в 2017 г. – в Северо-Западном ФО (70,7 %), в 2018 г. – в Приволжском ФО (72,5 %), в 2019 г. – в Центральном ФО (73,4 %), в 2020 г. – в Приволжском ФО (72,4 %), в 2021 г. – в Северо-Западном ФО (75,4 %). Наименьший удельный вес завершенных случаев радикального лечения ЗНО МП выявлен в 2012 г. в Дальневосточном ФО (47,5 %), в 2016 г. – в Уральском и Северо-Кавказском ФО (52,1 и 52,6 %, соответственно), в 2017 г. – в Северо-Кавказском ФО (57,4 %), в 2018 г. – в Уральском ФО (57,7 %), в 2019 г. – в Дальневосточном ФО (61,1 %). В 2020–2021 гг. наименьшая доля завершенных случаев радикального лечения отмечена в Уральском ФО (58,5 и 56,6 % соответственно).

В Санкт-Петербурге за весь анализируемый период времени удельный вес завершенных случаев радикального лечения ЗНО МП существенно превышал среднероссийские показатели и составил 73,0–83,3 % (2021 г.). Обращает на себя внимание превышение удельного веса хирургических методов лечения по сравнению с аналогичным показателем в других регионах России. Удельный вес случаев комбинированного или комплексного (кроме химиолучевых) метода лечения в Санкт-Петербурге в целом сопоставим с таковым по стране (за исключением 2012 и 2016 гг.).

Таблица 10. *Число случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря в России и Санкт-Петербурге, радикальное лечение которых закончено в 2012, 2016–2021 гг.,%*

Table 10. *Number of cases of malignant neoplasms of the bladder in Russia and Saint Petersburg with completed treatment in 2012, 2016–2021, %*

Год наблюдения Year of observation	Всего Total		С использованием технологий Using technologies					
			только хирургических only surgical		комбинированных или комплексных (кроме химиолучевых) combined or integrated (except chemoradiation)		химиолучевых chemoradiation	
	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg
2012	63,4	73,0	63,1	80,2	35,1	19,8	1,0	0
2016	67,0	74,7	67,1	81,6	32,3	18,4	0,7	0
2017	67,4	75,4	67,3	70,7	31,9	29,3	0,8	0
2018	69,2	79,9	67,3	72,1	31,2	27,9	1,4	0
2019	68,9	78,6	65,4	73,2	32,4	26,8	2,1	0
2020	67,5	81,3	65,7	67,6	32,9	32,4	1,3	0
2021	67,9	83,3	67,9	70,9	30,5	29,1	1,4	0

Обсуждение

За период 2012–2021 гг. в Санкт-Петербурге, как и в целом в России, заболеваемость ЗНО МП увеличилась. В 2015–2021 гг. этот показатель в городе превышал аналогичный параметр по стране. Большинство пациентов с РМП составляют жители Санкт-Петербурга старше 60 лет. С учетом увеличения ожидаемой продолжительности жизни прогнозируется также закономерное возрастание числа пациентов с РМП [5–15]. В настоящее время значительно улучшилось качество диагностики РМП, что способствует увеличению доли больных с ранними стадиями заболевания и доли больных, состоящих на учете 5 лет и более. В Санкт-Петербурге эти показатели не превышают среднероссийские. Морфологические исследования являются основополагающими для диагностики и лечения опухолей МП [16]. В настоящее время в России диагноз ЗНО МП подтверждается морфологически в 96,7 % случаев (в 2011 г. – в 87,6 %) [17].

С учетом относительно высоких показателей раннего выявления ЗНО МП, в отличие от других неопластических процессов, до настоящего времени отсутствует общепринятая программа скрининга РМП. Вероятно, это связано также с низкой частотой видов заболевания с агрессивным течением [18]. В то же время скрининг определенных групп населения позволил бы повысить выживаемость больных со ЗНО МП. Так, в исследовании A.R. Zlotta и соавт. пациенты с аристолохиевой нефропатией дважды в год подвергались цистоскопии в течение 10 лет и у половины из них своевременно диагностирован РМП. При этом при медиане наблюдения почти 8 лет летальные случаи среди этих пациентов отсутствовали [19].

В 70 % наблюдений ЗНО МП характеризуются поверхностным процессом с тенденцией к рецидивированию [5]. Примерно в трети случаев РМП представлен мышечно-инвазивным вариантом с высоким риском метастатического распространения и смертности пациентов. Вследствие этого правильное стадирование РМП и морфологическое заключение являются одними из основных принципов постановки диагноза и выбора оптимального метода лечения для каждого пациента. В проведенном нами исследовании установлено, что ЗНО МП в России в основном верифицируют на I стадии патологического процесса. В Санкт-Петербурге этот показатель выше среднероссийского, что свидетельствует о высокой степени онконастороженности врачей общей практики и своевременной диагностике опухолевого процесса.

Несмотря на то что в последние годы внедряются в практику новые схемы химиотерапии и активно изучаются иммунотерапевтические препараты [16], основным методом лечения РМП по-прежнему является хирургическое вмешательство. Трансуретральная резекция применяется для лечения пациентов с немышечно-инвазивным РМП, радикальная цистэктомия – для лечения мышечно-инвазивной формы заболевания [20]. В Санкт-Петербурге удельный вес хирургических методов лечения превышает таковой в среднем по России, что, наряду с более высокими показателями 5-летней выживаемости больных по сравнению с данными по стране, свидетельствует о выборе правильной тактики лечения и высокой эффективности работы онкоурологической службы города в целом и амбулаторного звена в частности.

