

№1 ОНКОУРОЛОГИЯ CANCER UROLOGY

2026

Том 22 / Vol. 22

Новая методика лучевой терапии
у больных раком предстательной железы
с эскалацией дозы на доминантный очаг

Сурвинин как фактор прогноза у больных
немышечно-инвазивным раком мочевого
пузыря

Возможности применения искусственного
интеллекта для диагностики рака
предстательной железы

XXI КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Москва, 1–2 октября 2026 г.

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



www.roou.ru

<https://oncourology.abvpress.ru>

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему oncourology.abvpress.ru/oncur/index
Редактор Н.В. Жукова
Координатор Д.В. Перепечин
Корректор А.Д. Жукова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения info@abvpress.ru
Руководитель отдела продаж Н.В. Мальшева, +7 (916) 123-26-31, n.malysheva@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. 2026.
Том 22. № 1. 1–174
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
<https://oncourology.abvpress.ru>

1 **ТОМ 22**
'26

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шевчук Ирина Мусаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отдела Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва, Россия)

КООРДИНАТОР

Перепечин Дмитрий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, советник Российской академии естественных наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Братчиков Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач высшей квалификационной категории по урологии; академик РАЕН; член Европейской ассоциации урологов; член бюро секции урологии (№ 20) Ученого совета Министерства здравоохранения РФ и РАМН; член Президиума Российского общества урологов; член правления Российского общества онкоурологов; член Ученого совета Российского бальнеологического общества; председатель Курского отделения Российского общества урологов (Курск, Россия)

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 «Московский многопрофильный научно-клинический центр 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, заведующий онкоурологическим отделением № 80 ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Поляндин 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

Браззи 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 Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

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

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

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

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

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



<https://oncourology.abvpress.ru>

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

1
VOL. 22
'26

Founder:
PH "ABV-Press"

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

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +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>
Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor D.V. Perepechin
Proofreader A.D. Zhukova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

Project Manager N.V. Malysheva,
+7 (916) 123-26-31,
n.malysheva@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ФЦ 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. 2026.
Vol. 22. No 1. 1–174
© Design, layout PH "ABV-Press", 2026

Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed in the printing house
Printed at the Mediicolor LLC. 19,
Signalny Proezd, Moscow, 127273.

4000 copies. Free distribution.

<https://oncourology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Alekseev, Boris Ya., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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

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

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

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

Matveev, Vsevolod B., Academician 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, Ministry of Health of Russia (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

Shevchuk, Irina M., MD, PhD, Leading Researcher of the Oncology Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor of the Department of Oncology of Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (Moscow, Russian Federation)

COORDINATING EDITOR

Perepechin, Dmitriy V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Oncourology, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Advisor to the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Bratchikov, Oleg I., MD, PhD, Professor, Head of the Urology Department of the Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; chief/freelance specialist—urologist of the Kursk Oblast Health Committee; Doctor of the highest qualification category in urology; Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; Member of the European Association of Urology; Member of the Bureau of the Urology Section (No. 20) of the Scientific Council of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Academy of Medical Sciences; Member of the Presidium of the Russian Society of Urology; Member of the Board of the Russian Association of Oncological Urology; Member of the Academic Council of the Russian Balneological Society; Chairman of the Kursk Branch of the Russian Society of Urology (Kursk, Russia)

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 Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

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

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

Govorov, Aleksander V., MD, PhD, Professor, Head of the Urologic Oncology Department No. 80, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figurin, Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of 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	14
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак предстательной железы

<i>Г.А. Монастырный, А.О. Васильев, А.В. Говоров, Ф.А. Медведев, Д.Ю. Пушкарь</i> Использование флуоресцентной визуализации с помощью индоцианина зеленого (ICG) для выявления сторожевых лимфатических узлов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии	15
<i>И.А. Абоян, С.М. Пакус, А.С. Поляков, В.А. Редькин, К.И. Бадьян, К.А. Ширанов, Д.И. Пакус</i> Применение искусственного интеллекта у пациентов с МРТ-невидимым раком предстательной железы	21
<i>А.А. Куфелкина, П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, М.В. Черных, А.В. Михайлова, О.В. Козлов, Т.А. Крылова, Г.С. Батырова, С.Н. Бердников</i> Метод лучевой терапии с эскалацией дозы на доминантный очаг в предстательной железе: результаты исследования II фазы	29

Рак почки

<i>Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий</i> Результаты системной терапии и оценка прогностических факторов больных с поздним прогрессированием почечно-клеточного рака	38
---	----

Рак мочевого пузыря

<i>Д.В. Черняев, Н.С. Панамарев, Е.В. Слепов, Л.А. Франк, Р.А. Зуков</i> Белок сурвивин как предиктор течения заболевания при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	46
<i>О.С. Цирульников, М.Ю. Мостовой, М.М. Григорян</i> Возможности иммунотерапии уротелиального рака в расширенной популяции пациентов: от клинических исследований к практическому применению	52

Рак яичка

<i>Э.М. Мамижеев, Д.И. Румянцев, Р.А. Меликов, З.А. Тамбиева, А.К. Носов, А.Г. Караханова, Н.Ф. Кротов, Р.В. Орлова</i> Варианты анатомии сосудистого русла почек у пациентов с герминогенными опухолями забрюшинной локализации	60
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>В.В. Протошак, Е.Г. Карпущенко, А.С. Перемышленко, А.С. Измуханов, Д.А. Галюк</i> Онкоцитарная опухоль почки низкой степени злокачественности: клинический случай	71
<i>С.А. Арькова, П.В. Голубев, Е.С. Кузьмина, Я.И. Сурахина, Ж.И. Банова, В.М. Кузьмин, А.А. Громов</i> Клинический случай лечения пациента с герминогенной опухолью в условиях реанимационного отделения	76
<i>А.А. Киричек, Е.А. Братанова, Д.М. Ягудеев</i> Кабозантиниб во 2-й линии терапии после прогрессирования на фоне лечения сунитинибом: 4-летний устойчивый ответ у пациента с мультифокальными висцеральными метастазами почечно-клеточного рака (клиническое наблюдение)	82

ОБЗОРЫ

<i>Р.В. Новиков, О.И. Пономарева, Е.С. Круглова, А.С. Катунин, В.В. Протошак, С.Н. Новиков</i> Тетрафетивная лучевая терапия рака предстательной железы	92
--	----

<i>В.А. Воробьев, А.А. Измайлов, А.Р. Фарганов, К.М. Су-Янз, А.И. Сырова, А.И. Сырова</i> Выживаемость при первичном раке уретры: систематический обзор и метаанализ	104
<i>С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, Т.А. Лелявина, П.В. Вязовцев, К.Е. Чернов, Е.А. Малышев, А.Х. Беитов</i> Трехмерная реконструкция и моделирование данных компьютерной томографии в предоперационном планировании хирургического лечения рака почки: обзор литературы	120
<i>Р.Н. Мустафин</i> Влияние пищевых продуктов на развитие рака предстательной железы	128
<i>Danang Prasetyaning Amukti, Nurul Kusumawardani, Daru Estiningsih, Emelda, Moch Saiful Bachri, Ria Indah Pratami</i> Trends and hotspots in genetic and therapeutic research on kidney renal clear cell carcinoma: a comprehensive bibliometric study	137
<i>Н.А. Авксентьев, Ю.В. Макарова, Р.А. Зуков, И.А. Андреяшкина, С.В. Аверьянова</i> Моделирование влияния применения препарата авелумаб у пациентов с неоперабельной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой мочевого пузыря на снижение смертности от злокачественных новообразований в России	149
<i>С.М. Жучкова, Д.А. Сычев, Б.Я. Алексеев, Г.А. Громова, А.Ю.М.З. Абдельгафур Омар</i> Клинически значимые риски развития межлекарственных взаимодействий у пациентов с прогрессирующими формами рака предстательной железы на фоне терапии ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения: междисциплинарный анализ проблемы	165

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	14
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Prostate cancer

<i>G.A. Monastyrnyy, A.O. Vasilyev, A.V. Govorov, F.A. Medvedev, D.Yu. Pushkar</i> The use of fluorescence imaging with indocyanine green (ICG) for sentinel lymph node detection during robot-assisted radical prostatectomy	15
<i>I.A. Aboyan, S.M. Pakus, A.S. Polyakov, V.A. Redkin, K.I. Badyan, K.A. Shiranov, D.I. Pakus</i> Application of artificial intelligence in patients with MRI-invisible prostate cancer.	21
<i>A.A. Kufelkina, P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, M.V. Chernykh, A.V. Mikhaylova, O.V. Kozlov, T.A. Krylova, G.S. Batyrova, S.N. Berdnikov</i> Dose-escalated radiotherapy of the dominant intraprostatic lesion: results of phase II trial	29

Renal cancer

<i>D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostritskiy</i> Results of systemic therapy and evaluation of prognostic factors in patients with late progression of renal cell carcinoma	38
---	----

Urinary bladder cancer

<i>D.V. Chernyaev, N.S. Panamarev, E.V. Slepov, L.A. Frank, R.A. Zukov</i> Survivin protein as a predictor of disease course in non-muscle invasive bladder cancer	46
<i>O.S. Tsiurulnikova, M.Yu. Mostovoy, M.M. Grigoryan</i> Immunotherapy for urothelial carcinoma in an expanded patient population: bridging the gap between clinical trials and real-world practice	52

Testicular cancer

<i>E.M. Mamizhev, D.I. Rumyantseva, R.A. Melikov, Z.A. Tambiyeva, A.K. Nosov, A.G. Karakhanova, N.F. Krotov, R.V. Orlova</i> Variants of the anatomy of the renal vascular bed in patients with retroperitoneal germ cell tumors.	60
---	----

CLINICAL NOTES

<i>V.V. Protoshchak, E.G. Karpushchenko, A.S. Peremyshlenko, A.S. Izumukhanov, D.A. Galiuk</i> Low-grade oncocytic renal tumor: a clinical case	71
<i>S.A. Arkova, P.V. Golubev, E.S. Kuzmina, Ya.I. Suryakhina, Zh.I. Banova, V.M. Kuzmin, A.A. Gromov</i> Clinical case of treatment of a patient with germ cell tumor in the intensive care unit	76
<i>A.A. Kirichuk, E.A. Bratanova, D.M. Yagudaev</i> Cabozantinib in 2 nd line of therapy after first-line sunitinib failure: a 4-year durable response in a patient with multifocal visceral renal cell carcinoma metastases (clinical observation)	82

REVIEWS

<i>R.V. Novikov, O.I. Ponomareva, E.S. Kruglova, A.S. Katunin, V.V. Protoshchak, S.N. Novikov</i> Tetrafecta radiation therapy for prostate cancer	92
<i>V.A. Vorobev, A.A. Izmailov, A.R. Farganov, K.M. Su-Yanz, A.I. Syrova, A.I. Syrova</i> Survival rates in primary urethral cancer: systematic review and meta-analysis	104

*S.V. Popov, R.G. Guseynov, K.V. Sivak, T. A. Lelyavina, P.V. Vyazovtsev, K.E. Chernov,
E.A. Malyshev, A.Kh. Beshtoev*

**Three-dimensional reconstruction and CT-based modeling in preoperative planning of surgical treatment
for kidney cancer: a literature review. 120**

R.N. Mustafin

Effect of foods on prostate cancer development. 128

*Danang Prasetyaning Amukti, Nurul Kusumawardani, Daru Estiningsih, Emelda,
Moch Saiful Bachri, Ria Indah Pratami*

**Trends and hotspots in genetic and therapeutic research on kidney renal clear cell carcinoma:
a comprehensive bibliometric study 137**

N.A. Avksentyev, Yu.V. Makarova, R.A. Zukov, I.A. Andreyashkina, S.V. Averyanova

**Modeling the impact of avelumab use in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial
bladder carcinoma on cancer mortality reduction in Russia. 149**

S.M. Zhuchkova, D.A. Sychev, B. Ya. Alekseev, G.A. Gromova, A. Yu. M.Z. Abdelgafur Omar

**Clinically relevant drug–drug interaction risks in patients with advanced prostate cancer treated
with second-generation androgen receptor inhibitors: an interdisciplinary perspective 165**

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 2026 г. в пул внешних рецензентов журнала входили более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), академику РАН профессору В.Б. Матвееву, член-корреспонденту РАН профессору Б.Я. Алексею, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору К.М. Нюшко, профессору Е.В. Шпотю, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. А.И. Громову, к.м.н. А.Б. Гольбиц, к.м.н. Н.Г. Кешисеву, к.м.н. Л.В. Москвиной, к.м.н. Д.В. Перепечину, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 1-го выпуска журнала за 2026 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 2026, the journal's pool of external reviewers consisted of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; the Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor B.Ya. Alekseev; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor K.M. Nuyshko; Professor E.V. Shpot; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; A.I. Gromov, DMSc; A.B. Golbits, PhD; N.G. Keshishev, PhD; L.V. Moskvina, PhD; D.V. Perepechin, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 1st volume of the journal in 2026.

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

Использование флуоресцентной визуализации с помощью индоцианина зеленого (ICG) для выявления сторожевых лимфатических узлов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии

Г.А. Монастырный^{1,2}, А.О. Васильев¹⁻³, А.В. Говоров^{1,2}, Ф.А. Медведев², Д.Ю. Пушкарь^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²кафедра урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Генрих Аркадьевич Монастырный genrix1000@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием среди мужчин и занимает 2-е место по смертности от злокачественных опухолей. По данным исследований, метастазы в лимфатических узлах выявляются примерно у 15 % пациентов после радикальной простатэктомии, дополненной расширенной тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов следует выполнять расширенную ТЛАЭ при раке предстательной железы высокого риска, а также у пациентов с промежуточным риском, если номограммы прогнозируют значительную вероятность поражения лимфатических узлов.

В современной хирургии ведется активный поиск высокоточных методов интраоперационной визуализации, позволяющих повысить эффективность хирургических вмешательств. Одним из таких инновационных методов стала флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном спектре, использующая свойства флуорофоров – веществ, излучающих свет при воздействии лазера. Например, индоцианин зеленый (indocyanine green, ICG) применяется в качестве контрастного агента для флуоресцентного контроля во время операций, что улучшает идентификацию тканевых структур и способствует более точному выполнению хирургических манипуляций.

Цель исследования – оценить возможность применения флуоресцентной диагностики с помощью ICG при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии с ТЛАЭ.

Материалы и методы. В клинике урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе Городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ в период с 2022 по 2023 г. проанализированы данные 12 пациентов с раком предстательной железы. В исследование включали пациентов с локализованным раком предстательной железы, имеющих по данным гистологического заключения аденокарциному предстательной железы со степенью дифференцировки по шкале Глисона от 7 (3 + 4), с предварительной оценкой риска лимфогенного метастазирования по номограмме А. Бриганти и соавт. (2012) выше 5 %. В качестве оперативного лечения выполнены робот-ассистированная радикальная простатэктомия, ТЛАЭ. Во время операции после выделения предстательной железы проведено интрапростатическое введение раствора ICG, после чего в режиме FireFly™ на роботической системе Da Vinci Xi™ наблюдали за флуоресценцией лимфатических узлов.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю ($n = 6$) вошли пациенты, имеющие по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза подозрение на наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах, во 2-ю ($n = 6$) – пациенты, у которых изменения отсутствовали. При послеоперационном исследовании среди 6 пациентов 1-й группы у 5 обнаружены метастазы в лимфатических узлах, у 1 метастатический рост был только в единичном сигнальном лимфатическом узле, который был визуализирован с помощью раствора ICG. У пациентов 2-й группы метастазов не обнаружено. Среднее время флуоресценции тазовых лимфатических узлов составило около 17 мин. Сигнальные лимфатические узлы выявлены у 6 из 12 пациентов, при экстренном гистологическом исследовании интраоперационно в них обнаружено метастатическое поражение.

Заключение. Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики с помощью ICG – безопасный и легко осуществимый метод для улучшения хирургического прогноза при лечении рака предстательной железы.