В европейских странах на сегодняшний день наблюдается медленное, но все же неуклонное снижение смертности от РМП, что обусловлено эффективной работой средств массовой информации, в результате которой отмечено уменьшение распространенности курения. При этом доступность высококачественной медицинской помощи способствует раннему выявлению потенциально смертельных случаев заболевания и повышению доли надлежащего качества оказания медицинской помощи [2]. В России также, как и в европейских странах, отмечается снижение уровня смертности населения от ЗНО МП за 10-летний период.

Заключение

Медицинская помощь жителям Санкт-Петербурга со ЗНО МП оказывается на достаточно высоком уровне. Основные медико-статистические показатели заболеваемости ЗНО МП и смертности от них в 2012–2021 гг. сопоставимы со среднероссийскими данными, а по ряду параметров лучше их. Оценка медико-статистических показателей в динамике может применяться при совершенствовании алгоритмов лечебно-диагностической помощи пациентам со ЗНО МП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J.A., Babjuk M., Bellmunt J. et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multistakeholder effort (dagger): under the auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. Eur Urol 2020;77(2):223–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.035
2. Teoh J.Y., Huang J., Ko W.Y. et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. Eur Urol 2020;78(6):893–906. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.006
3. Wong M.C.S., Fung F.D.H., Leung C. et al. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. Sci Rep 2018;8:1129. DOI: 10.1038/s41598-018-19199-z
4. Van Osch F.H., Jochems S.H., van Schooten F.J. et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: A meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol 2016;45(3):857–70. DOI: 10.1093/ije/dyw044
5. Cumberbatch M.G.K., Jubber I., Black P.C. et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. Eur Urol 2018;74(6):784–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001
6. Purdue M.P., Hutchings S.J., Rushton L., Silverman D.T. The proportion of cancer attributable to occupational exposures. Ann Epidemiol 2015;25(3):188–92. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.009
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2013. 232 с.
State of oncological care in Russia in 2012. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2013. 232 p. (In Russ.).
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. 235 с.
State of oncological care in Russia in 2013. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2014. 235 p. (In Russ.).
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2014. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2015. 236 p. (In Russ.).
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.).
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.).
12. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
13. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
14. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
15. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
16. Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2020–2021 гг. Онкоурология 2021;17(4):115–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123
Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2020–2021. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):115–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-115-123
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
18. Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б., Филатова Е.В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):145–56. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156
Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B., Filatova E.V. Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):145–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156.
19. Zlotta A.R., Roumeguere T., Kuk C. et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2011;59(6):1026–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.027
20. Dobruch J., Oszczudłowski M. Bladder cancer: current challenges and future directions. Medicina (Kaunas) 2021;57(8):749. DOI: 10.3390/medicina57080749

Вклад авторов
С.В. Попов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
Р.Г. Гусейнов, В.В. Хижа, А.В. Язенок, В.В. Перепелица: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.В. Сивак, Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина: написание текста статьи;
Е.В. Помешкин: получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Authors' contributions
S.V. Popov: developing the research design, article writing, article editing;
R.G. Guseynov, V.V. Khizha, A.V. Yazenok, V.V. Perepelitsa: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.V. Sivak, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina: article writing;
E.V. Pomeshkin: obtaining data for analysis, 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
В.В. Хижа / V.V. Khizha: https://orcid.org/0000-0002-4218-0228
А.В. Язенок / A.V. Yazenok: https://orcid.org/0000-0002-1334-8191
К.В. Сивак / K.V. Sivak: https://orcid.org/0000-0003-4064-5033
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: https://orcid.org/0000-0002-7656-4473
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: https://orcid.org/0000-0003-4331-028X

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: 24.04.2023. **Принята к публикации:** 01.06.2023.
Article submitted: 24.04.2023. **Accepted for publication:** 01.06.2023.

DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-146-152

CC BY 4.0

Использование искусственного интеллекта в цистоскопической диагностике рака мочевого пузыря

Т.А. Садулаева, Л.А. Эдильгиреева, М.Б. Бимурзаева, А.О. Морозов

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

Контакты: Танзила Адамовна Садулаева *tanzila.sadulaeva@mail.ru*

Введение. На современном этапе развития науки и техники происходят активная разработка и постепенное внедрение в систему здравоохранения технологий искусственного интеллекта (ИИ).
Цель работы – обзор литературы для оценки диагностического значения ИИ в выявлении рака мочевого пузыря на этапе цистоскопии.
Материалы и методы. Проведен библиографический поиск статей в базах данных Medline и Embase с использованием ключевых слов “artificial intelligence”, “cystoscopy”, “TURBT”.
Результаты. Автоматизированная обработка изображений на основе ИИ может повысить точность диагностики рака при цистоскопии. По данным представленных исследований чувствительность цистоскопии при использовании ИИ достигает 89,7–95,4 %, специфичность – 87,8–98,6 %, что превосходит диагностические возможности стандартной цистоскопии в белом свете, чувствительность и специфичность которой составляют примерно 60 и 70 % соответственно. Несмотря на многообещающие результаты данных исследований, современная наука находится лишь на стадии разработки и оценки производительности различных методов ИИ, используемых для анализа цистоскопических изображений. На сегодняшний день рано говорить о внедрении и широком применении данных технологий в здравоохранении, так как отсутствуют проспективные клинические исследования оценки эффективности цистоскопической диагностики и трансуретральной резекции рака мочевого пузыря в сопровождении ИИ.
Заключение. Цистоскопия на основе ИИ – перспективное направление (согласно немногочисленным данным литературы) в вопросе повышения качества медицинской помощи при раке мочевого пузыря. Для усовершенствования диагностических возможностей ИИ и внедрения в клиническую практику полученных технологических данных необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цистоскопия, искусственный интеллект, глубокое обучение, диагностическая визуализация