ICG значительно улучшает идентификацию ключевых анатомических ориентиров и патологических структур. Биопсия сигнального лимфатического узла может снизить количество осложнений, вызванных расширенной ТЛАЭ, и улучшить стадирование путем целенаправленного удаления метастатических лимфатических узлов за пределами стандартного шаблона расширенной лимфаденэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, индоцианин зеленый, флуоресценция, тазовая лимфаденэктомия, робот-ассистированная простатэктомия

Для цитирования: Монастырный Г.А., Васильев А.О., Говоров А.В. и др. Использование флуоресцентной визуализации с помощью индоцианина зеленого (ICG) для выявления сторожевых лимфатических узлов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Онкоурология 2026;22(1):15–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-15-20>

The use of fluorescence imaging with indocyanine green (ICG) for sentinel lymph node detection during robot-assisted radical prostatectomy

G.A. Monastyrnyy^{1,2}, A.O. Vasilyev^{1–3}, A.V. Govorov^{1,2}, F.A. Medvedev², D.Yu. Pushkar^{1,2}

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Urology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Contacts: Genrikh Arkadyevich Monastyrnyy genrix1000@gmail.com

Background. Prostate cancer is the most common malignant neoplasm among men and the second leading cause of cancer-related mortality. According to studies, lymph node metastases are detected in approximately 15 % of patients after radical prostatectomy combined with extended pelvic lymph node dissection. In line with the European Association of Urology guidelines, extended pelvic lymph node dissection should be performed in high-risk prostate cancer cases and in intermediate-risk patients where validated nomograms predict a significant likelihood of lymph node involvement.

Modern surgical practice emphasizes the development of high-precision intraoperative imaging techniques to enhance the efficacy of interventions. One such innovative method is near-infrared fluorescence imaging, which utilizes fluorophores – substances that emit light upon laser excitation. For example, indocyanine green (ICG) is used as a contrast agent for fluorescence-guided surgery, improving tissue structure identification and surgical precision.

Aim. To evaluate the feasibility of fluorescence diagnostics using ICG during robot-assisted radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection.

Materials and methods. At the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry's Urology Clinic (based at the S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department), 12 patients diagnosed with prostate cancer were analyzed between 2022 and 2023. Inclusion criteria were localized prostate cancer with histologically confirmed adenocarcinoma (Gleason score ≥ 7 (3 + 4)) and preoperative risk of lymph node metastasis exceeding 5 % as per the A. Briganti et al. (2012) nomogram. All patients underwent robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. During surgery, intraprostatic injection of ICG solution was performed after prostate isolation, followed by fluorescence imaging of lymph nodes using the FireFly™ mode on the DaVinci Xi™ robotic system.

Results. Patients were divided into two groups: Group 1 ($n = 6$) included patients with MRI-suspected pelvic lymph node metastases, and Group 2 ($n = 6$) had no imaging abnormalities. Postoperative histology revealed lymph node metastases in 5/6 patients in Group 1. In one patient from Group 1, metastatic involvement was confined to a single sentinel lymph node, which was visualized using ICG. No metastases were detected in Group 2. The mean fluorescence visualization time for pelvic lymph nodes was 17 minutes. Sentinel lymph nodes were identified in 6/12 patients, with intraoperative frozen section analysis confirming metastatic spread into these nodes.

Conclusion. Intraoperative fluorescence diagnostics with ICG is a safe and practical method to improve surgical outcomes in prostate cancer treatment. ICG enhances the identification of key anatomical landmarks and pathological structures. Sentinel lymph node biopsy may reduce complications associated with extended pelvic lymph node dissection and improve staging by enabling targeted removal of metastatic lymph nodes beyond the standard pelvic lymph node dissection template.

Keywords: prostate cancer, indocyanine green, fluorescence, pelvic lymph node dissection, robot-assisted prostatectomy

без превышения дозных нагрузок на критические органы, что потенциально может отразиться на улучшении эффективности гормонолучевого лечения.

Другим вариантом эскалации радиотерапевтической дозы является эскалация дозы на опухолевый очаг (доминантный очаг) ПЖ. Отличием данного подхода от ЛТ с включением в объем облучения исключительно области ПЖ является прицельное лучевое воздействие с интенсификацией СД на опухоль в целях снижения риска возникновения локального рецидива на месте опухоли. Однако применение ЛТ с эскалацией дозы на доминантный очаг в ПЖ может быть сопряжено с рисками увеличения токсичности со стороны мочеполовой и гастроинтестинальной систем.

Режим гипофракционирования выступает приоритетным вариантом радиотерапевтического лечения РПЖ благодаря сокращению сроков проведения ЛТ, экономической эффективности, а также терапевтическим преимуществам. Так, РПЖ обладает чувствительностью как к разовой дозе (РД), так и к суммарной радиотерапевтической дозе [3]. Соотношение α/β связано с влиянием величины дозы за фракцию на состояние здоровых и патологических тканей. Для ПЖ значение α/β варьируется в диапазоне 1,5–3 Гр [4]. Данное значение ниже или равно значению α/β критических структур: α/β мочевого пузыря – 5 Гр, прямой кишки – 3 Гр. Однако в настоящее время оптимальным значением α/β РПЖ принято считать значение 2,7 Гр [5]. Такое низкое соотношение при применении режима гипофракционирования находит свое отражение в сохранении эффективности ЛТ и отсутствии повышения частоты возникновения лучевых реакций относительно стандартного режима фракционирования.

Таким образом, реализация новых методик радиотерапевтического лечения, направленных на его интенсификацию, в том числе с эскалацией дозы на опухоль, с соблюдением гарантии качества лечения и планирования представляется актуальной задачей.

Цель исследования – повышение эффективности гормонолучевого лечения больных РПЖ умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования с применением оригинальной методики ЛТ.

Задачи настоящего исследования – определение безопасности оригинальной методики в виде оценки острых и поздних лучевых реакций, определение оптимальных клинических показателей в разрезе дозиметрического планирования, а также оценка первоначальных онкологических результатов в рамках проведения оригинальной методики ЛТ с эскалацией дозы на опухоль ПЖ.

Материалы и методы

В настоящем проспективном клиническом исследовании I–II фаз была разработана оригинальная ме-

тодика комбинированного гормонолучевого лечения больных групп умеренного неблагоприятного, высокого, очень высокого риска прогрессирования РПЖ. В рамках методики проводилась гипофракционная ЛТ по принципу симультантного интегрированного буста с применением технологии IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)/VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) под ежедневным контролем визуализации мишеней IGRT (Image Guide Radiation Therapy). Данный способ заключался в радиотерапевтическом воздействии на регионарные лимфатические узлы таза и ПЖ одновременными объемами с РД 2,2 Гр ежедневно 5 раз в неделю в течение 20 фракций до СД 44 Гр на 1-м этапе лечения и дополнительном лучевом воздействии на область ПЖ и семенных пузырьков с РД 2,7 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СД 27 Гр с эскалацией дозы на опухоль ПЖ с РД 3,4/3,9/4,3 Гр до СД 90/100,6/109,9 и Гр ежедневно 5 раз в неделю в течение 10 фракций на 2-м этапе [6]. Эквивалентная доза на ПЖ (EQD_{2,5}) составила 76,9 и Гр, на область регионарных лимфатических узлов таза – 45,9 и Гр, на область опухолевого очага – 90/100,6/109,9 и Гр.

Критерии включения больных в исследование: уровень общего простатического специфического антигена ≥ 10 нг/мл; степень дифференцировки по шкале Глисона ≥ 7 –10 баллов (группа градации 2–5); наличие визуализируемого при магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (ОМТ) с контрастным усилением (КУ) опухолевого очага; клиническая стадия T2b–T3b; отсутствие ранее проведенного лечения (трансуретральная резекция, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, криоабляция); cN0; cM0.

Всем больным до начала курса ЛТ была назначена гормонотерапия агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в течение 3–6 мес с последующим проведением гормонолучевого лечения и курсом адъювантной гормонотерапии сроком от 6 мес до 3 лет в зависимости от группы риска.

Оценку острых и поздних лучевых реакций у всех больных проводили с помощью анкет согласно шкалам RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

До начала планирования ЛТ в рамках диагностических методов исследований всем больным проводили МРТ ОМТ с КУ, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости, органов грудной клетки с КУ, остеосцинтиграфию костей скелета и в некоторых случаях позитронно-эмиссионную томографию с простатическим специфическим мембранным антигеном в целях определения распространенности заболевания. Ключевым методом исследования для оценки состояния ПЖ, визуализации мочевого пузыря, прямой кишки, а также для диагно-

стического поиска опухолевого очага являлась МРТ ОМТ с КУ с использованием режимов T1-, T2-взвешенных изображений с применением диффузионно-взвешенных изображений с последующим построением карт ADC (Apparent Diffusion Coefficient). Были описаны следующие параметры: объем, размер, структура ПЖ; размер, расположение и степень распространения опухолевого очага; уровень накопления контрастного вещества в опухоли; оценка лимфатических узлов, мочевого пузыря, прямой кишки и других органов и структур малого таза. Сроки выполняемой МРТ ОМТ с КУ не превышали 1–1,5 мес от момента проведения исследования до начала ЛТ.

Топометрическая подготовка включала выполнение МСКТ-топометрии и МРТ-топометрии с КУ. Предлучевую подготовку проводили через 7 дней после установки тканеэквивалентного гидрогелевого биоматериала (спейсера) для достижения полного его распределения в ретропростатическом пространстве вблизи прямой кишки. Установку спейсера выполняли всем больным в целях снижения дозных нагрузок на прямую кишку, что потенциально уменьшает риск развития геморрагического ректита [7]. Топометрическую подготовку проводили с толщиной шага сканирования 2,5 мм. Подготовка к МСКТ- и МРТ-топометрии представляла собой умеренное наполнение мочевого пузы-

ря и опорожнение прямой кишки прямо перед выполнением исследования. В качестве фиксирующих приспособлений для укладки больных применяли подколеник, фиксатор стоп, подголовник. КУ при МСКТ- и МРТ-топометрии использовали в целях более точного определения границ клинически значимых объемов мишеней – ПЖ, опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов таза, мочевого пузыря, прямой кишки, что в последующем нашло отражение в более качественном планировании ЛТ с использованием технологии fusion, т. е. интеграции изображений двух исследований друг с другом (МСКТ-топометрии с МРТ ОМТ с КУ/МРТ-топометрией).

В процессе планирования ЛТ были разработаны клинические протоколы, которые включали следующие объемы лучевого воздействия: клинический (Clinical Target Volume (CTV₄₄)) и планируемый (Planning Target Volume (PTV₄₄)) объемы на область регионарных лимфатических узлов таза, таких как общие подвздошные лимфатические узлы, наружные, внутренние подвздошные лимфатические узлы с двух сторон, пресакральные лимфатические узлы, запира-тельные лимфатические узлы; клинический (Clinical Target Volume_{prostate} (CTV_{prostate})) и планируемый (Planning Target Volume_{prostate} (PTV_{prostate})) объемы на ПЖ и семенные пузырьки единым блоком; объем

Protocol Summary

Plan Summary

Plan Id	Field Count	Default Treatment Unit	Default Energy	Mode	Primary Fraction Dose [Gy]	Fraction Count
Prostate	2	HalcyonSN1356		Photon	2.700	10

Plan Primary Objectives Summary

Plan Id	Primary Prescription	Prescription		Fraction Dose [Gy]	Fraction Count	Total Dose [Gy]
Prostate	✓	PTV_prostate1	At least 50 % receives more than	2.700	10	27.000

Protocol Structure Summary

Id	Type	Color and Style
CTV_44	CTV	Contour - Cyan
CTV_boost_110	CTV	Contour - Red
PTV_boost_110	PTV	Transluc - Red
PTV_44	PTV	Contour - Cyan
zRing_44	Control	Contour - White
zRing_boost	Control	Contour - White
Rectum	Organ	Contour - Brown
Bladder	Organ	Yellow
zRectum-PTV	Control	Contour - Brown
zBladder-PTV	Control	Yellow
Bowel_Bag	Organ	Contour - Pink
BODY	BODY	Skin Rendering
Bones	Organ	Bone Rendering
PenileBulb	Organ	White
Femur_Heads	Organ	Contour - L-Gree
Femur_Head_L	Organ	RGB240230140
Femur_Head_R	Organ	RGB255235205
PTV_prostate	PTV	Contour - Orange
CTV_prostate	CTV	Contour - Orange
PTV_prostate1	PTV	Contour - Orange
zRing_prostate	Control	Contour - White
Kidney_L	Organ	RGB240230140
Kidney_R	Organ	RGB255235205
Kidneys	Organ	Contour - L-Gree
GTVp	GTV	Red

Plan Dose Optimization Objectives Summary

Рис. 1. Пример клинического протокола лучевой терапии с эскалацией дозы на доминантный очаг в предстательной железе до 110 иГр у больных раком предстательной железы умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования. Id – название структуры; Type – вид структуры; Color and style – соответствие цвета структуре (воспроизведено из [8]; правообладатель иллюстративного материала – А.А. Куфелкина)

Fig. 1. Example of a clinical protocol of radiotherapy with dose escalation to the dominant intraprostatic lesion up to 110 iGy in patients with prostate cancer of intermediate unfavorable, high and very high risk of progression. Id – name of the structure; Type – type of the structure; Color and style – correspondence of the color to the structure (reproduced from [8]; copyright holder of the illustration is A.A. Kufelkina)

визуализируемой при МРТ ОМТ с КУ первичной опухоли ПЖ (Gross Tumor Volume_primary (GTV_p)); клинический (Clinical Target Volume_boost (CTV_boost)) и планируемый (Planning Target Volume_boost (PTV_boost)) объемы опухоли. Критическими структурами являлись мочевой пузырь, прямая кишка, луковица полового члена, головки бедренных костей, петли кишечника. Пример клинического протокола представлен на рис. 1.

Расчет лечебных планов проводили с помощью принятых дозиметрических протоколов, созданных для каждого варианта эскалации дозы в системе планирования Eclipse Varian (рис. 2). Доставленная доза на клинические и планируемые объемы мишеней должна была соответствовать не менее 95 % предписанной дозы до 98 % объема контура. Были приняты следующие радиобиологические значения: α/β для ПЖ – 2,7 Гр, α/β для регионарных лимфатических узлов таза – 10 Гр, α/β для мочевого пузыря – 3 Гр, α/β для прямой кишки – 3 Гр. Оценку дозовых ограничений со стороны критических структур осуществляли с помощью таблиц толерантности здоровых тканей к ЛТ под редакцией R. Timmermann и таблиц, принятых сообществом QUANTEC (The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) [9, 10]. Учитывая оригинальность методики и отсутствие

дозовых ограничений на критические структуры в условиях эскалации дозы на опухолевый очаг, нами было принято решение взять за прототип дозовых нагрузок мочевого пузыря параметры дозы мочевого пузыря (Bladder D2cc EQD₂ <90 Гр) и прямой кишки (Rectum D2cc EQD₂ <75 Гр) при лечении рака шейки матки, заимствованные из протокола EMBRACE II планирования сочетанной ЛТ [11].

Результаты

С ноября 2023 г. по май 2024 г. проведен радикальный курс гормонолучевой терапии 24 больным с морфологически верифицированным диагнозом РПЖ умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования с поэтапной эскалацией СД на доминантный очаг в ПЖ до 90/100,6/109,9 иГр, что послужило критерием разделения больных на 3 группы соответственно (табл. 1). Отсутствие токсичности III степени у 87,5 % больных являлось основным критерием для дальнейшей интенсификации дозы на опухоль. В случае несоблюдения данного условия эскалирование дозы прекращалось. Медиана периода наблюдения равнялась 6 (3–12) мес.

В табл. 2 представлены характеристики больных, включенных в исследование.