Для цитирования: Садулаева Т.А., Эдильгиреева Л.А., Бимурзаева М.Б., Морозов А.О. Использование искусственного интеллекта в цистоскопической диагностике рака мочевого пузыря. Онкоурология 2023;19(2):146–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-148-152

Use of artificial intelligence in diagnostic cystoscopy of bladder cancer

T.A. Sadulaeva, L.A. Edil’gireeva, M.B. Bimurzaeva, A.O. Morozov

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

Contacts: Tanzila Adamovna Sadulaeva *tanzila.sadulaeva@mail.ru*

Background. At the current stage of science and technology development, artificial intelligence (AI) is being actively developed and gradually introduced into the healthcare system.
Aim. To perform a literature review to assess the diagnostic value of AI in the detection of bladder cancer at the cystoscopy stage.
Materials and methods. We carried out a bibliographic search of articles in Medline and Embase databases using the keywords “artificial intelligence”, “cystoscopy”, “TURBT”.

Results. Automated image processing based on AI can improve the accuracy of cancer diagnosis during cystoscopy. According to the studies presented in the review, the sensitivity of AI system for the detection of bladder cancer via cystoscopy can reach 89.7–95.4 %, while its specificity is 87.8–98.6 %, which exceeds the diagnostic capabilities of standard cystoscopy in white light, the sensitivity and specificity of which, according to recent investigations, are approximately 60 and 70 %, respectively. Despite the promising results of these studies, modern science is currently at the stage of developing and evaluating the performance of various AI methods used to analyze cystoscopy images. To date, it would be premature to introduce and widely use these technologies in healthcare, since there are no prospective clinical studies to assess the effectiveness of AI systems in diagnostic cystoscopy and transurethral resection of bladder cancer.

Conclusion. Few studies show that AI-based cystoscopy is a promising approach to improvement of the quality of medical care for bladder cancer. Further research is needed to improve the diagnostic capabilities of AI and introduce the obtained technological data into clinical practice.

Keywords: bladder cancer, cystoscopy, artificial intelligence, deep learning, diagnostic imaging

For citation: Sadulaeva T.A., Edil'gireeva L.A., Bimurzaeva M.B., Morozov A.O. Use of artificial intelligence in diagnostic cystoscopy of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):146–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-146-152

Введение

Четкая визуализация новообразований мочевого пузыря имеет решающее значение для ранней диагностики и успешной резекции опухоли. При стандартной цистоскопии в белом свете, по данным литературы, от 10 до 45 % опухолей мочевого пузыря остаются недиагностированными (в зависимости от подгруппы пациентов); чувствительность и специфичность составляют примерно 60 и 70 % соответственно, при этом хуже выявляются мелкие и плоские опухоли, в том числе карцинома *in situ* (точность диагностики зависит также от опыта и других субъективных особенностей врача) [1, 2]. Для решения этих проблем используют различные технологии, улучшающие визуализацию слизистой оболочки мочевого пузыря, среди которых наибольшее применение в клинической практике получили фотодинамическая диагностика (PDD) и узкоспектральная визуализация (NBI) [3, 4].

Одним из направлений улучшения визуализации рака при цистоскопии является автоматизированная обработка изображений с использованием искусственного интеллекта (ИИ) [5], что подразумевает создание компьютерных систем, способных имитировать мыслительные возможности и поведение человека при решении сложных задач. В медицине для анализа изображений распространение получила форма машинного обучения (один из методов ИИ), в основе которой лежит использование «искусственных нейронных сетей», имитирующих работу человеческого мозга в распознавании образов [6, 7]. Уже созданы алгоритмы ИИ, способные анализировать цистоскопические изображения для определения аномальных тканей. Однако методы пока остаются экспериментальными. Возможно, со временем они будут достаточно перспективными и помогут урологам в выявлении подозрительных участков, требующих проведения биопсии.

Цель работы – провести обзор имеющейся литературы для определения диагностической ценности ИИ при обнаружении рака мочевого пузыря во время выполнения цистоскопии и оценки перспектив применения данной технологии на практике.

Материалы и методы

Библиографический поиск статей проводили в базах данных Medline и Embase с использованием ключевых слов “artificial intelligence”, “cystoscopy”, “TURBT” (для анализа литературы по применению методов ИИ при цистоскопии). Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках, опубликованные за последние 10 лет, и оригинальные клинические исследования. Критерии исключения: обзоры литературы, абстракты, монографии, руководства, тезисы конференций, учебные пособия.

Результаты

Согласно данным представленных в настоящем обзоре 11 оригинальных исследований, цистоскопия с использованием технологий ИИ может улучшить выявление рака мочевого пузыря. В основном в статьях представлены такие диагностические показатели, как специфичность и чувствительность: чувствительность цистоскопии при использовании ИИ колеблется от 89,7 до 95,4 %, а специфичность – от 87,8 до 98,6 %. Следует отметить, что все исследования являются ретроспективными, не имеют групп сравнения и включают данные, полученные во время диагностической цистоскопии или трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря (TURBT), т. е. снимки, сделанные во время проведения процедуры. Только 2 исследования включают видеозаписи цистоскопии пациентов с последующей обработкой видеокадров. В 1 исследовании данные взяты из цистоскопического атласа. Исследования

в основном одноцентровые, за исключением работы с использованием данных из атласа. Лишь 2 статьи включают несколько лечебных учреждений, в которых были получены цистоскопические снимки пациентов. Что касается размера выборки, то большинство исследований проведено на основании цистоскопических изображений, полученных от 109 до 445 пациентов, но не во всех работах приводятся данные о числе пациентов. Таким образом, размер выборки сравнительно небольшой. Только 1 многоцентровое исследование включает снимки изображений от 10 729 пациентов.

При обработке статических изображений слизистой оболочки мочевого пузыря для решения проблемы недостающих данных используются различные методы генерации изображений.

Так, в работе O. Eminaga и соавт. разработана модель CNN (сверточные нейронные сети) для диагностической классификации цистоскопических изображений и показана ее высокая эффективность: модель точно идентифицирует уротелиальную карциному мочевого пузыря, различает виды цистита и карциному *in situ*. При этом в качестве обучающих данных использованы изображения из атласа. Несмотря на то что на их основе были сгенерированы новые изображения, авторы признают низкую репрезентативность полученных результатов [8].

В исследовании A. Ikeda и соавт. также показано повышение качества диагностики при использовании ИИ. Задействовано большое количество обучающих данных (1680 изображений), при анализе 422 цистоскопических изображений получены чувствительность 89,7 % и специфичность 94,0 %. Исследование демонстрирует низкую точность диагностики в отношении небольших участков опухолевых тканей мочевого пузыря (при занятии опухолями менее 10 % изображения), что может быть связано с недостаточным обучением системы ИИ, поскольку лишь 10 % обучающих изображений с опухолью содержат небольшие участки поражения [2].

Аналогичные диагностические характеристики получены в анализе E. Shkolyar и соавт., разработавших алгоритм глубокого обучения CystoNet на основе CNN. При анализе видеозаписей цистоскопии 95 пациентов отобрано ручным способом 2752 кадра в качестве обучающих данных для разработки алгоритма. В валидационном наборе данных система дает 90,9 % чувствительности и 98,6 % специфичности для каждого кадра. Обучающий набор данных отличается высокой репрезентативностью, поскольку включает одиночные или мультифокальные папиллярные опухоли разных размеров, степени дифференцировки и различной степени видимости. Несмотря на наличие только папиллярных опухолей в наборе обучающих данных, система идентифицирует все 3 случая карциномы *in situ*. Особенность этого исследования заключается в том, что разработка CystoNet проведена на основе кадров видеозаписей цистоскопии, что подразумевает возможность использования данной технологии в режиме реального времени при диагностике и TURBT [9].

Примечательно, что в исследовании Y. Du и соавт. модель нейронной сети на основе платформы EasyDL после установки приложения на телефон распознает снимки цистоскопии в режиме реального времени. Авторами сделаны снимки на телефон с 4 изображениями на компьютере (по 2 снимка опухоли и неизмененной слизистой оболочки мочевого пузыря), правильно распознанные приложением [10].

Для повышения эффективности обнаружения опухолей с помощью ИИ необходимо формирование большого набора обучающих данных, и эта проблема на сегодняшний день остается нерешенной в силу отсутствия единой базы цистоскопических изображений. По этой причине A. Ikeda и соавт. при разработке модели ИИ использовали трансферное обучение с помощью гастроскопических изображений для повышения точности обнаружения опухоли мочевого пузыря при цистоскопической визуализации. Тем самым авторам удалось достичь 95,4 % чувствительности и 97,6 % специфичности, подтвердив высокую диагностическую точность ИИ при пошаговом трансферном обучении по сравнению с двухэтапным трансфером и обучением с нуля. Также проведено сравнение диагностической точности ИИ и человека при анализе цистоскопических изображений. Полученные результаты показывают превосходство ИИ над опытными урологами по таким диагностическим характеристикам, как чувствительность и индекс Юдена (разница между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов). При этом необходимо отметить, что врачи ставят более точные диагнозы в случае занятия опухолью менее 10 % изображения. Таким образом, диагностическая точность ИИ эквивалентна таковой у опытных урологов [11]. К такому же выводу пришли R. Yang и соавт., в работе которых диагностическая точность CNN составила 83,36 %, а медицинских экспертов – 84,09 % [12].

Впечатляющие диагностические характеристики цистоскопии с использованием ИИ также продемонстрированы в Китае в мультицентровом исследовании, включившем в общей сложности 69 204 цистоскопических изображения от 10 729 пациентов из 6 клиник, что может свидетельствовать о хорошей репрезентативности. ИИ превзошел урологов в чувствительности при выявлении карциномы *in situ* и небольших опухолей, а также в способности отличать опухолевые ткани от воспалительных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря [13, 14]. Тем не менее воспалительные участки часто воспринимаются злокачественными из-за их сходства, поэтому требуются увеличение числа обучающих данных и введение в алгоритм дополнительных параметров для снижения количества ложноположительных результатов [15].