Plan				Prostate_44			
Total Dose				44.000 Gy			
Clinical Goal Summary				0	1	15	
PTV_44	P1	D 98.0 % > 95.0 %		95.28 %			
	P1	D 2.0 % < 107.0 %		103.92 %			
Bladder	P2	V 30.00 Gy < 85.0 %		34.24 %			
	P2	V 40.00 Gy < 75.0 %		13.04 %			
	P3	D 0.00 cm ³ < 45.32 Gy		45.25 Gy			
	P3	D 50.0 % < 25.00 Gy		23.50 Gy			
BODY	P4	D 0.00 cm ³ < 110.0 %		108.55 %			
Bowel_Bag	P2	V 30.00 Gy < 350.00 cm ³		64.09 cm ³			
	P2	V 40.00 Gy < 100.00 cm ³		41.50 cm ³			
Femur_Heads	P3	V 35.60 Gy < 40.0 %		0.00 %			
	P3	D 0.00 cm ³ < 44.00 Gy		32.79 Gy			
Kidneys	P1	Dmean < 10.00 Gy		N/A			
PenileBulb	P3	Dmean < 31.15 Gy		28.19 Gy			
Rectum	P1	D 50.0 % < 22.00 Gy		16.57 Gy			
	P1	D 0.00 cm ³ < 45.32 Gy		45.17 Gy			
	P2	V 40.00 Gy < 85.0 %		10.08 %			
	P2	V 30.00 Gy < 95.0 %		24.09 %			

Plan				2Prost+B2...			
Total Dose				27.000 Gy			
Clinical Goal Summary				1	0	22	
GTVp	P1	V 39.00 Gy > 99.0 %		100.00 %			
PTV_boost_110	P1	D 0.00 cm ³ < 47.30 Gy		45.17 Gy			
	P1	D 98.0 % > 40.85 Gy		41.27 Gy			
PTV_prostate!	P1	D 2.0 % < 46.01 Gy		44.11 Gy			
	P1	D 98.0 % > 25.65 Gy		25.98 Gy			
Bladder	P1	D 2.0 % < 28.89 Gy		28.36 Gy			
	P2	V 28.80 Gy < 15.0 %		0.00 %			
	P2	V 24.50 Gy < 25.0 %		6.33 %			
	P2	V 20.30 Gy < 35.0 %		10.71 %			
BODY	P2	V 16.00 Gy < 50.0 %		17.00 %			
	P4	D 0.00 cm ³ < 46.01 Gy		45.17 Gy			
Bowel_Bag	P3	V 30.00 Gy < 350.00 cm ³		0.00 cm ³			
	P3	V 45.00 Gy < 195.00 cm ³		0.00 cm ³			
	P3	V 40.00 Gy < 100.00 cm ³		0.00 cm ³			
Femur_Heads	P3	V 36.36 Gy < 40.0 %		0.00 %			
	P3	V 40.90 Gy < 25.0 %		0.00 %			
	P3	D 0.10 cm ³ < 45.45 Gy		13.79 Gy			
	P3	Dmean < 31.81 Gy		1.77 Gy			
PenileBulb	P2	V 25.60 Gy < 15.0 %		2.39 %			
	P2	V 21.30 Gy < 20.0 %		4.95 %			
	P2	V 16.90 Gy < 25.0 %		16.03 %			
	P2	V 12.50 Gy < 35.0 %		33.63 %			
Rectum	P2	V 16.90 Gy < 25.0 %		16.03 %			
	P2	V 12.50 Gy < 35.0 %		33.63 %			

Рис. 2. Пример дозиметрического протокола лучевой терапии с эскалацией дозы на опухолевый очаг в предстательной железе до 110 иГр. Заливка зеленого цвета отражает соответствие дозовых параметров настоящего лечебного плана нормам дозовых нагрузок на соответствующую структуру (воспроизведено из [8]; правообладатель иллюстративного материала – А.А. Куфелкина)
Fig. 2. Example of a dosimetry protocol of radiotherapy with dose escalation to the prostate tumor lesion up to 110 iGy. The green fill reflects the compliance of the dose parameters of the current treatment plan with the dose load standards for the corresponding structure (reproduced from [8]; copyright holder of the illustration is A.A. Kufelkina)

Таблица 1. Критерии разделения больных на группы

Table 1. Criteria for dividing the patients into groups

Группа Group	Число больных Number of patients	Суммарная доза на доминантный очаг, иГр Dose to dominant lesion, iGy
1-я 1 st	8	90
2-я 2 nd	8	100,6
3-я 3 rd	8	109,9

Таблица 2. Характеристики больных раком предстательной железы, включенных в исследование (n = 24)

Table 2. Characteristics of the patients with prostate cancer included in the trial (n = 24)

Параметр Parameter	Значение Value
сТ, n (%): сТ2 сТ3	13 (54,1) 11 (45,8)
ISUP, n (%): 2–3 4 5	17 (70,8) 2 (8,3) 5 (20,9)
Исходный уровень ПСА, медиана (диапазон), нг/мл Baseline PSA level, median (range), ng/mL	19 (5–53)
Риск прогрессирования рака предстательной железы, n (%): Risk of progression of prostate cancer, n (%): умеренный неблагоприятный intermediate unfavorable высокий и очень высокий high and very high	5 (20,8) 19 (79,2)

Примечание. ISUP – Международное общество урологической патологии (ISUP 2–3 – сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)/(4 + 3); ISUP 4 – сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)/(5 + 3)/(3 + 5); ISUP 5 – сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5)/(5 + 4) и 10 (5 + 5)); ПСА – простатический специфический антиген.

Note. ISUP – International Society of Urological Pathology (ISUP 2–3 – Gleason 7 (3 + 4)/(4 + 3); ISUP 4 – Gleason 8 (4 + 4)/(5 + 3)/(3 + 5); ISUP 5 – Gleason 9 (4 + 5)/(5 + 4) and 10 (5 + 5)); PSA – prostate-specific antigen.

До момента начала ЛТ нежелательные явления со стороны гастроинтестинальной системы не были отмечены ни у одного больного (рис. 3). Однако дизурические расстройства встречались у 13 (54,1 %) больных, развитие которых было обусловлено наличием первичной опухоли ПЖ (рис. 4). Описанные дизури-

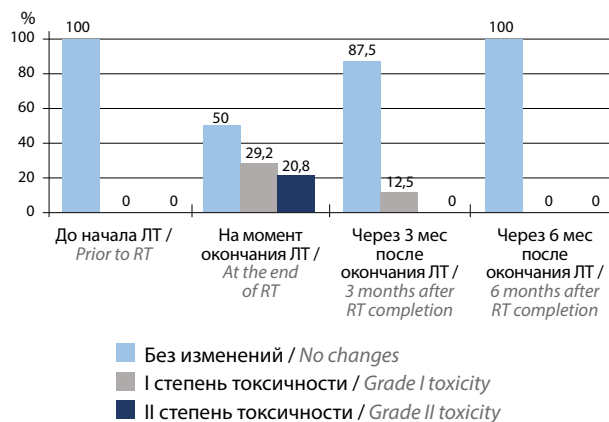


Рис. 3. Острые и поздние лучевые реакции со стороны гастроинтестинальной системы. ЛТ – лучевая терапия

Fig. 3. Acute and late radiation therapy side effects in the gastrointestinal tract. RT – radiation therapy

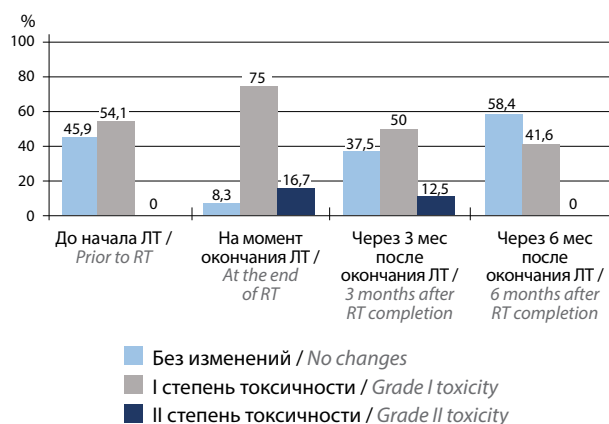


Рис. 4. Острые и поздние лучевые реакции со стороны мочеполовой системы. ЛТ – лучевая терапия

Fig. 4. Acute and late radiation therapy side effects in the urogenital system. RT – radiation therapy

ческие расстройства по выраженности были сопоставимы с критериями симптомов токсичности I степени со стороны мочевыделительной системы согласно шкалам RTOG, EORTC и NCI CTCAE.

После курса гормонолучевой терапии симптомы лучевого ректита, энтерита I степени наблюдались у 7 (29,2 %) больных, II степени – у 5 (20,8 %) (см. рис. 3). Нежелательные явления I степени со стороны мочевыделительной системы встречались у 18 (75 %) больных, при этом лучевые реакции I степени в виде лучевого цистита отмечались у 5 (20,8 %) больных, у 13 (54,1 %) больных наблюдались дизурические явления, связанные с развитием первичной опухоли с момента начала ЛТ. Лучевой цистит II степени развился у 4 (16,7 %) больных (см. рис. 4).

Как видно из рис. 3, 4, через 6 мес с момента окончания гормонолучевой терапии явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта были пол-

ностью купированы. Нежелательные явления I степени со стороны мочевыделительной системы сохранялись у 10 (41,6 %) больных, 7 (29,1 %) из которых испытывали симптомы нарушения мочеиспускания непосредственно до начала ЛТ, что было связано с наличием опухолевого очага ПЖ, в то время как у 3 (12,5 %) больных отмечались симптомы лучевого цистита, расцененные как поздние лучевые реакции I степени. Явлений токсичности II степени со стороны мочевыделительной системы ни у одного больного не наблюдалось. Нежелательных явлений III–IV степеней ни у одного пациента не было зафиксировано.

Таким образом, отмечалось уменьшение числа больных с симптомами лучевого цистита I степени, а также наблюдалось полное купирование нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечной системы и лучевых реакций II степени со стороны мочевыделительной системы через 6 мес после проведенного лечения по сравнению с токсичностью на момент окончания ЛТ. Кроме того, к 6 мес с момента окончания лечения наблюдалась тенденция снижения числа больных с имеющимися ранее дизурическими явлениями I степени по сравнению со временем до начала ЛТ. Принимая во внимание данный факт, можно сделать вывод об эффективности оригинальной методики ЛТ в виде сокращения объемов первичной опухоли ПЖ и купирования симптомов нарушения мочеиспускания.

В рамках дизайна исследования в каждую группу эскалации СД были включены больные с различными стадиями РПЖ (табл. 3).

Таблица 3. Число больных относительно клинической стадии рака предстательной железы, включенных в каждую группу, n (%)

Table 3. Number of patients with specific clinical stage of prostate cancer in each group, n (%)

Группа Group	Число больных по стадиям Number of patients by stage		
	T2	T3a	T3b
1-я (EQD2 на опухолевый очаг 90 иГр) 1 st (EQD2 to the tumor lesion 90 iGy)	6 (75)	1 (12,5)	1 (12,5)
2-я (EQD2 на опухолевый очаг 100,6 иГр) 2 nd (EQD2 to the tumor lesion 100,6 iGy)	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)
3-я (EQD2 на опухолевый очаг 109,9 иГр) 3 rd (EQD2 to the tumor lesion 109,9 iGy)	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)

Как видно из табл. 3, наибольшее число больных с клинической стадией T3, подразумевающей местнораспространенный характер опухолевого процесса с вовлечением капсулы ПЖ и распространением опухоли на семенные пузырьки, были включены в группу с максимальной эскалацией дозы до 109,9 иГр. Данный подход набора больных проводился в целях достижения потенциального улучшения эффективности ЛТ, связанной с интенсификацией дозы на опухоль, именно у больных с неблагоприятными факторами прогрессирования в отличие от больных с клинической стадией T2. Дозиметрические планы всех больных, включенных в 1-ю и 2-ю группы (СД на опухолевый очаг до 90 и 100,6 иГр соответственно), соответствовали требованиям покрытия доставленной лечебной дозы и дозовых ограничений со стороны критических структур согласно их принятым дозным нормам, представленным в таблицах толерантности здоровых тканей к ЛТ под редакцией R. Timmermann и таблицах QUANTEC [9, 10].

Однако в процессе расчета дозиметрических планов больных, включенных в группу с максимальной эскалацией СД на опухолевый очаг до 109,9 иГр, у 2 из 8 больных показатели дозового распределения на мочевой пузырь (Bladder D2cc EQD2₃) превышали принятые нормы. После мультидисциплинарного обсуждения с участием радиационного онколога, медицинского физика и врача-рентгенолога было определено, что причина превышения дозы на мочевой пузырь связана с инвазией опухолевого очага в семенной пузырек, что соответствовало клинической стадии T3b РПЖ. Размер очага в среднем был равен 0,9 см. Параметры дозовой нагрузки на прямую кишку оставались в пределах нормы. Учитывая несоответствие дозовых параметров со стороны здоровых органов, принято решение о перерасчете лечебных планов ЛТ описанных больных с уменьшением эскалации дозы на опухоль ПЖ до 90 и 100,6 иГр, что послужило оптимальным клинко-дозиметрическим решением.

Однако необходимо отметить, что у 1 больного со стадией cT3b дозиметрический план представлялся оптимальным с соответствием всех дозовых ограничений на критические структуры, включая мочевой пузырь, что было связано с меньшим размером опухоли и ее распространением исключительно на устье семенных пузырьков в отличие от 2 других ситуаций, где семенные пузырьки были полностью поражены.

Обсуждение

Лучевая терапия с эскалацией радиотерапевтической дозы на опухолевый очаг может являться опцией лечения больных РПЖ умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования. Так, L.G. W. Kerkmeijer и соавт. в 2021 г. в исследовании

FLAME проанализировали результаты лечения 571 больного РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования, разделенных на 2 группы в зависимости от объема и доз радиотерапевтического лечения. В 1-й группе больным проводилась ЛТ на область ПЖ с РД 2,2 Гр до СД 77 Гр (80 иГр), во 2-й группе – с РД 2,2 Гр до СД 77 Гр (80 иГр) с эскалацией дозы в виде интегрированного буста на доминантный опухолевый очаг до СД 95 Гр (110 иГр). По результатам исследования 5-летний показатель биохимического контроля над заболеванием был выше в группе больных с эскалацией дозы – 92 % против 85 % ($p < 0,001$). Разницы в частоте возникновения и степени проявления токсичности со стороны мочеполовой системы и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта не было выявлено ($p < 0,05$) [12].

Исследование FLAME послужило прототипом для разработки описанной оригинальной методики ЛТ с эскалацией СД на опухоль ПЖ до 109,9 иГр. Однако настоящее проспективное исследование обладает рядом преимуществ по сравнению с исследованием FLAME, заключающихся в проведении более интенсифицированного варианта гипофракционирования с подведением РД 4,3 Гр на область опухоли в сравнении с РД 2,7 Гр соответственно, а также в интенсификации в виде реализации профилактического лучевого воздействия на регионарные лимфатические узлы таза, что оказывает существенное влияние на повышение эффективности гормонотерапевтического лечения у больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования [13].

Однако при планировании ЛТ с эскалацией дозы на доминантный очаг необходимо учитывать расположение опухоли. Так, результаты исследования M.G. Dassen и соавт. показали, что дозу выше 42,7 Гр для GTV возможно было предписать для >90 % больных с клинической стадией Т3b [14]. Реализованная доза для GTV для данной когорты пациентов остава-

лась выше 39,7 Гр. Однако такие предписанные и реализованные дозы буста были ниже у пациентов с РПЖ с инвазией опухоли в семенные пузырьки в отличие от пациентов с клинической стадией Т1–Т3а, что обусловлено неблагоприятным расположением опухоли. Более того, не отмечалось существенных различий в предписанных и реализованных дозах для GTV обеих групп больных с учетом смещения органов и структур во время лечения. Идентичные сложности дозиметрического планирования ЛТ в отношении превышения дозовых нагрузок на мочевой пузырь у больных со стадией Т3b РПЖ отмечались в рамках настоящего исследования, что привело к невозможности подведения СД до 109,9 иГр на опухоль ПЖ по причине неблагоприятного расположения опухоли.

Заключение

Эскалация дозы на опухолевый очаг ПЖ в гормонотерапии больных РПЖ является потенциально возможным подходом к улучшению онкологических результатов. Первоначальные результаты применения оригинальной методики ЛТ демонстрируют отсутствие разного рода токсичности гормонотерапевтического лечения с соблюдением принципов гарантии качества дозиметрического планирования. Однако расположение опухоли, которое находит отображение в стадии опухолевого процесса, существенно влияет на дозовое распределение как на опухоль и ПЖ, так и на органы риска. Так, результаты настоящего исследования демонстрируют, что использование принципов эскалации дозы у больных со стадией Т3b может обладать рядом клинко-дозиметрических ограничений. В данном случае принятое решение об интенсификации лечения должно определяться в рамках персонализированного подхода с учетом индивидуальных особенностей больного и исключительно в условиях взаимодействия радиационных онкологов и медицинских физиков.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Zumsteg Z.S., Spratt D.E., Romesser P.B. et al. Anatomical patterns of recurrence following biochemical relapse in the dose escalation era of external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2015;194(6):1624–30. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.100
2. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Талецкий А.В. и др. Осуществимость одновременного интегрированного буста для высокодозного лечения рака предстательной железы высокого риска. *Сибирский онкологический журнал* 2023;22(3):57–65. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-57-65
Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Taletsky A.V. et al. Feasibility of simultaneous integrated boost for high-dose treatment of high-risk prostate cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2023;22(3):57–65. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-57-65
3. Alexandru D., Iuliana T. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol* 2012;51(8):963–74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635
4. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Diminishing returns from ultrahypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(2):299–304. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.010
5. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(4):858–65. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.12.011
6. Булычкин П.В., Куфелкина А.А., Черных М.В. и др. Способ лучевой терапии больных локализованным раком предстательной железы. Заявка № 2024107847 от 26.03.2024. Патент № 2834956.