В небольшом многоцентровом исследовании N. Ali и соавт. также показана эффективность автоматизированной системы диагностики рака мочевого пузыря на основе 216 изображений флуоресцентной цистоскопии, полученных в 4 различных урологических отделениях. Все CNN классифицировали изображения злокачественных опухолей с чувствительностью не менее 91 % и специфичностью, превышающей 77 %. Лучшие показатели чувствительности и специфичности классификации – 95,77 и 87,84 % соответственно. При этом каждая модель CNN не менее чем на 15 % превосходила по средней чувствительности врачей-урологов. При оценке степени злокачественности и стадии рака по степени инвазии модели CNN также продемонстрировали хорошие результаты, превосходящие результаты урологов [16].

Существуют различные методы сегментации, применяемые для обработки и анализа изображений. В компьютерном зрении сегментация представляет собой разделение цифрового изображения на несколько частей с одинаковыми характеристиками.

I. Lorencin и соавт. использовали оператор Лапласа для выделения границ объектов на изображениях с последующим обучением многослойного персептрона (более упрощенный вариант искусственных нейронных сетей по сравнению с CNN). Используя набор данных из 1997 изображений рака мочевого пузыря и 986 изображений нормальной ткани, авторы получили площадь под кривой (AUC) 0,99 [17].

J. Mutaguchi и соавт. сравнили метод сегментации изображений U-Net и разработанный авторами Dilated U-Net, представляющий собой расширенную версию U-Net. Видеозаписи цистоскопии 120 пациентов, перенесших TURBT, были преобразованы в 1790 изображений опухоли мочевого пузыря. Авторы заявили об улучшении диагностических характеристик при использовании сети Dilated U-Net, демонстрирующей более высокую точность сегментации опухоли. Оба метода хуже справились с диагностикой плоских опухолей ввиду ограниченного количества таких изображений при обучении. Несмотря на достаточное количество ограничений, авторы пришли к выводу о повышении точности выявления опухоли во время цистоскопии при улучшении архитектуры ИИ, частично решив проблему нехватки обучающих данных [18].

Таким образом, несмотря на обнадеживающие диагностические показатели, для внедрения технологий ИИ в клиническую практику необходимы улучшение их производительности и последующая оценка эффективности с проведением проспективных исследований.

Обсуждение

Проведенный обзор литературы показывает возможность дифференцировать злокачественные опухоли от воспалительных изменений и нормальной картины слизистой оболочки мочевого пузыря, а также идентифицировать карциному *in situ* при использовании ИИ в анализе цитоскопических данных. Авторы демонстрируют показатели чувствительности и специфичности, как минимум не уступающие таковым у опытных урологов, а в одной из работ достигнута AUC 0,99 [17]. Тем не менее важно учитывать ограниченное количество статичных кадров цистоскопии при получении результатов, что требует аккуратной интерпретации достигнутых успехов.

Помимо диагностики рака мочевого пузыря ИИ находит применение в разных областях медицины, например в выявлении рака кожи [2, 19], легкого [2, 19], желудка [20, 21]. В литературе представлено 13 исследований по использованию методов ИИ в диагностике рака пищевода, из которых 11 исследований посвящены плоскоклеточному раку. Из них 9 исследований направлены на разработку моделей глубокого обучения для выявления злокачественных новообразований, 2 исследования посвящены разработке моделей, оценивающих глубину злокачественной инвазии.

В большинстве случаев для анализа использованы сверточные нейронные сети: JDPCA, VGG16 Net или GoogLeNet [22–32]. Значения чувствительности и специфичности при диагностике плоскоклеточного рака пищевода варьируют у разных авторов, но все модели при обнаружении и определении характера поражения демонстрируют такие же хорошие результаты, как у опытных эндоскопистов.

Ряд авторов отмечают, что при раке желудка ИИ может быть использован для раннего выявления новообразования, выбора тактики лечения и оценки прогноза [33–43].

При использовании ИИ серия исследований направлена на оценку состояния печени по данным магнитно-резонансной томографии, характеру когнитивных нарушений перед трансплантацией, обнаружению спектральных различий между образцами сыворотки крови у пациентов с наличием вируса гепатита В и без него, а также по прогнозированию гепатотоксичности на ранних стадиях разработки лекарств и развития фиброза печени при вирусе гепатита С [44–52].

D.P. Williams и соавт. разработали модель машинного обучения, основанную на байесовской сети при достижении точности, чувствительности и специфичности 86,0; 87,0 и 85,0 % соответственно [51]. В модели машинного обучения, основанной на методе опорных векторов и радиомики, L. He и соавт. использовали магнитно-резонансные и клинические данные для оценки жесткости печени (кПа) при достижении AUC 0,80 с точностью, чувствительностью и специфичностью 75,0; 63,6 и 82,4 % соответственно [47].

P. Ström и соавт. предполагают снижение нагрузки на патоморфологов при анализе образцов биопсии предстательной железы при использовании технологии ИИ.

Авторы оцифровали 6682 микропрепарата предстательной железы от 976 участников. Оценивались прогнозирование наличия злокачественной опухоли, ее размер и градация по шкале Глисона в независимом тестовом наборе, состоящем из 1631 биоптата. Дополнительно определено число баллов по шкале Глисона в 87 образцах, индивидуально оцененных 23 опытными урологами-патоморфологами Международного общества урологической патологии. Урологи-патоморфологи, принимавшие участие в исследовании, не имели сведений о клинических характеристиках пациентов. AUC составила 0,997 при оценке образцов биопсии и 0,999 при установлении числа пациентов, имевших или не имевших рак предстательной железы. Коэффициент корреляции при определении длины опухоли ИИ и патоморфологом составил 0,96 [53]. Таким образом, эффективность ИИ при выявлении и оценке злокачественности РПЖ в образцах игольчатой биопсии в исследовании P. Ström и соавт. сопоставима с результатами анализа международных экспертов при патологии предстательной железы [54].