- Bulychkin P.V., Kufelkina A.A., Chernykh M.V. et al. Method of radiation therapy for patients with localized prostate cancer. Application No. 2024107847 by 26.03.2024. Patent No. 2834956 (In Russ.).
7. Hamstra D.A. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):976–85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024
8. Куфелкина А.А., Булычкин П.В., Михайлова А.В. и др. Методика гипофракционной лучевой терапии больных локализованным раком предстательной железы. Предлучевая подготовка, оконтуривание, лечение. *Медицинская физика* 2025;(1):23–31. DOI: 10.52775/1810-200X-2025-105-1-23-31
- Kufelkina A.A., Bulychkin P.V., Mikhaylova A.V. et al. Methodology of hypofractionated radiation therapy for patients with localized prostate cancer. Pre-radiation preparation, contouring, treatment. *Meditsinskaya fizika = Medical Physics* 2025;(1):23–31. (In Russ.). DOI: 10.52775/1810-200X-2025-105-1-23-31
9. Timmerman R. A story of hypofractionation and the table on the wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):4–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.027
10. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Rep Radiother Oncol* 2013;1(1):35–48. Available at: https://applications.emro.who.int/imemrf/Rep_Radiother_Oncol/Rep_Radiother_Oncol_2013_1_1_35_48.pdf
11. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHYtherapy in locally advanced CERVICAL cancer EMBRACE-II. Available at: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>
12. Kerkmeijer L.G.W., Groen V.H., Pos F.J. et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(7):787–96. DOI: 10.1200/JCO.20.02873
13. Le Guévelou J., Murthy V., Zilli T. et al. “Augmented radiotherapy” in the management of high-risk prostate cancer (PCa): a systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2025;207:104623. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104623
14. Dassen M.G., Neijndorff B., Betgen A. et al. Simulation of focal boosting in online adaptive MRI-guided SBRT for patients with locally advanced prostate cancer with seminal vesicle involvement. *Pract Radiat Oncol* 2025;15(2):196–204. DOI: 10.1016/j.prro.2024.10.009

Вклад авторов

А.А. Куфелкина, П.В. Булычкин: разработка оригинальной методики, набор больных в исследование, планирование лучевой терапии, анализ полученных результатов;
С.И. Ткачев, М.В. Черных: разработка оригинальной методики, набор больных в исследование;
А.В. Михайлова, О.В. Козлов, Т.А. Крылова: разработка оригинальной методики, планирование лучевой терапии;
Г.С. Батырова: планирование лучевой терапии, анализ полученных результатов;
С.Н. Бердников: набор больных в исследование, анализ полученных результатов.

Authors' contributions

A.A. Kufelkina, P.V. Bulychkin: development of an original methodology, recruitment of patients to the trial, planning of radiation therapy, analysis of the results obtained;
S.I. Tkachev, M.V. Chernykh: development of an original methodology, recruitment of patients to the trial;
A.V. Mikhaylova, O.V. Kozlov, T.A. Krylova: development of an original methodology, planning of radiation therapy;
G.S. Batyrova: planning of radiation therapy, analysis of the results obtained;
S.N. Berdnikov: recruitment of patients to the trial, analysis of the results obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Куфелкина / A.A. Kufelkina: <https://orcid.org/0009-0002-1943-2025>
П.В. Булычкин / P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>
С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>
О.В. Козлов / O.V. Kozlov: <https://orcid.org/0009-0001-5456-8836>
Т.А. Крылова / T.A. Krylova: <https://orcid.org/0009-0003-9844-3589>
Г.С. Батырова / G.S. Batyrova: <https://orcid.org/0000-0002-6932-0059>
С.Н. Бердников / S.N. Berdnikov: <https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 03.05.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 29.06.2026.

Article submitted: 03.05.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 29.06.2026.

Результаты системной терапии и оценка прогностических факторов больных с поздним прогрессированием почечно-клеточного рака

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

²СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 143423 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

Введение. Позднее прогрессирование почечно-клеточного рака (ПКР) после радикальной нефрэктомии – нередкое явление, но данные об ответах на системную терапию ограничены.

Цель исследования – проанализировать показатели выживаемости и ответа на системную терапию, а также выявить прогностические факторы у больных ПКР с поздним прогрессированием после радикальной нефрэктомии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 161 пациента (68,1 % мужчин), получавших лечение на базе Городской онкологической больницы № 62 (г. Москва) и Городского онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. Средний возраст больных составил 63,3 (40–77) года. Всем больным ранее выполнялась радикальная нефрэктомия. Благоприятный прогноз по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) имели 77 %, промежуточный прогноз – 18 %. Проанализированы клинико-морфологические данные больных, получавших системную терапию по поводу метастатического ПКР, диагностированного более чем через 5 лет после радикальной нефрэктомии. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты и заключение. Медиана общей выживаемости (ОВ) в общей когорте пациентов составила 52,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 43,8–62,9), 3- и 5-летняя ОВ – 64 % (95 % ДИ 57–72) и 43 % (95 % ДИ 36–52) соответственно. Все пациенты в 1-й линии получали таргетную терапию; терапия ингибиторами тирозинкиназ проведена у 159 (98,7 %), m-TOR – у 2 (1,3 %) больных. Медиана продолжительности терапии 1-й линии составила 34,1 мес; 124 (77 %) пациента получили терапию 2-й линии.

В однофакторном анализе у больных с поздним прогрессированием ПКР гистологический вариант ($p = 0,048$) и степень дифференцировки опухоли ($p = 0,005$), количество метастазов ($p = 0,003$), метастазы в лимфатических узлах ($p = 0,026$) и выполнение метастазэктомии ($p = 0,028$) были дополнительными факторами, оказывающими независимое влияние на показатели ОВ.

При многофакторном анализе гистологический вариант ($p = 0,048$) и степень дифференцировки опухоли ($p = 0,045$), прогноз по IMDC ($p = 0,005$), метастазы в костях ($p = 0,039$), головном мозге ($p < 0,001$) и выполнение метастазэктомии ($p = 0,001$) были дополнительными факторами, оказывающими независимое влияние на показатели ОВ у пациентов с поздним прогрессированием ПКР.

Пациенты с поздним прогрессированием ПКР имеют более высокие показатели ОВ и ответа на лечение при проведении системной терапии благодаря ряду благоприятных прогностических характеристик.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, общая выживаемость, прогностический фактор, позднее прогрессирование

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Результаты системной терапии и оценка прогностических факторов больных с поздним прогрессированием почечно-клеточного рака. Онкоурология 2026;22(1):38–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-38-45>

Results of systemic therapy and evaluation of prognostic factors in patients with late progression of renal cell carcinoma

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritskiy³

¹Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143523, Russia

Contacts: Dmitry Vladimirovich Semenov sema.69@mail.ru

Background. Late progression of renal cell carcinoma (RCC) after radical nephrectomy is not uncommon, but data on systemic therapy response are limited.

Aim. To analyze survival rates and responses to systemic therapy, and to identify prognostic factors in RCC patients with late progression after radical nephrectomy.

Materials and methods. A retrospective analysis of data of 161 patients treated at the Municipal Oncologic Hospital No. 62 in Moscow and the Municipal Oncologic Dispensary in Saint Petersburg between 2006 and 2022 was performed. Mean patient age was 63.3 years (40–77 years), 68.1 % were men, all patients had previously undergone radical nephrectomy. 77 % of patients had a favorable prognosis and 18 % had an intermediate prognosis according to IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). We analyzed clinical and morphological data of patients who received systemic therapy for RCC diagnosed more than 5 years after radical nephrectomy. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) by constructing Kaplan–Meier curves and survival tables, building a mathematical model of survival.

Results and conclusion. Median overall survival (OS) in the overall patient cohort was 52.3 months (confidence interval (CI) 43.8–62.9), and 3-year and 5-year OS were 64 % (95 % CI 57–72) and 43 % (95 % CI 36–52). All patients received first-line targeted therapy: tyrosine kinase inhibitor therapy was administered to 159 (98.7 %) and mTOR inhibitor therapy to 2 (1.3 %) patients, respectively. Median duration of first-line therapy was 34.1 months; 124 (77 %) patients received second-line therapy.

Univariate analysis in patients with late RCC progression showed that histologic variant ($p = 0.048$) and degree of tumor differentiation ($p = 0.005$), number of metastases ($p = 0.003$), metastases to lymph nodes ($p = 0.026$) and performance of metastasectomy ($p = 0.028$) were additional factors independently affecting OS rates.

Multivariate analysis showed that histological variant ($p = 0.048$) and degree of tumor differentiation ($p = 0.045$), IMDC prognosis ($p = 0.005$), bone metastases ($p = 0.039$), brain metastases ($p < 0.001$) and metastasectomy ($p = 0.001$) were additional factors with an independent effect on OS in patients with late RCC progression.

Patients with late RCC progression have higher OS and treatment response rates with systemic therapy due to a number of favorable prognostic characteristics.

Keywords: renal cell carcinoma, overall survival, prognostic factors, late progression

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritskiy S.V. Results of systemic therapy and evaluation of prognostic factors in patients with late progression of renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):38–45. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-38-45>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований во всем мире [1]. У 30 % пациентов, перенесших радикальную нефрэктомия, в будущем появляются отдаленные метастазы [2]. У пациентов с ПКР после радикального лечения большинство метастазов возникает в течение 2 лет после операции, хотя позднее прогрессирование является биологической особенностью течения ПКР [3]. Для определения популяции пациентов с поздним прогрессированием в клинической практике чаще всего используется 5-летний интервал [4]. Так, в большом когортном исследовании, опубликованном в 2014 г., было установлено, что у 26 % пациентов с ПКР, прогрессирование

произошло через >5 лет после радикального удаления первичной опухоли [5]. Современные исследования изучают прогностические клиничко-морфологические характеристики у пациентов с поздним прогрессированием ПКР, чтобы увеличить продолжительность наблюдения за больными с повышенным риском прогрессирования через 5 лет и более после радикального хирургического лечения [4, 6]. Прогностические факторы и ответ на системную терапию у больных ПКР с поздним прогрессированием изучены меньше. Модель прогноза IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) разделяет пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) на группы в целях повышения эффектив-

Полученные данные показали, что атезолизумаб может безопасно и эффективно применяться у пациентов с сопутствующей патологией, нарушением функции почек и низким соматическим статусом [10]. Данный факт имеет ключевое значение для обоснования тактики системной терапии, в том числе в выбранных нами клинических случаях, и подтверждает возможность расширения терапевтических горизонтов для «сложной» категории пациентов в повседневной практике онколога.

Российский опыт: многоцентровое исследование AURORA-RU

Параллельно с мировыми данными был накоплен собственный опыт применения атезолизумаба в рутинной клинической практике в России, который был собран и проанализирован в рамках многоцентрового исследования AURORA-RU, включившего 152 пациента из 13 центров [11].

В исследовании AURORA-RU были продемонстрированы даже более обнадеживающие результаты, чем в исследовании SAUL: медиана ОВ при применении атезолизумаба во 2-й линии терапии в российской популяции составила 13,9 мес. Благодаря охвату большого временного горизонта (с 2019 по 2025 г.) в исследовании были показаны долгосрочные результаты ОВ: контроль над заболеванием в течение 4 лет в российской популяции составил 14,3 % [11], что согласуется с данными описанного выше исследования SAUL [10], а также исследования IMvigor210, в котором под наблюдением через 48 мес оставались 15,3 % пациентов [7]. Стоит отметить, что при анализе эффективности в разных возрастных группах наиболее длительная медиана ОВ (14,9 мес) была получена в группе пациентов старше 70 лет, однако различия между группами не достигли статистической значимости [11]. Атезолизумаб продемонстрировал длительную ОВ у пациентов любых возрастных групп, в том числе у пожилых пациентов [11]. Применение атезолизумаба в реальной практике в России подтвердило предсказуемый и управляемый профиль безопасности [11].

Таким образом, исследование AURORA-RU продемонстрировало высокую эффективность атезолизумаба в реальной практике у пациентов с уротелиальными опухолями с прогрессированием на фоне или после платиносодержащей химиотерапии. Назначение атезолизумаба возможно широкой группе пациентов с УР, в том числе в возрастной группе старше 70 лет [11].

Клиническое наблюдение 1. Эффективность атезолизумаба во 2-й линии терапии при генерализации уротелиального рака у коморбидного пациента

Мужчина, 1960 года рождения (59 лет на момент генерализации процесса), со значимыми сопутствующи-

ми заболеваниями: гипертонической болезнью III стадии (риск сердечно-сосудистых осложнений 4), сахарным диабетом 2-го типа, железодефицитной анемией легкой степени тяжести смешанного генеза (хроническая кровопотеря и опухолевая интоксикация).

Дебют заболевания в мае 2016 г.; пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, где выполнена первичная трансуретральная резекция мочевого пузыря. Гистологически верифицирована неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (pTaNM0 low grade). Проведено 4 инстилляции внутрипузырной химиотерапии, достигнута ремиссия длительностью 24 мес.

В июне 2018 г. зафиксирован первый рецидив. Выполнена повторная трансуретральная резекция. Морфологически подтверждена неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности.

В июне 2019 г. отмечено прогрессирование с признаками системной диссеминации: в обоих легких — множественные метастазы диаметром до 22 мм, лимфаденопатия средостения (бифуркационные узлы до 28 мм) и корня левого легкого (рис. 1). Выявлены конгломераты лимфатических узлов шеи слева и шейно-надключичной области (до 24,5 мм), забрюшинная парааортальная лимфаденопатия, формирование массивного конгломерата в малом тазу с врастанием в семенные пузырьки. Выявлен двусторонний гидроуретронефроз: выраженное расширение чашечно-лоханочной системы (лоханки достигают размеров 32 × 17,5 мм) вследствие блока мочеточников на уровне малого таза. При выполнении контрольной биопсии мочевого пузыря в июле 2019 г. выявлена только картина хронического цистита, в то время как данные лучевой диагностики свидетельствовали о масштабной генерализации процесса. Для окончательной верификации была выполнена открытая биопсия увеличенного лимфатического узла шеи. Патогистологическое исследование выявило метастаз УР.

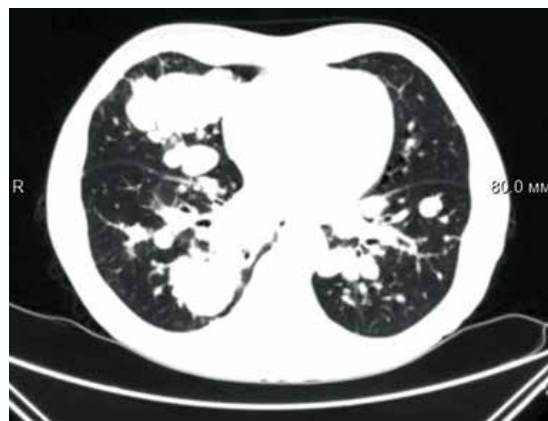


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (июнь 2019 г.). Множественные метастазы в обоих легких
Fig. 1. Computed tomography of the thoracic organs (June of 2019). Multiple metastases in both lungs

Пациент самостоятельно обратился за лечением в зарубежную клинику (Китайская Народная Республика), где в сентябре 2019 г. была предпринята попытка агрессивного локального и системного воздействия. Выполнена имплантация радиоактивных микроисточников йода-125 в область задней стенки мочевого пузыря (брахитерапия) в целях обеспечения локального контроля над первичным очагом в сочетании с одномоментным внутриартериальным введением гемцитабина с цисплатином. Для создания максимальной концентрации цитостатиков в таргетных зонах инфузия осуществлялась через левую подключичную и правую бронхиальную артерии, а также через верхний сегмент грудной аорты. Однако, несмотря на интенсивный характер комбинированного лечения, по данным контрольной компьютерной томографии (КТ) от февраля 2020 г. (через 5 мес после комбинированного лечения) зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания (увеличение размеров и количества метастатических очагов).

Учитывая прогрессирование заболевания после платиносодержащей терапии, в апреле 2020 г. пациенту была инициирована 2-я линия системной терапии ингибитором PD-L1 атезолизумабом (в дозе 1200 мг внутривенно с интервалом 21 день). В июне 2020 г., после завершения 4 циклов иммунотерапии, была отмечена отрицательная динамика по данным КТ: увеличение размеров тазовых, парааортальных и шейных лимфатических узлов, незначительное увеличение размеров и количества метастатических очагов в легких, формирование массивного опухолевого конгломерата в малом тазу с признаками инвазии в петли тонкой кишки и ректосигмоидный отдел толстой кишки (рис. 2).

Несмотря на формальные признаки радиологического прогрессирования, состояние пациента не соответствовало критериям клинического ухудшения: были отмечены полное купирование болевого синдрома и нормализация уровня креатинина сыворотки крови. Данная клиническая стабильность позволила предположить наличие феномена псевдопрогрессирования [12]. По данным системати-



Рис. 2. Компьютерная томография органов малого таза (июнь 2020 г.). Опухолевый конгломерат в области малого таза
Fig. 2. Computed tomography of the pelvic organs (June of 2020).
Tumor conglomerate in the pelvis

ческого обзора, этот феномен встречается в 1,5–17 % случаев при лечении УР [13]. В представленном случае тактика ведения пациента была адаптирована в соответствии с международными критериями iRECIST [12], согласно которым зафиксированные изменения классифицировались как «неподтвержденное прогрессирование». Это потребовало динамического наблюдения и проведения повторного контроля через 8 нед без отмены текущей линии терапии. Дальнейшее проведение терапии атезолизумабом подтвердило обоснованность выбранной тактики. По данным контрольной КТ от июня 2021 г. (через 14 мес от начала иммунотерапии) зафиксирована выраженная положительная динамика по всем таргетным и нетаргетным очагам: отмечена регрессия контрольных метастатических очагов, часть мелких вторичных образований в легких перестала визуализироваться, что соответствует достижению полного ответа в данных локусах (рис. 3). При оценке тазового конгломерата зафиксированы значительное уменьшение его размеров и полное отсутствие признаков накопления контрастного препарата в структуре образования (рис. 4).

Пациент получал терапию атезолизумабом до января 2022 г. В январе 2022 г. пациент не явился на плановую госпитализацию для проведения очередного курса атезолизумаба. Ввиду отсутствия возможности установления контакта с пациентом или его законными представителями актуальные данные о текущем состоянии и дальнейшем течении заболевания отсутствуют (пациент выбыл из-под динамического наблюдения).

Тем не менее достижение и сохранение стойкого терапевтического эффекта на протяжении 21 мес являются клинически значимым результатом. Учитывая характер ответа, можно констатировать достижение длительного контроля над заболеванием у коморбидного



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки (июнь 2021 г.). Уменьшение количества и размеров очагов в легких, выраженная положительная динамика по сравнению с данными компьютерной томографии от июня 2019 г.
Fig. 3. Computed tomography of the thoracic organs (June of 2021).
Reduced number and size of lesions in the lungs, marked positive dynamics compared to computed tomography from June of 2019



Рис. 4. Компьютерная томография органов малого таза (июнь 2021 г.). Уменьшение размеров опухолевого конгломерата в области малого таза, отсутствие признаков накопления контрастного препарата

Fig. 4. Computed tomography of the pelvic organs (June of 2021). Reduced size of the tumor conglomerate in the pelvis, absence of signs of contrast agent accumulation

пациента при применении атезолизумаба. Соблюдение критериев iRECIST позволило избежать необоснованной отмены потенциально эффективного лечения.

Клиническое наблюдение 2. Опыт применения атезолизумаба при метастатическом уротелиальном раке у пациента пожилого возраста

Мужчина, 72 года, с сопутствующей хронической болезнью почек IIIa стадии. Дебют заболевания в сентябре 2021 г., когда появилась гематурия. В ходе ультразвукового исследования выявлено очаговое образование в проекции стенки мочевого пузыря, требующее дифференциальной диагностики.

В ноябре 2021 г. проведена трансуретральная резекция мочевого пузыря, гистологически верифицирована немышечно-инвазивная уротелиальная карцинома T1N0M0 (I стадия), степень злокачественности G₁ (низкая). Проведено 6 курсов внутрипузырной БЦЖ-терапии (БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена). После завершения пациент находился под динамическим наблюдением.

В июне 2023 г. (через 1,5 года) при КТ выявлено системное прогрессирование заболевания. Визуализированы гетерогенное образование в забрюшинном пространстве размерами 5,43 × 6,58 см и множественное вторичное поражение костных структур бедренной кости. Выполнена трепан-биопсия образования: подтвержден переход в инфильтративную уротелиальную карциному high-grade (G₃). С учетом снижения почечной функции (скорость клубочковой фильтрации 55 мл/мин, хроническая болезнь почек IIIa стадии) пациент был признан не подходящим для назначения цисплатина. Инициирована терапия 1-й линии по схеме гемцитабин + карбоплатин в сочетании с остеомодифицирующими агентами (золедроновая кислота).

В декабре 2023 г. выявлено прогрессирование по данным КТ: увеличение размеров инфильтративно-солидно-



Рис. 5. Компьютерная томография (декабрь 2023 г.). Прогрессирование процесса: инфильтративно-солидное образование в пояснично-подвздошной области таза справа (7,93 × 8,03 см)
Fig. 5. Computed tomography (December of 2023). Disease progression: infiltrative solid neoplasm in the lumbosacral area of the pelvis on the right (7.93 × 8.03 cm)

до 7,93 × 8,03 см (ранее 5,43 × 6,58 см) (рис. 5). По критериям RECIST 1.1 увеличение наибольшего линейного размера очага составило 22 %, что классифицируется как прогрессирование заболевания и требует рассмотрения вопроса о смене линии системной терапии. Было принято решение завершить 5 курсов полихимиотерапии.

С января 2024 г. тактика лечения была пересмотрена. В качестве 2-й линии системной терапии назначен атезолизумаб как стандартный режим согласно клиническим рекомендациям. На фоне проводимой иммунотерапии атезолизумабом к марту 2026 г. отмечена выраженная положительная динамика: размеры контрольного очага сократились до 3,0 × 4,5 см (рис. 6). Согласно критериям RECIST 1.1 уменьшение наибольшего диаметра составило 44 %, что соответствует частичному ответу.

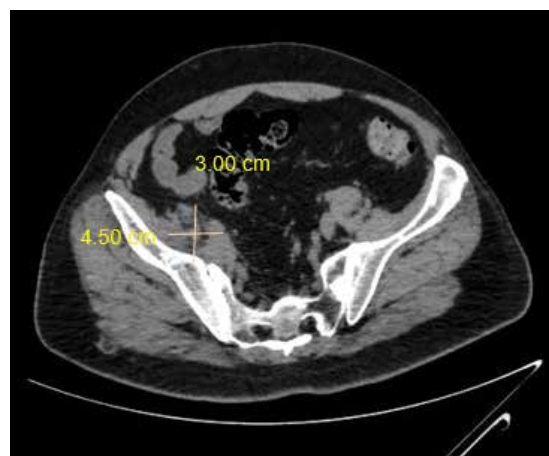


Рис. 6. Компьютерная томография (март 2026 г.). Частичный ответ опухоли на системную терапию атезолизумабом (–44 % по критериям RECIST 1.1)

Fig. 6. Computed tomography (March of 2026). Partial response of the tumor to systemic therapy with atezolizumab (–44 % per the RECIST 1.1 criteria)

Отмечена стабилизация по костным очагам, новых литических очагов в костях скелета нет. Длительность терапии составляет 27 мес, сохраняется достигнутый частичный ответ. Во время лечения нежелательных явлений не отмечено, качество жизни полностью сохранено (ECOG 0–1). В данном наблюдении терапия атезолизумабом продемонстрировала выраженный ответ и благоприятный профиль безопасности у пациента 72 лет с хронической болезнью почек.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют возможности иммунотерапии в лечении «сложных» пациентов, которые составляют реальную клиническую практику. Результаты лечения описанных пациентов согласуются с данными исследований SAUL и AURORA-RU, подтверждая эффективность атезолизумаба в широкой группе пациентов, включая пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек и коморбидных пациентов. Наиболее значимое долгосрочное преимущество получают пациенты с ответом на терапию атезолизумабом, как в представленных наблюдениях. В исследовании IMvigor211 медиана длительности ответа в группе атезолизумаба составила 21,7 мес, в то время как в группе химиотерапии — 7,4 мес [14]. В исследовании SAUL медиана длительности ответа составила 27,8 мес, и 57 % пациентов, у которых получен ответ на терапию, оставались живы на протяжении более 4 лет [10]. Формирование так называемого хвоста на кривой выживаемости — группы пациентов со сверхдлительным ответом — является важнейшей особенностью современной иммунотерапии. Оба представленных наблюдения относятся к этой категории. Вероятно, длительный ответ, демонстрируемый атезолизумабом, является следствием биохимической структуры его молекулы, которая отличается от других ингибиторов контрольных точек иммунитета. Атезолизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело (IgG1), Fc-домен которого модифицирован для исключения антителозависимой клеточной цитотоксичности. Это позволяет сохранить работающие Т-лимфоциты в течение более длительного времени и максимизировать силу иммунного ответа [15].

В представленных наблюдениях атезолизумаб использовался во 2-й линии, сразу после прогрессирования на фоне платиносодержащей терапии, что тоже могло быть связано с более высокой эффективностью. В исследовании AURORA-RU показатели ОБ при использовании препарата во 2-й линии оказались в 2 раза выше по сравнению с 3-й и последующими линиями (13,9 мес против 6,1 мес соответственно). Эти данные подчеркивают важность раннего назначения потенциально эффективных опций, в частности необходимость раннего переключения на ингибиторы

контрольных точек сразу после подтверждения факта прогрессирования на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

В клиническом случае 1 описана ситуация псевдопрогрессирования, которое удалось своевременно распознать и при котором продолжена терапия, что привело к контролю над заболеванием на протяжении 21 мес. Феномен псевдопрогрессирования требует от онколога осторожного отношения к ранним результатам лучевой диагностики. Использование критериев iRECIST для радиологической оценки ответа/прогрессирования и учет субъективного улучшения состояния пациента (купирование болевого синдрома, нормализация функции почек) позволяют избежать преждевременной отмены потенциально эффективного лечения и предотвратить необоснованный переход к паллиативной помощи. Интересно отметить, что в исследовании SAUL в подгруппу из 68 пациентов, получавших лечение более 4 лет, вошли 5 человек, чьим лучшим ответом по критериям RECIST 1.1 было прогрессирование заболевания [10]. В условиях рутинной клинической практики или в рамках регистрационного исследования такие пациенты должны были бы прекратить иммунотерапию, однако в исследовании SAUL они, судя по всему, получили долгосрочную выгоду от продолжения терапии атезолизумабом [10]. Единичные случаи, демонстрирующие аналогичную пользу от атезолизумаба после псевдопрогрессирования, ранее уже описывались и для других типов опухолей [16–19].

Наличие тяжелой сопутствующей патологии, частое нарушение функции почек, пожилой возраст и высокий индекс коморбидности у пациентов с УР диктуют необходимость взвешенного подхода к выбору системной терапии, требуя соблюдения баланса между противоопухолевой эффективностью и профилем безопасности. Метаанализ 125 исследований показал, что ингибиторы PD-L1 обладают лучшей переносимостью, чем ингибиторы PD-1: риск развития нежелательных явлений III степени тяжести и выше при терапии ингибиторами PD-1 на 58 % выше, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [20]. В исследовании SAUL атезолизумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности даже у «сложных» больных с сопутствующей патологией, что позволяет широко применять данный препарат в реальной практике [9, 10]. Использование атезолизумаба может рассматриваться как предпочтительная стратегия для пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Заключение

Атезолизумаб является современным стандартом 2-й линии системной терапии УР в условиях реальной клинической практики в России. Он позволяет достигать длительного контроля над болезнью при хо-

рошей переносимости даже у пациентов пожилого возраста и коморбидных пациентов, обеспечивая

не только продление жизни, но и сохранение ее высокого качества.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3 (дата обращения 05.05.2026). Bladder cancer. Clinical guidelines, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3 (date of access 05.05.2026). (In Russ.).
2. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):229–50. Rumyantsev A.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. RUSSCO clinical guidelines, part 1.2. Zlokahestvennyye opukholi = Malignant Neoplasms 2025;15(3s2):229–50. (In Russ.).
3. Ortmann C.A., Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Future Oncol 2013;9(11):1637–51. DOI: 10.2217/fon.13.139
4. Raggi D., Miceli R., Sonpavde G. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2016;27(1):49–61. DOI: 10.1093/annonc/mdv509
5. Tripathi A., Plimack E.R. Immunotherapy for urothelial carcinoma: current evidence and future directions. Curr Urol Rep 2018;19(12):109. DOI: 10.1007/s11934-018-0851-7
6. Общая характеристика лекарственного препарата Тецентрик (МНН: атезолизумаб). Версия 6. Одобрено МЗ РФ 10.12.2025. General characteristics of the medicinal product Tecentriq (INN: atezolizumab). Version 6. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on December 10, 2025. (In Russ.).
7. Rosenberg J.E., Galsky M.D., Powles T. et al. Atezolizumab monotherapy for metastatic urothelial carcinoma: final analysis from the phase II IMvigor210 trial. ESMO Open 2024;9(12):103972. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103972
8. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. Eur Urol 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
9. Sternberg C.N., Loriot Y., James N. et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. Eur Urol 2019;76(1):73–81. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.015
10. Sternberg C.N., Loriot Y., Choy E. et al. Final results from SAUL, a single-arm international study of atezolizumab in unselected patients with pretreated locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma. Eur Urol Focus 2024;10(6):938–46. DOI: 10.1016/j.euf.2024.05.007
11. Усынин Е.А., Леонов О.В., Копыльцов Е.И. и др. Эффективность атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Результаты исследования AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia. Онкоурология 2025;21(4):76–87. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-76-87>
12. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al.; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18(3):e143–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Erratum in: Lancet Oncol 2019;20(5):e242. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30240-2
13. Soria F., Beleni A.I., D’Andrea D. et al. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. World J Urol 2018;36(11):1703–9. DOI: 10.1007/s00345-018-2264-0
14. 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. Erratum in: Lancet 2018;392(10156):1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32516-9
15. Inman B.A., Longo T.A., Ramalingam S., Harrison M.R. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. Clin Cancer Res 2017;23(8):1886–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1417
16. Odagiri N., Tamori A., Kotani K. et al. A case of hepatocellular carcinoma with “pseudoprogression” followed by complete response to atezolizumab plus bevacizumab Clin J Gastroenterol 2023;16(3):392–6. DOI: 10.1007/s12328-023-01761-6
17. Nakashima K., Demura Y., Sato M. et al. Successful re-administration of atezolizumab for a non-small-cell lung cancer patient after cardiac tamponade development as a manifestation of pseudo-progression induced by combination treatment with atezolizumab and cytotoxic chemotherapy. Intern Med 2021;60(18):3009–13. DOI: 10.2169/internalmedicine.6509-20
18. Won S.E., Park H.J., Byun S. et al. Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Oncoimmunology 2020;9(1):1776058. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1776058
19. Molinero L., Li Y., Chang C.W. et al. Tumor immune microenvironment and genomic evolution in a patient with metastatic triple negative breast cancer and a complete response to atezolizumab. J Immunother Cancer 2019;7(1):274. DOI: 10.1186/s40425-019-0740-8
20. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2019;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393

Вклад авторов

О.С. Цирульникова: сбор и анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

М.Ю. Мостовой: разработка концепции публикации, окончательное утверждение текста рукописи;

М.М. Григорян: сбор и анализ клинических данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

O.S. Tsurulnikova: collection and analysis of clinical data, review of publications on the topic of the article, article writing;

M.Yu. Mostovoy: development of the publication concept, final approval of the manuscript text;

M.M. Grigoryan: collection and analysis of clinical data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Цирульникова / O.S. Tsurulnikova: <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>

М.Ю. Мостовой / M.Yu. Mostovoy: <https://orcid.org/0009-0003-5197-5924>

М.М. Григорян / M.M. Grigoryan: <https://orcid.org/0009-0009-8098-935X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 29.03.2026. **Принята к публикации:** 15.04.2026. **Опубликована онлайн:** 29.06.2026.