Несмотря на многообещающие полученные данные и результаты применения ИИ, они требуют проведения целого ряда исследований, прежде чем будут интегрированы в качестве полноправных методов диагностики в клинической практике [55].

Следует отметить существенное расширение спектра применения ИИ в клинической гастроэнтерологии и гепатологии. В отдаленной перспективе прогнозируется уменьшение доли инвазивных диагностических вмешательств со смещением акцента в пользу неинвазивных методов обследования, менее травматичных и более совершенных, позволяющих выполнять исследование в режиме реального времени (например, при проведении колоноскопии иметь возможность не только обнаружить новообразование, но и установить характер процесса).

Создание универсального, большого, высококачественного, хорошо маркированного набора данных является необходимым условием для разработки алгоритмов для лучшего определения эпидемиологии и факторов риска развития различных заболеваний. Алгоритмы машинного обучения, основанные на этих наборах данных, также могут быть использованы для достижения других показателей качества, таких как повышение эффективности лечебного процесса или определение экономически эффективных путей медицинских вмешательств. Что касается анализа данных, традиционные аналитические модели (например, логистическая регрессия и системы оценки клинических результатов) могут быть заменены или дополнены алгоритмами машинного обучения для достижения большей производительности и точности.

Несмотря на многочисленные достижения медицины в области ИИ, в настоящее время существует ряд ограничений и препятствий, которые необходимо преодолеть в будущем, также остается открытым вопрос повышения точности диагностики рака при цистоскопии с использованием ИИ.

Все описанные работы еще достаточно далеки от реального использования в клинической практике. Во-первых, в них не представлены отдельные группы сравнения, что не позволяет сделать достоверный вывод о практических преимуществах ИИ. Во-вторых, в большинстве случаев в качестве обучающих данных используются статические изображения, а не цистоскопические видеозаписи (ввиду отсутствия достаточно большого набора обучающих данных и сложности обработки цистоскопических видеозаписей с последующим представлением фактической цистоскопической картины в системе ИИ).

Таким образом, полученные результаты имеют лишь ограниченное применение и не позволяют улучшить качество интраоперационной диагностики. Использование ИИ в режиме реального времени может потребовать больших вычислительных мощностей и оказаться труднореализуемым и экономически нецелесообразным, что, в свою очередь, может стать одним из существенных ограничений на этапе внедрения данных технологий в клиническую практику. При этом грамотно используемая помощь ИИ несомненно позволит снизить нагрузку на врачей или, по крайней мере, увеличить их производительность, позволяя им перейти от рутинных задач к более быстрому и точному принятию клинических решений.

Заключение

По результатам доступных на сегодняшний день исследований анализ цистоскопических изображений с использованием ИИ может способствовать повышению точности диагностики рака. Однако необходимы дальнейшие исследования в этой области для разработки более сложных алгоритмов, повышающих производительность данного метода.