Article submitted: 29.03.2026. **Accepted for publication:** 15.04.2026. **Published online:** 29.06.2026.

Варианты анатомии сосудистого русла почек у пациентов с герминогенными опухолями забрюшинной локализации

Э.М. Мамижев¹, Р.В. Орлова¹, Д.И. Румянцева², Р.А. Меликов¹, З.А. Тамбиева³, А.Г. Караханова⁴,
Н.Ф. Кротов⁴, А.К. Носов⁴

¹СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190020 Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, 154;

³ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия»; Россия, Карачаево-Черкесская Республика, 369001 Черкесск, ул. Ставропольская, 36;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев mamijev@mail.ru

Введение. Реноваскулярная анатомия демонстрирует сложные морфологические вариации с точки зрения количества, уровня происхождения, протяженности, диаметра и топографических взаимоотношений сосудов. При планировании оперативного вмешательства в области забрюшинного пространства понимание частной сосудистой анатомии позволит снизить техническую сложность вмешательства и добиться лучших периоперационных результатов.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости вариантов анатомии почечных сосудов, способных стать интраоперационной находкой у пациентов с герминогенными опухолями забрюшинной локализации при неполном обследовании на дооперационном этапе и создать технические трудности хирургического лечения.

Материалы и методы. Первым этапом проведено сравнение группы из 407 пациентов с герминогенными опухолями с контрольной группой (401 пациент с иными онкологическими заболеваниями) на предмет наличия сосудистых аномалий. Вторым этапом проведен внутрigrupповой анализ продолжительности операции, объема кровопотери и развития осложнений у пациентов после забрюшинной лимфаденэктомии в зависимости от выявления сосудистой аномалии.

Результаты. Аномалии почечных артерий отмечены в 73,2 % случаев в группе герминогенных опухолей, что статистически значимо отличалось от контрольной группы – 24,9 % ($p = 0,001$). Частота аномалий почечных вен при герминогенных опухолях составила 69,0 % по сравнению с 12,5 % в контрольной группе ($p < 0,05$). Медиана длительности операции в общей группе составила $217,2 \pm 0,7$ мин. Отмечены статистически значимые различия в увеличении времени операции при наличии дополнительных артерий ($p = 0,001$) и вен ($p = 0,002$). Общий средний объем кровопотери составил $389 \pm 51,4$ мл. Объем интраоперационной кровопотери статистически значимо зависел от повреждения дополнительных артерий ($p = 0,003$) и вен ($p = 0,002$). Интраоперационные осложнения, связанные с повреждением основных крупных сосудов, наблюдались в 18,7 % случаев. Отмечены клинически значимая тенденция к уменьшению частоты интраоперационного повреждения добавочных и основных сосудов (общее число повреждений 36 (8,9 %) и 76 (18,7 %) соответственно; $p = 0,017$) и тем самым снижение риска операционных осложнений после накопления опыта выполнения забрюшинной лимфаденэктомии, а также внедрения в клиническую практику компьютерной томографии с 3D-реконструкцией почечных сосудов с 2018 г.

Заключение. Частота и разнообразие различных вариаций сосудов забрюшинного пространства у пациентов с герминогенными опухолями обуславливают необходимость тщательной предоперационной подготовки пациентов данной когорты в виде топографической визуализации сосудистого русла.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, анатомия, онкология, забрюшинное пространство, аномалия развития, хирургия

Для цитирования: Мамижев Э.М., Орлова Р.В., Румянцева Д.И. и др. Варианты анатомии сосудистого русла почек у пациентов с герминогенными опухолями забрюшинной локализации. Онкоурология 2026;22(1):60–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-60-70>

Variants of the anatomy of the renal vascular bed in patients with retroperitoneal germ cell tumors

E.M. Mamizhev¹, R.V. Orlova¹, D.I. Rumyantseva², R.A. Melikov¹, Z.A. Tambiyeva³, A.G. Karakhanova⁴,
N.F. Krotov⁴, A.K. Nosov⁴

¹City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranova Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

²Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, Saint Petersburg State University; 154 Naberezhnaya Reki Fontanki, Saint Petersburg 190020, Russia;

³North Caucasian State Academy; 36 Stavropolskaya St., Cherkessk 369001, Karachay-Cherkess Republic, Russia;

⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Eldar Mukhamedovich Mamizhev mamijev@mail.ru

Background. Renovascular anatomy is characterized by complex morphological variations in relation to the number, origin level, length, diameter and topographic relationships of the vessels. Understanding of individual vascular anatomy during the planning of surgical intervention in the retroperitoneal space allows to decrease technical difficulty and achieve better perioperative results.

Aim. To study frequencies of renal vessel variant anatomies that can become intraoperative finds in patients with germ cell tumors of the retroperitoneal location due to incomplete preoperative examination creating technical difficulties during surgical treatment.

Materials and methods. At the first stage, comparison of a group of 407 patients with germ cell tumors with a control group (401 patients with other oncological diseases) by the presence of vascular anomalies was performed. The second stage consisted of intragroup analysis of operative time, blood loss volume and complications in patients after retroperitoneal lymph node dissection depending on the identified vascular anomaly.

Results. Anomalies of renal arteries were identified in 73.2 % of cases in the germ cell tumor group which significantly differed from the control group value of 24.9 % ($p = 0.001$). The frequency of renal vein anomalies in germ cell tumors was 69.0 % compared to 12.5 % in the control group ($p < 0.05$). Median operative time in the total group was 217.2 ± 0.7 min. Statistically significant differences in increase of operative time in the presence of additional arteries ($p = 0.001$) and veins ($p = 0.002$) were observed. Total mean blood loss volume was 389 ± 51.4 mL. Intraoperative blood loss volume significantly depended on injury of additional arteries ($p = 0.003$) and veins ($p = 0.002$). Intraoperative complications associated with injury of the main large vessels were observed in 18.7 % of cases. Clinically significant trend was observed towards decreased intraoperative injury of additional and main vessels (total number of injuries 36 (8.9 %) and 76 (18.7 %), respectively; $p = 0.017$) and, therefore, decreased risk of surgical complications after accumulation of experience in retroperitoneal lymph node dissection and introduction of computed tomography with 3D reconstruction of renal vessels in 2018.

Conclusion. Frequency and diversity of various vessels of the retroperitoneal space in patients with germ cell tumors require careful preoperative preparation of the patients in the form of topographic visualization of the vascular network.

Keywords: germ cell tumor, anatomy, oncology, retroperitoneal space, developmental anomaly, surgery

For citation: Mamizhev E.M., Orlova R.V., Rumyantseva D.I. et al. Variants of the anatomy of the renal vascular bed in patients with retroperitoneal germ cell tumors. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2026;22(1):60–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-60-70>

Введение

Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ), проводимая после индукционной химиотерапии, является крайне сложной в техническом плане операцией и должна выполняться исключительно в специализированных учреждениях. Не редкость, когда в ходе ЗЛАЭ после химиотерапии выявляется прорастание опухолевых масс в соседние органы (почки, поясничные мышцы или крупные сосуды), что требует последующей реконструкции (протезирования полых вен или аорты) [1, 2]. Порядка 40 % всех основных интра-

и послеоперационных урологических осложнений составляют кровотечения, возникающие вследствие повреждения сосудов, что делает их наиболее частой причиной заболеваемости и смертности в периоперационном периоде. Эти данные подчеркивают необходимость проведения тщательной дооперационной навигации [3].

Таким образом, точные топографические ориентиры и знание индивидуальной анатомии пациента в совокупности с пониманием сосудистого эмбриогенеза существенно снижают вероятность повреждения

сосудов и предотвращают катастрофические последствия интраоперационной травмы.

Цель исследования — оценка влияния вариантов сосудистой анатомии на периоперационные результаты.

Материалы и методы

В рамках исследования был проведен ретроспективный анализ данных 407 пациентов с гистологически подтвержденными герминогенными опухолями яичка (ГОЯ), получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) в период с 2013 по 2023 г.

В целях проверки гипотезы о взаимосвязи ГОЯ с наличием сосудистых аномалий I этапом исследования было проведено сравнение с контрольной группой, состоящей из 401 пациента с иными онкологическими заболеваниями: раком толстой кишки, почки, желудка, предстательной железы, легкого, лимфомой.

На II этапе проведен внутригрупповой анализ продолжительности операции, объема кровопотери и развития осложнений у пациентов после ЗЛАЭ в зависимости от выявления сосудистой аномалии (рис. 1).

В период с 2018 по 2023 г. перед каждой ЗЛАЭ ($n = 230$) выполнялась компьютерная томография (КТ) с 3D-реконструкцией в целях оценки наличия сосудистой аномалии для уменьшения интраоперационных рисков повреждения сосудов. В период с 2013 по 2017 г. включительно регистрация сосудистых аномалий осуществлялась интраоперационно ($n = 177$).

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза выполнялась на мультidetекторных томографах CT Ingenuity 128 (Philips), Brilliance 64 (Philips). Сканирование в спиральном режиме применялось со стандартными параметрами: толщина сре-

за — 1–2 мм, коллимация — $64 \times 0,625$, шаг среза — 1,0–1,0 мм, шаг перемещения — 0,9–1,48, напряжение составило 120 кВ, сила тока — 190–450 мА, матрица изображения — 512×512 . Исследование проводилось в положении на спине, с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата 300 МЕ/мл в расчете 1,5 мл/кг массы тела со скоростью введения 3–4 мл/с в артериальную и портальную фазы контрастирования. Для интерпретации полученных КТ-изображений проводился анализ 2D- и 3D-изображений методами MPR (multi-planar reconstruction, мультипланарная реконструкция), MIP (maximum intensity projection, проекция максимальной интенсивности) с толщиной среза 5–6 мм и VRT (volume rendering technique, техника объемной визуализации).

Статистическая обработка данных. Качественные данные были описаны с помощью частот и процентов. Сравнение групп по качеству осуществляли методом таблиц сопряжений с использованием критерия точных критериев Фишера в случае малого числа наблюдений. Все показатели были проверены на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка. Сравнения в группах для нормально распределенных данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в случае распределения, отличного от нормального, — непараметрических критериев Манна–Уитни.

Результаты

I этап

Средний возраст пациентов исследуемой и контрольной групп составил $32 \pm 2,4$ и $54,1 \pm 1,9$ года соответственно. Все пациенты обеих групп были европейской расы.

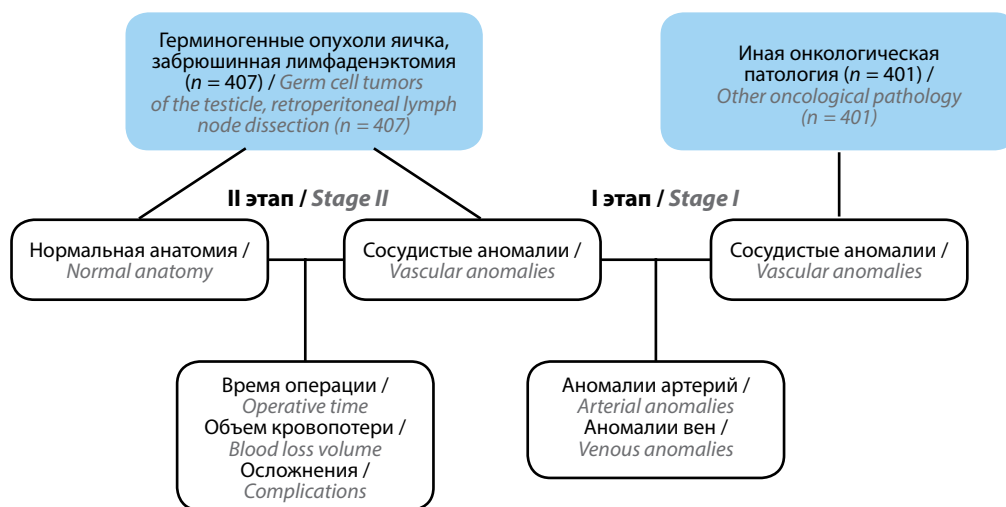


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

В проведенном исследовании сосудистые аномалии почечных артерий отмечены в 73,2 % случаев в группе ГОЯ, что статистически значимо отличалось от контрольной группы – 24,9 % ($p = 0,001$). Частота аномалий почечных вен при ГОЯ составила 69,0 % по сравнению с 12,5 % в контрольной группе также

со статистически значимой разницей между группами. Эти различия могут косвенно подтверждать сформированную нами теорию о сосудистых аномалиях при ГОЯ. Данные о вариантах аномалий артерий и вен представлены в табл. 1, 2. Значимость выполнения КТ-проектирования перед ЗЛАЭ показана на рис. 2–5.

Таблица 1. Варианты артериальных аномалий пациентов в группах исследования, n (%)

Table 1. Variants of arterial anomalies in patients of the study groups, n (%)

Варианты артериальных аномалий* Variant of arterial anomaly*	Группа герминогенных опухолей яичка Testicular germ cell tumor group	Контрольная группа Control group
Нет артериальных аномалий No arterial anomalies	109 (26,8)	301 (75,1)
Дополнительная артерия справа Additional artery on the right	102 (25,1)	33 (8,2)
Дополнительная артерия слева Additional artery on the left	94 (23,1)	34 (8,5)
Аберрантная артерия справа Aberrant artery of the right	6 (1,5)	1 (0,2)
Аберрантная артерия слева Aberrant artery of the left	17 (4,2)	3 (0,7)
Более 2 дополнительных артерий More than 2 additional arteries	6 (1,5)	0
Раннее деление артерий Early artery branching	20 (4,9)	10 (2,5)
Дополнительная артерия справа + дополнительная артерия слева Additional artery on the right + additional artery on the left	25 (6,1)	10 (2,5)
Дополнительная артерия справа + раннее деление артерий от аорты Additional artery on the right + early branching of arteries from the aorta	6 (1,5)	0
Дополнительная артерия слева + аберрантная артерия справа Additional artery on the left + aberrant artery on the right	6 (1,5)	2 (0,5)
Дополнительная артерия слева + раннее деление артерий от аорты Additional artery on the left + early branching of arteries from the aorta	2 (0,5)	4 (1,0)
Аберрантная артерия справа + аберрантная артерия слева Aberrant artery on the right + aberrant artery on the left	4 (1,0)	2 (0,5)
Аберрантная артерия справа + более 2 дополнительных артерий Aberrant artery on the right + more than 2 additional arteries	2 (0,5)	1 (0,2)
Дополнительная артерия справа + дополнительная артерия слева + аберрантная артерия справа + раннее деление артерий Additional artery on the right + additional artery on the left + aberrant artery on the right + early artery branching	2 (0,5)	0
Дополнительная артерия справа + дополнительная артерия слева + раннее деление артерий Additional artery on the right + additional artery on the left + early artery branching	2 (0,5)	0
Дополнительная артерия справа + дополнительная артерия слева + аберрантная артерия слева Additional artery on the right + additional artery on the left + aberrant artery on the left	2 (0,5)	0

Окончание табл. 1
End of table 1

Варианты артериальных аномалий* Variant of arterial anomaly*	Группа герминогенных опухолей яичка Testicular germ cell tumor group	Контрольная группа Control group
Дополнительная артерия слева + раннее деление артерии + отхождение от брыжеечной артерии Additional artery on the right + early artery branching + branching from the mesenteric artery	2 (0,5)	0
Общее число пациентов с артериальными аномалиями Total number of patients with arterial anomalies	298 (73,2)	100 (24,9)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	407 (100)	401 (100)

* $p = 0,001$.

Таблица 2. Варианты венозных аномалий пациентов в группах исследования

Table 2. Variants of venous anomalies in patients of the study groups

Варианты венозных аномалий* Variant of venous anomaly*	Группа герминогенных опухолей яичка Testicular germ cell tumor group	Контрольная группа Control group
Нет венозных аномалий No venous anomalies	126 (31,0)	351 (87,5)
Дополнительная вена справа Additional vein on the right	142 (34,8)	41 (10,2)
Дополнительная вена слева Additional vein on the left	88 (21,6)	1 (0,2)
Ретроаортальная слева Retroaortic on the left	28 (6,9)	4 (1,0)
Дополнительная вена справа + отсутствие левой почки Additional vein on the right + absence of the left kidney	1 (0,2)	0
Дополнительная вена слева + ретроаортальная слева Additional vein on the left + retroaortic on the left	9 (2,4)	2 (0,5)
Дополнительная вена справа + дополнительная вена слева + ретроаортальная слева Additional vein on the right + additional vein on the left + retroaortic on the left	4 (0,9)	1 (0,2)
Дополнительная вена справа + ретроаортоаортальная слева Additional vein on the right + retroaortic on the left	3 (0,7)	1 (0,2)
Дополнительная вена справа + дополнительная вена слева Additional vein on the right + additional vein on the left	6 (1,5)	1 (0,2)
Общее число пациентов с венозными аномалиями Total number of patients with venous anomalies	281 (69,0)	50 (12,5)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	407 (100)	401 (100)

* $p = 0,001$.



Рис. 2. Компьютерно-томографическое 3D-моделирование перед забрюшинной лимфаденэктомией у пациента 25 лет. Дополнительные правая и левая почечные артерии
Fig. 2. Computed tomography 3D modeling prior to retroperitoneal lymph node dissection in a 25-year-old patient. Additional right and left renal arteries

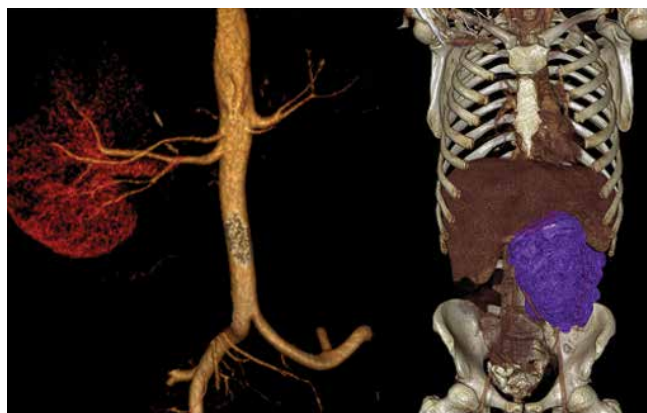


Рис. 3. Компьютерно-томографическое 3D-моделирование перед забрюшинной лимфаденэктомией у пациента 20 лет. Дополнительные правая и левая почечные артерии
Fig. 3. Computed tomography 3D modeling prior to retroperitoneal lymph node dissection in a 20-year-old patient. Additional right and left renal arteries

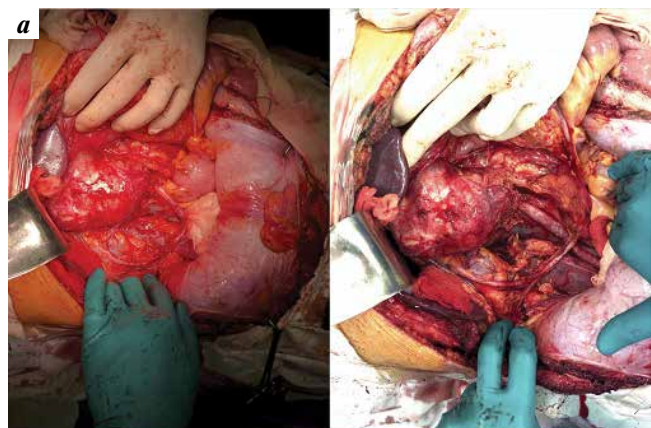


Рис. 4. Интраоперационные фотографии, пациент 27 лет: а — перед выполнением забрюшинной лимфаденэктомии; б — после выполнения забрюшинной лимфаденэктомии: визуализируется добавочная почечная артерия перед нижней полой веной
Fig. 4. Intraoperative photos, 27-year-old patient: а — prior to retroperitoneal lymph node dissection; б — after retroperitoneal lymph node dissection: additional renal artery in front of the inferior vena cava is visualized

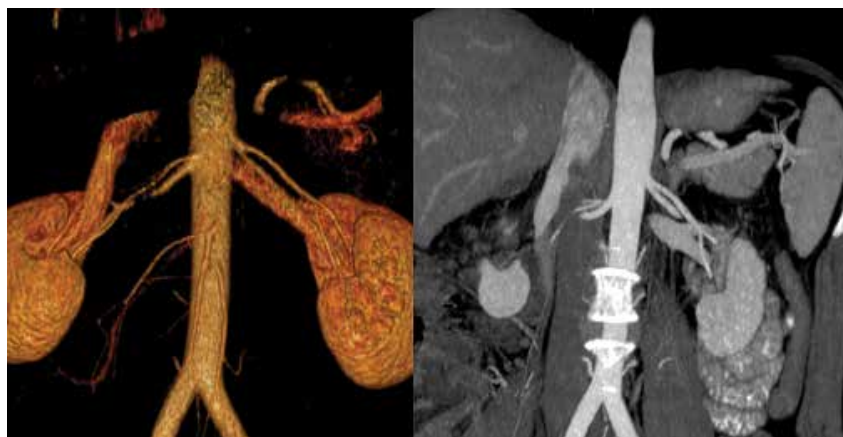


Рис. 5. Компьютерно-томографическое 3D-моделирование перед забрюшинной лимфаденэктомией у пациента 29 лет
Fig. 5. Computed tomography 3D modeling prior to retroperitoneal lymph node dissection in a 29-year-old patient

II этап

Медиана длительности операции в общей группе ЗЛАЭ составила $217,2 \pm 0,7$ мин. В проведенном исследовании нами отмечены статистически значимые различия в увеличении времени операции при наличии дополнительных артерий ($p = 0,001$) и вен ($p = 0,002$).

Общий средний объем кровопотери составил $389 \pm 51,4$ мл. Переливание однокровной крови потребовалось в 41 (10,1 %) случае. Объем интраоперационной кровопотери статистически значимо зависел от повреждения дополнительных артерий ($p = 0,003$) и вен ($p = 0,002$).

Повреждение дополнительных почечных сосудов при лимфаденэктомии отмечалось у 36 (8,9 %) пациентов. По данным КТ инвазия опухоли в стенку сосуда и тромбоз нижней полой вены (НПВ) имелись соответственно у 60 (14,7 %) и 36 (8,9 %) пациентов, однако при интраоперационной оценке истинный тромбоз подтвердился только у 24 (5,9 %) пациентов.

Характеристика подгрупп ЗЛАЭ представлена в табл. 3, 4.

В данном исследовании также были проанализированы интраоперационные хирургические осложнения, связанные с повреждением основных крупных сосудов, которые наблюдались в 18,7 % (табл. 5).

Сосудистые повреждения были купированы следующими способами:

- ушивание сосудистой стенки (пролен 5-0 или 6-0);
- протезирование сосуда (7 (1,7 %) случаев);
- клипирование/перевязка дополнительного сосуда;
- нефрэктомия по причине критической травмы основной артерии (2 случая – 0,5 % от всех ЗЛАЭ);
- ишемия паренхимы почки (перевязка дополнительной артерии) (6 (1,5 %) случаев);
- резекция НПВ ниже почечных сосудов (3 (0,7 %) случая) (рис. 6);
- протезирование стенки аорты по типу экзопротезирования (6 (1,5 %) случаев) (рис. 7).

Отмечены клинически значимая тенденция к уменьшению частоты интраоперационного повреждения добавочных и основных сосудов (общее число повреждений 36 (8,9 %) и 76 (18,7 %) соответственно; $p = 0,017$) и тем самым снижение риска операционных осложнений после накопления опыта выполнения ЗЛАЭ, а также внедрения в клиническую практику КТ с 3D-реконструкцией почечных сосудов с 2018 г. Результатом данной стратегии послужило в том числе снижение клинически значимого (>1000 мл) объема кровотечения ($p = 0,003$) (табл. 6).

Таблица 3. Результаты операции в зависимости от присутствия артериальных аномалий

Table 3. Surgical results depending on the presence of arterial anomalies

Параметр Parameter	Общая группа забрюшинной лимфаденэктомии ($n = 407$) Total group of retroperitoneal lymph node dissection ($n = 407$)	Артериальные аномалии ($n = 298$) Arterial anomalies ($n = 298$)	Нормальная анатомия ($n = 109$) Normal anatomy ($n = 109$)	p
Медиана продолжительности операции, мин Median operative time, min	$217,2 \pm 0,7$	$293 \pm 5,8$	$181 \pm 0,6$	0,001
Средний объем кровопотери, мл Mean blood loss volume, mL	$389 \pm 51,4$	$504 \pm 40,6$	$201 \pm 39,6$	0,003

Таблица 4. Результаты операции в зависимости от присутствия венозных аномалий

Table 4. Surgical results depending on the presence of venous anomalies

Параметр Parameter	Общая группа забрюшинной лимфаденэктомии ($n = 407$) Total group of retroperitoneal lymph node dissection ($n = 407$)	Венозные аномалии ($n = 281$) Venous anomalies ($n = 281$)	Нормальная анатомия ($n = 126$) Normal anatomy ($n = 126$)	p
Медиана продолжительности операции, мин Median operative time, min	$217,2 \pm 0,7$	$324 \pm 2,9$	$197 \pm 6,8$	0,002
Средний объем кровопотери, мл Mean blood loss volume, mL	$389 \pm 51,4$	$498 \pm 65,7$	$203 \pm 44,9$	0,002

Таблица 5. Повреждение основных крупных сосудов в группе всех пациентов при забрюшинной лимфаденэктомии (n = 407)

Table 5. Injury of the main large vessels in the total lymph node dissection group (n = 407)

Осложнение Complication	n	%
Повреждение аорты Injury of the aorta	19	4,7
Повреждение нижней полой вены Injury of the inferior vena cava	11	2,7
Повреждение основных почечных сосудов Injury of the main renal vessels	17	4,2
Повреждение нижней брыжеечной артерии Injury of the inferior mesenteric artery	13	3,2
Повреждение гонадной вены Injury of the pudendal vein	15	3,7
Повреждение чревного ствола Injury of the celiac trunk	1	0,3
<i>Всего</i> <i>Total</i>	76	



Рис. 6. Резекция нижней полой вены при забрюшинной лимфаденэктомии

Fig. 6. Resection of the inferior vena cava during retroperitoneal lymph node dissection

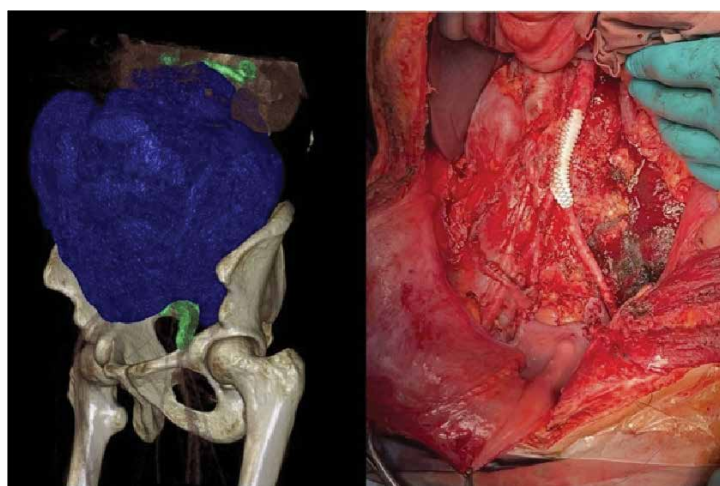


Рис. 7. Интраоперационная визуализация протезированной аорты

Fig. 7. Intraoperative visualization of the aorta with a prosthesis

Таблица 6. Динамика операционных результатов забрюшинной лимфаденэктомии
Table 6. Dynamics of surgical results of retroperitoneal lymph node dissection

Параметр Parameter	Забрюшинная лимфаденэктомия, n Retroperitoneal lymph node dissection, n		p
	2013–2017 гг. (n = 187) 2013–2017 (n = 187)	2018–2023 гг. (n = 220) 2018–2023 (n = 220)	
Повреждение сосудов Vessel injury	82	30	0,017
Объем кровопотери >1000 мл Blood loss volume >1000 mL	25	16	0,003

Обсуждение

Наиболее опасным и потенциально катастрофическим осложнением ЗЛАЭ является повреждение сосудов. Несмотря на то что при первичных герминовых опухолях это случается редко, повреждение крупных сосудов представляет собой значительный риск у пациентов, перенесших ЗЛАЭ.

Воспалительная реакция в забрюшинном пространстве после химиотерапии значительно затрудняет диссекцию по анатомо-фасциальным плоскостям. Кроме того, ЗЛАЭ с большей вероятностью будет выполняться у мужчин с более крупными распространенными опухолями, часть из которых может прорасти в соседние органы или сосудистые структуры. В общенациональном исследовании пациентов, перенесших ЗЛАЭ в период с 2007 по 2012 г., частота дополнительных процедур, таких как нефрэктомия или сосудистая реконструкция, составила 19 % после химиотерапии по сравнению с 1 % во время первичной ЗЛАЭ [4].

Перед проведением ЗЛАЭ тщательное обследование пациента и различные предоперационные методы визуализации имеют первостепенное значение. Признаки сосудистой инвазии, присутствующие при физикальном обследовании, включают отек нижних конечностей и хорошо развитое абдоминальное коллатеральное кровообращение. Большая объемная опухоль, примыкающая к основным сосудистым структурам на КТ, особенно справа, предполагает необходимость реконструкции сосудов. Определение анатомии сосудов и вероятности проникновения опухоли забрюшинного образования в соседние структуры снижает риски непреднамеренного повреждения анатомических структур [5]. Во всех случаях хирург, выполняющий ЗЛАЭ, должен хорошо знать вариации сосудистой анатомии и владеть методами контроля сосудов. Учитывая сложность операции, ЗЛАЭ должна выполняться в специализированных центрах опытными хирургами. Также разумно иметь сосудистого хирурга, который поможет с серьезной реконструкцией, если в этом возникнет необходимость.

Артериальные аномалии

Множественные почечные артерии встречаются примерно у трети всех пациентов [4, 6]. Добавочная или сегментарная почечная артерия может начинаться на уровне ворот почки или на различном расстоянии каудальнее основной почечной артерии. Добавочные правые почечные артерии, отходящие каудальнее ворот почки, могут проходить впереди полых вен и подвергаются более высокому риску повреждения, особенно если они не обнаруживаются при предоперационной визуализации на КТ. Восстановление при повреждениях этих небольших сосудов — очень сложный процесс, поэтому их лучше избегать. Повреждение основной почечной артерии чаще встречается слева, так как лимфатический отток на левой стороне расположен чуть ниже ворот почки.

Интенсивная десмопластическая реакция после химиотерапии при диссекции большого левостороннего образования может привести к нефрэктомии. Согласно недавним сообщениям, 10–14 % пациентов, перенесших ЗЛАЭ, нуждаются в адыювантной нефрэктомии, преимущественно слева [7, 8]. Правая почечная артерия в первую очередь подвергается риску при диссекции объемных интрааортокаваальных образований.

Повреждение аорты встречается редко, однако в ряде случаев могут потребоваться резекция и протезирование. В самой крупной на сегодняшний день серии протезирование аорты потребовалось всего в 1 % из 1250 операций ЗЛАЭ. Повреждение возникает, когда в процессе удаления плотно спаянной массы создается субадвентициальная плоскость, и удаление адвентиции вместе с образованием существенно ослабляет стенку аорты и может привести к послеоперационной аневризме или разрыву аорты. В тех случаях, когда в ходе диссекции отслаиваются большие сегменты адвентиции, рекомендуется выполнить замещение аорты синтетическим трансплантатом [9].

Венозные аномалии

Наиболее распространенными анатомическими аномалиями являются двойная полая вена, левосто-

ронняя НПВ, околоаортальная левая почечная вена или ретроаортальная левая почечная вена. Полное «зеркальное» расположение также возможно, но в очень редких случаях.

Двойная полая вена встречается у 2–3 % всех людей, согласно исследованиям на трупах. Левосторонний ствол обычно соединяется с левой почечной веной и пересекает среднюю линию либо сзади, либо спереди от аорты, впадая в правосторонний ствол, который затем обычно поднимается в грудную клетку [10–12].