Качество системы ИИ зависит от объема и качества данных, используемых для обучения. Несмотря на ограничения, потенциал цистоскопии на основе ИИ имеет большие перспективы для повышения эффективности медицинской помощи. Требуется проведение проспективных исследований для объективной оценки диагностических возможностей ИИ с последующим внедрением новых технологий в клиническую практику и использованием их в режиме реального времени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oude Elferink P., Witjes J.A. Blue-light cystoscopy in the evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer. Ther Adv Urol 2014;6(1):25–33. DOI: 10.1177/1756287213510590
2. Ikeda A., Nosato H., Kochi Y. et al. Support system of cystoscopic diagnosis for bladder cancer based on artificial intelligence. J Endourol 2020;34(3):352–8. DOI: 10.1089/end.2019.0509
3. Kriegmair M.C., Hein S., Schoeb D.S. et al. Erweiterte bildgebung in der urologischen endoskopie [Enhanced imaging in urological endoscopy]. Urologe A 2021;60(1):8–18. DOI: 10.1007/s00120-020-01400-9
4. Lerner S.P., Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. Cancer 2015;121(2):169–78. DOI: 10.1002/cncr.28905
5. Borhani S., Borhani R., Kajdacsy-Balla A. Artificial intelligence: a promising frontier in bladder cancer diagnosis and outcome prediction. Crit Rev Oncol Hematol 2022;171:103601. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103601
6. Kann B.H., Thompson R., Thomas C.R. Jr et al. Artificial intelligence in oncology: current applications and future directions. Oncology (Williston Park) 2019;33(2):46–53.
7. Brodie A., Dai N., Teoh J.Y. et al. Artificial intelligence in urological oncology: an update and future applications. Urol Oncol 2021;39(7):379–99. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.03.012
8. Eminaga O., Eminaga N., Semjonow A., Breil B. Diagnostic classification of cystoscopic images using deep convolutional neural networks. JCO Clin Cancer Inform 2018;2:1–8. DOI: 10.1200/CCI.17.00126
9. Shkolyar E., Jia X., Chang T.C. et al. Augmented bladder tumor detection using deep learning. Eur Urol 2019;76(6):714–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.032
10. Du Y., Yang R., Chen Z. et al. A deep learning network-assisted bladder tumour recognition under cystoscopy based on Caffe deep learning framework and EasyDL platform. Int J Med Robot 2021;17(1):1–8. DOI: 10.1002/rcs.2169
11. Ikeda A., Nosato H., Kochi Y. et al. Cystoscopic imaging for bladder cancer detection based on stepwise organic transfer learning with a pretrained convolutional neural network. J Endourol 2021;35(7):1030–5. DOI: 10.1089/end.2020.0919
12. Yang R., Du Y., Weng X. et al. Automatic recognition of bladder tumours using deep learning technology and its clinical application. Int J Med Robot 2021;17(2):e2194. DOI: 10.1002/rcs.2194
13. Wu S., Chen X., Pan J. et al. An artificial intelligence system for the detection of bladder cancer via cystoscopy: a multicenter diagnostic study. J Natl Cancer Inst 2022;114(2):220–7. DOI: 10.1093/jnci/djab179
14. Lenis A.T., Litwin M.S. Does artificial intelligence meaningfully enhance cystoscopy? J Natl Cancer Inst 2022;114(2):174–5. DOI: 10.1093/jnci/djab180
15. Gosnell M.E., Polikarpov D.M., Goldys E.M. et al. Computer-assisted cystoscopy diagnosis of bladder cancer. Urol Oncol 2018;36(1):8.e9–15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.08.026
16. Ali N., Bolenz C., Todenhöfer T. et al. Deep learning-based classification of blue light cystoscopy imaging during transurethral resection of bladder tumors. Sci Rep 2021;11(1):11629. DOI: 10.1038/s41598-021-91081-x
17. Lorencin I., Anđelić N, Španjol J., Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. Artif Intell Med 2020;102:101746. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101746
18. Mutaguchi J., Morooka K., Kobayashi S. et al. Artificial intelligence for segmentation of bladder tumor cystoscopic images performed by U-Net with dilated convolution. J Endourol 2022;36(6):827–34. DOI: 10.1089/end.2021.0483
19. Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017;542(7639):115–8. DOI: 10.1038/nature21056
20. Kang G., Liu K., Hou B., Zhang N. 3D multi-view convolutional neural networks for lung nodule classification. PLoS One 2017;12(11):e0188290. DOI: 10.1371/journal.pone.0188290
21. Hirasawa T., Aoyama K., Tanimoto T. et al. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. Gastric Cancer 2018;21(4):653–60. DOI: 10.1007/s10120-018-0793-2
22. Kröner P.T., Engels M.M., Glicksberg B.S. et al. Artificial intelligence in gastroenterology: a state-of-the-art review. World J Gastroenterol 2021;27(40):6794–824. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6794
23. Hashimoto R., Requa J., Dao T. et al. Artificial intelligence using convolutional neural networks for real-time detection of early esophageal neoplasia in Barrett's esophagus (with video). Gastrointest Endosc 2020;91(6):1264–71.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.049
24. Van der Sommen F., Zinger S., Curvers W.L. et al. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. Endoscopy 2016;48(7):617–24. DOI: 10.1055/s-0042-105284
25. De Groof A.J., Struyvenberg M.R., van der Putten J. et al. Deep-learning system detects neoplasia in patients with Barrett's esophagus with higher accuracy than endoscopists in a multistep training and validation study with benchmarking. Gastroenterology 2020;158(4):915–29.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.030
26. De Groof J., van der Sommen F., van der Putten J. et al. The Argos project: the development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light endoscopy. United European Gastroenterol J 2019;7(4):538–47. DOI: 10.1177/2050640619837443
27. Ebigbo A., Mendel R., Probst A. et al. Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. Gut 2020;69(4):615–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319460
28. Riaz F., Ribeiro M.D., Pimentel-Nunes P., Coimbra M.T. Integral scale histogram local binary patterns for classification of narrow-band gastroenterology images. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2013;2013:3714–7. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610350
29. Swager A.F., van der Sommen F., Klomp S.R. et al. Computer-aided detection of early Barrett's neoplasia using volumetric laser endomicroscopy. Gastrointest Endosc 2017;86(5):839–46. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.011
30. Trindade A.J., McKinley M.J., Fan C. et al. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus using volumetric laser endomicroscopy with artificial intelligence image enhancement. Gastroenterology 2019;157(2):303–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.048
31. Korhani Kangi A., Bahrampour A. Predicting the survival of gastric cancer patients using artificial and bayesian neural networks. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19(2):487–90. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.487
32. Parasa S., Wallace M., Bagci U. et al. Proceedings from the First Global Artificial Intelligence in Gastroenterology and Endoscopy Summit. Gastrointest Endosc 2020;92(4):938–45.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.044
33. Cai S.L., Li B., Tan W.M. et al. Using a deep learning system in endoscopy for screening of early esophageal squamous cell carcinoma (with video). Gastrointest Endosc 2019;90(5):745–53.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.044
34. Fukuda H., Ishihara R., Kato Y. et al. Comparison of performances of artificial intelligence *versus* expert endoscopists for real-time assisted diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma (with video). Gastrointest Endosc 2020;92(4):848–55. DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.043
35. Guo L., Xiao X., Wu C. et al. Real-time automated diagnosis of precancerous lesions and early esophageal squamous cell carcinoma using a deep learning model (with videos). Gastrointest Endosc 2020;91(1):41–51. DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.018

36. Horie Y., Yoshio T., Aoyama K. et al. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. Gastrointest Endosc 2019;89(1):25–32. DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.037
37. Kumagai Y., Takubo K., Kawada K. et al. Diagnosis using deep-learning artificial intelligence based on the endocytoscopic observation of the esophagus. Esophagus 2019;16(2):180–7. DOI: 10.1007/s10388-018-0651-7
38. Li B., Cai S.L., Tan W.M. et al. Comparative study on artificial intelligence systems for detecting early esophageal squamous cell carcinoma between narrow-band and white-light imaging. World J Gastroenterol 2021;27(3):281–93. DOI: 10.3748/wjg.v27.i3.281
39. Ohmori M., Ishihara R., Aoyama K. et al. Endoscopic detection and differentiation of esophageal lesions using a deep neural network. Gastrointest Endosc 2020;91(2):301–9.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2019.09.034
40. Tan M.C., Bhushan S., Quang T. et al. Automated software-assisted diagnosis of esophageal squamous cell neoplasia using high-resolution microendoscopy. Gastrointest Endosc 2021;93(4):831–8.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.07.007
41. Zhao Y.Y., Xue D.X., Wang Y.L. et al. Computer-assisted diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma using narrow-band imaging magnifying endoscopy. Endoscopy 2019;51(4):333–41. DOI: 10.1055/a-0756-8754
42. Liu G., Hua J., Wu Z. et al. Automatic classification of esophageal lesions in endoscopic images using a convolutional neural network. Ann Transl Med 2020;8(7):486. DOI: 10.21037/atm.2020.03.24
43. Liu D.Y., Gan T., Rao N.N. et al. Identification of lesion images from gastrointestinal endoscope based on feature extraction of combinational methods with and without learning process. Med Image Anal 2016;32:281–94. DOI: 10.1016/j.media.2016.04.007
44. Ai H., Chen W., Zhang L. et al. Predicting drug-induced liver injury using ensemble learning methods and molecular fingerprints. Toxicol Sci 2018;165(1):100–7. DOI: 10.1093/toxsci/kfy121
45. Banerjee I., Choi H.H., Desser T., Rubin D.L. A scalable machine learning approach for inferring probabilistic US-LI-RADS categorization. AMIA Annu Symp Proc 2018;2018:215–24.
46. Dickerson L.K., Rouhizadeh M., Korotkaya Y. et al. Language impairment in adults with end-stage liver disease: application of natural language processing towards patient-generated health records. NPJ Digit Med 2019;2:106. DOI: 10.1038/s41746-019-0179-9
47. He L., Li H., Dudley J.A. et al. Machine learning prediction of liver stiffness using clinical and T2-weighted MRI radiomic data. AJR Am J Roentgenol 2019;213(3):592–601. DOI: 10.2214/AJR.19.21082
48. Khan S., Ullah R., Khan A. et al. Analysis of hepatitis B virus infection in blood sera using Raman spectroscopy and machine learning. Photodiagnosis Photodyn Ther 2018;23:89–93. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.05.010
49. Li X., Chen H., Qi X. et al. H-DenseUNet: hybrid densely connected UNet for liver and tumor segmentation from CT volumes. IEEE Trans Med Imaging 2018;37(12):2663–74. DOI: 10.1109/TMI.2018.2845918
50. Mueller-Breckenridge A.J., Garcia-Alcalde F., Wildum S. et al. Machine-learning based patient classification using Hepatitis B virus full-length genome quasispecies from Asian and European cohorts. Sci Rep 2019;9(1):18892. DOI: 10.1038/s41598-019-55445-8
51. Williams D.P., Lazic S.E., Foster A.J. et al. Predicting drug-induced liver injury with bayesian machine learning. Chem Res Toxicol 2020;33(1):239–48. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00264
52. Shousha H.I., Awad A.H., Omran D.A. et al. Data mining and machine learning algorithms using IL28B genotype and biochemical markers best predicted advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. Jpn J Infect Dis 2018;71(1):51–7. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.089
53. Ström P., Kartasalo K., Olsson H. et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. Lancet Oncol 2020;21(2):222–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30738-7
54. Попов Г.В., Чуб А.А., Лернер Ю.В. и др. Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы. Архив патологии 2021;83(2):38–45.
Popov G.V., Chub A.A., Lerner Yu.V. et al. Artificial intelligence in the diagnosis of prostate cancer. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2021;83(2):38–45. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20218302138
55. Jin P., Ji X., Kang W. et al. Artificial intelligence in gastric cancer: a systematic review. J Cancer Res Clin Oncol 2020;146(9):2339–50. DOI: 10.1007/s00432-020-03304-9

Вклад авторов
Т.А. Садулаева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Л.А. Эдильгиреева: получение данных для анализа, разработка дизайна статьи;
М.Б. Бимурзаева: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
А.О. Морозов: разработка дизайна статьи, редактирование и одобрение текста рукописи.
Authors' contributions
T.A. Sadulaeva: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
L.A. Edil'gireeva: obtaining data for analysis, developing the article design;
M.B. Bimurzaeva: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
A.O. Morozov: developing the article design, editing and approval of the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors
Т.А. Садулаева / T.A. Sadulaeva: https://orcid.org/0000-0001-5933-8346
Л.А. Эдильгиреева / L.A. Edil'gireeva: https://orcid.org/0000-0001-6067-8962
М.Б. Бимурзаева / M.B. Bimurzaeva: https://orcid.org/0000-0002-3065-0755
А.О. Морозов / A.O. Morozov: https://orcid.org/0000-0001-6694-837X

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: 22.01.2023. **Принята к публикации:** 14.04.2023.
Article submitted: 22.01.2023. **Accepted for publication:** 14.04.2023.