Транспозиция полой вены или левосторонней полой вены является редкой аномалией, встречающейся примерно у 0,5 % пациентов. Полая вена, если она присутствует, будет подниматься с левой стороны до уровня почечных сосудов, где она обычно пересекает срединную линию впереди аорты и каудальнее верхней брыжеечной артерии. Затем ствол полой вены обычно поднимается в грудную клетку. Смещенная полая вена может также пересечь заднюю часть аорты, но это менее распространено [12].

Аномальное расположение сосудов почек также может быть проблематичным, если его не распознать на дооперационном этапе. До 8 % населения имеют как переднюю, так и заднюю ветви левой почечной вены, окружающие аорту. Их также обычно называют циркулярным воротником. Несколько менее распространенным вариантом является ретроаортальная левая почечная вена, которая встречается примерно у 3 % населения. Распознавание ретроаортальной левой почечной вены особенно важно, потому что ее можно принять за поясничную вену и непреднамеренно лигировать. Следует отметить, что может присутствовать более одной правой почечной вены [13].

Одной из наиболее распространенных проблем является перевязка/клипирование хрупких поясничных вен, впадающих в НПВ. Хотя классически опи-

сывается одна вена в каждом поясничном отделе, количество и размер могут иметь значительные различия. В исследовании Университета Индианы анатомия поясничных вен была изучена в 102 последовательных ЗЛАЭ. Авторы отметили, что количество инфраренальных поясничных вен может варьироваться в пределах 0–4 справа и 1–4 слева. Также у значительного числа больных имелись 2 и более поясничные вены, которые перед впадением в НПВ объединялись в общий ствол, а у 43 % больных имелась поясничная вена, впадающая в левую почечную вену [14].

Зачастую метастатические забрюшинные лимфатические узлы окружают НПВ, проникая в стенку с образованием опухолевого тромба. Кроме того, в условиях ЗЛАЭ тяжелая десмопластическая реакция после химиотерапии может сделать невозможным отделение новообразования от стенки НПВ. Во всех этих случаях может потребоваться полное удаление части НПВ. В большом исследовании с участием 955 пациентов, перенесших ЗЛАЭ, Beck и Lalka сообщили, что 6,8 % пациентов нуждались в инфраренальной резекции НПВ, причем почти у одной трети опухоль находилась в полой вене [15].

Заключение

Ключевыми конечными точками хирургического лечения ГОЯ являются качество выполнения ЗЛАЭ, а также минимизация процента осложнений как в интра-, так и в послеоперационном периоде. Результаты нашей работы демонстрируют корреляцию между ГОЯ и аномалиями почечных сосудов, а также влияние последних на операционные показатели. Опираясь на проведенное исследование, можно сделать вывод, что использование КТ с 3D-реконструкцией перед ЗЛАЭ достоверно снижает риски повреждения дополнительных артерий и вен, что в свою очередь влияет на объем кровопотери во время операции, а также длительность ее выполнения.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Beck S.D., Foster R.S., Bihrl R. et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? Cancer 2007;110(6):1235–40. DOI: 10.1002/cncr.22898
2. Busch J., Magheli A., Erber B. et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer—a single center analysis. BMC Urol 2012;12:15. DOI: 10.1186/1471-2490-12-15
3. Opitz I., Gantert W., Giger U. et al. Bleeding remains a major complication during laparoscopic surgery: analysis of the SALT database. Langenbecks Arch Surg 2005;390:128–33.
4. Macleod L.C., Rajanahally S., Nayak J.G. et al. Characterizing the morbidity of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer in a national cohort of privately insured patients. Urology 2016;91:70–6. DOI: 10.1016/j.urology.2016.01.010
5. Wysocki A.P., Hetherington R., Nicol D. et al. Haemodynamic assessment following inferior vena cava resection without replacement. ANZ J Surg 2004;74(8):667–70. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03127.x
6. Corral D.A., Varma D.G., Jackson E.F. et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography before postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. Urology 2000;55(2):262–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00428-8
7. Djaladat H., Nichols C., Daneshmand S. Adjuvant surgery in testicular cancer patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. Ann Surg Oncol 2012;19(7):2388–93. DOI: 10.1245/s10434-012-2284-8

8. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et al. Vascular considerations in postchemotherapy. Retroperitoneal lymph-node dissection: part II. World J Urol 1994;12(4):187–9. DOI: 10.1007/BF00185669
9. MacLennan, Gregory T. Hinman's atlas of urosurgical anatomy, 2012.
10. Mathews R., Smith P.A., Fishman E.K. et al. Anomalies of the inferior vena cava and renal veins: embryologic and surgical considerations. Urology 1999;53(5):873–80. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00007-2
11. Babaian R.J., Johnson D.E. Major venous anomalies complicating retroperitoneal surgery. South Med J 1979;72(10):1254–8. DOI: 10.1097/00007611-197910000-00012
12. Mayo J., Gray R., St Louis E. et al. Anomalies of the inferior vena cava. AJR Am J Roentgenol 1983;140(2):339–45. DOI: 10.2214/ajr.140.2.339
13. Malaki M., Willis A.P., Jones R.G. Congenital anomalies of the inferior vena cava. Clin Radiol 2012;67(2):165–71. DOI: 10.1016/j.crad.2011.08.006
14. Baniel J., Foster R.S., Donohue J.P. Surgical anatomy of the lumbar vessels: implications for retroperitoneal surgery. J Urol 1995;153(5):1422–5.
15. Beck S.D., Lalka S.G. Long-term results after inferior vena caval resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer. J Vasc Surg 1998;28(5):808–14. DOI: 10.1016/s0741-5214(98)70055-2

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>

А.Г. Караханова / A.G. Karakhanova: <https://orcid.org/0000-0002-1913-9390>

Н.Ф. Кротов / N.F. Krotov: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 15.01.2026. Принята к публикации: 27.02.2026. Опубликована онлайн: 29.06.2026.

Article submitted: 15.01.2026. Accepted for publication: 27.02.2026. Published online: 29.06.2026.

Онкоцитарная опухоль почки низкой степени злокачественности: клинический случай

В.В. Протошак¹, Е.Г. Карпущенко¹, А.С. Перемышленко², А.С. Измуханов¹, Д.А. Галиук¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²СПбГБУЗ «Клиническая больница святителя Луки», Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий; Россия, 195009 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46

Контакты: Дмитрий Александрович Галиук galiukurolog@mail.ru

Онкоцитарная опухоль почки низкой степени злокачественности – крайне редкая и новая разновидность новообразования. Ее отличительной чертой является сочетание доброкачественных и злокачественных признаков, а первое описание морфологического вида датировано 2019 г. С этого периода в 9 публикациях, из которых одна отечественная, проанализировано 75 случаев заболевания. Систематические обзоры и рандомизированные клинические исследования отсутствуют. В настоящее время нет рекомендаций, протоколов ведения и лечения пациентов с этой редкой патологией ввиду малого количества данных. В статье представлено клиническое наблюдение диагностики и лечения больного с онкоцитарной опухолью почки низкой степени злокачественности.

Ключевые слова: онкоцитарная опухоль почки низкой степени злокачественности, опухоль, рак, онкоцитомы

Для цитирования: Протошак В.В., Карпущенко Е.Г., Перемышленко А.С. и др. Онкоцитарная опухоль почки низкой степени злокачественности: клинический случай. Онкоурология 2026;22(1):71–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-71-75>

Low-grade oncocytic renal tumor: a clinical case

V.V. Protoshchak¹, E.G. Karpushchenko¹, A.S. Peremyshlenko², A.S. Izmukhanov¹, D.A. Galiuk¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²St. Luka's Clinical Hospital, City Center for Endoscopic Urology and New Technologies; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia

Contacts: Dmitriy Aleksandrovich Galiuk galiukurolog@mail.ru

Low-grade oncocytic renal tumor is an extremely rare and new type of neoplasm. Its distinctive feature is a combination of benign and malignant signs, and the first description of the morphological species dates back to 2019. Since this period, 75 cases have been analyzed in 9 publications, one of which is domestic. Systematic reviews and randomized clinical trials are lacking. Currently, there are no recommendations, protocols for the management and treatment of patients with this rare pathology due to the small amount of data. The article presents a clinical observation of the diagnosis and treatment of a patient with a low-grade oncocytic tumor of the kidney.

Keywords: low-grade oncocytic renal tumor, tumor, cancer, oncocytoma

For citation: Protoshchak V.V., Karpushchenko E.G., Peremyshlenko A.S. et al. Low-grade oncocytic renal tumor: a clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(1):71–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-71-75>

Введение

Онкоцитарная опухоль почки низкой степени злокачественности (ОПНСЗ) – крайне редкая разновидность новообразования, имеющая общие черты с онкоцитомой и хромофобным почечно-клеточным

раком. Это образование имеет инертное биологическое поведение и часто неправильно интерпретируется в клинической практике. ОПНСЗ обычно представляет собой небольшую массу со средним размером от 3 до 4 см [1]. В отдельных случаях встречались круп-

ные узлы, превышающие 10 см [2]. По данным зарубежных авторов, в подавляющем большинстве наблюдений стадия заболевания соответствует почечно-клеточному раку pT1a или pT1b [3, 4]. Чаще ОПНСЗ обнаруживается в виде одиночной опухоли.

При визуальной оценке новообразование имеет плотную консистенцию, на разрезе определяется однородная желто-коричневая или бурая поверхность без признаков кистозной трансформации или некротических изменений, хотя в центральных отделах могут встречаться ограниченные геморрагические участки. ОПНСЗ имеет плотное тубулярное, тубулоретикулярное или трабекулярное строение. Как правило, опухоль резко отграничена от почечной паренхимы, но не имеет капсулы, а на периферии визуализируются редкие почечные канальцы. Неопластические клетки однородно эозинофильны с мелкозернистой цитоплазмой. Ядра представлены округлыми или слегка овальными структурами с ровными контурами и минимальными проявлениями атипии. Особенностью этих клеток является наличие тонких перинуклеарных просветлений, формирующих своеобразные ореолы вокруг ядер, степень выраженности которых варьируется в разных участках опухоли — от едва заметных до достаточно отчетливых [5].

Согласно данным литературы, заболевание чаще выявлялось у женщин (1:1,3), хотя гендерное распределение, о котором сообщалось, в отдельных исследованиях было несколько различным. ОПНСЗ обычно обнаруживалась у пациентов старше 65 лет. На сегодняшний день большинство случаев новообразований с доступным последующим наблюдением протекали инертно без признаков прогрессирования и метастазирования. Ввиду редкой встречаемости стандартов лечения и принципов классификации рассматриваемой патологии не существует [6].

Клинический случай

Пациент И., 54 года, считает себя больным с ноября 2023 г., когда во время планового углубленного медицинского обследования по данным ультразвукового исследования в верхней трети переднего сегмента левой почки выявлено новообразование размером до 1,5 см. В декабре 2023 г. обратился в клинику урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. При осмотре живот мягкий, безболезненный, поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, свободное.

По данным ультразвукового исследования чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена, в верхнем сегменте левой почки обнаружено округлое тканевое образование диаметром 1,8 см (рис. 1).

Результаты позволили интерпретировать находку как потенциально злокачественное заболевание, ввиду чего выполнено стадирование — компьютерная томогра-



Рис. 1. Ультразвуковое изображение левой почки (метками выделена опухоль)

Fig. 1. Ultrasound image of the left kidney (tumor is marked with markers)

фия грудной клетки, живота и таза с контрастным усилением (рис. 2). В паренхиме верхнего сегмента левой почки визуализируется округлое образование размерами 1,6 × 1,5 × 1,5 см и плотностью при нативном сканировании +27 HU, в артериальной фазе — +112 HU, в венозной — +95 HU и в отсроченной через 7 мин — +55 HU. Выделительная функция почек не нарушена. Образование оценено как злокачественное и требовало активной тактики — хирургического лечения.

Пациенту в декабре 2023 г. выполнена операция — лапароскопическая резекция левой почки. Ход вмешательства: под общей анестезией в положении пациента лежа на правом боку выделена левая почка. По передней поверхности в верхнем полюсе определялись контуры наполовину экзофитного патологического образования до 1,5 см в диаметре. Опухоль резецирована эндоскопическими ножницами, отступая на 0,5 см от ее краев.

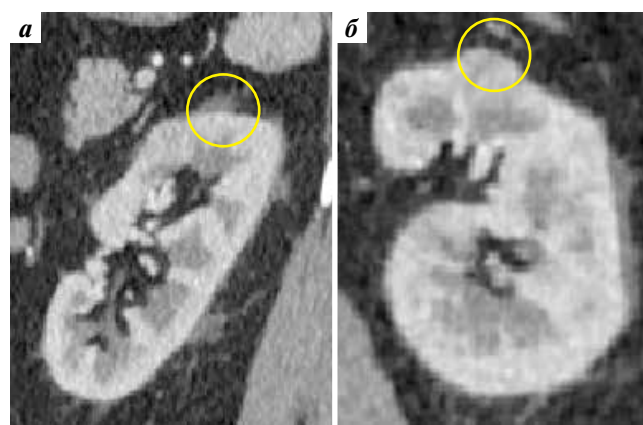


Рис. 2. Компьютерная томограмма левой почки: а — аксиальная плоскость; б — фронтальная плоскость. Окружностью выделена опухоль

Fig. 2. Computed tomogram of the left kidney: а — axial plane; б — frontal plane. The tumor is outlined in a circle

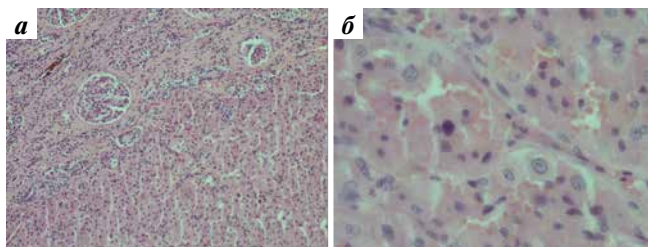


Рис. 3. Онкоцитарная опухоль (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а), $\times 400$ (б))

Fig. 3. Oncocytic tumor (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (a), $\times 400$ (b))

Ложе прошито двухрядным швом нитью V-Лос. Пережатие почечных сосудов не проводилось. Удаленная ткань извлечена в контейнере для эвакуации органов. В забрюшинное пространство слева установлен дренаж. Послеоперационный период протекал без особенностей, уретральный катетер и дренаж удалены на 1-е и 3-и сутки после вмешательства соответственно. Пациент выписан на 8-е сутки после хирургического лечения.

Макроскопическое описание операционного материала: округлое плотное образование диаметром 2,0 см, солидного строения, хорошо отграниченное, красно-коричневого цвета, с участками сероватого оттенка, поверхность гладкая.

По данным гистологического исследования выявлены структуры опухоли, представленные солидными полями (местами с формированием канальцеподобных структур) укрупненных онкоцитоподобных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, слабым полиморфизмом без митотической активности и участками кровоизлияний без признаков ангиолимфоваскулярной инвазии. Отдельные фрагменты жировой ткани типового строения (рис. 3).

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании опухолевых клеток: CD117, CD15, виментин, рах2 и рах8 — отрицательны; CD10 — слабоположительный; цитокератин 7 (СК7), AE1/AE3 и EMA — положительны (рис. 4). Индекс пролиферативной активности по уровню экспрессии Ki-67 до 1–2 %. Результаты микроско-

пического и ИГХ-анализа соответствуют морфологической картине ОПНСЗ.

Согласно современным представлениям пациенту было рекомендовано выполнение биохимического анализа крови, компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства через 3, 6 и 12 мес, компьютерной томографии грудной полости через год [7]. В настоящее время период наблюдения после хирургического лечения составляет 18 мес. Пациент чувствует себя удовлетворительно, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи без патологии. По результатам контрольных компьютерных томографий живота и таза, а также органов грудной клетки с контрастированием данных о наличии рецидива онкологического процесса не получено. По верхнему краю левой почки определяется зона послеоперационных изменений в виде истончения паренхимы с наличием клипсы в структуре и явлениями рубцового паранефрита (рис. 5). Данных об изменении лимфатических узлов в зоне сканирования не получено, выделительная функция обеих почек сохранена.



Рис. 5. Компьютерная томограмма левой почки во фронтальной плоскости (12 мес после операции)

Fig. 5. Computed tomogram of the left kidney in the frontal plane (12 months after surgery)

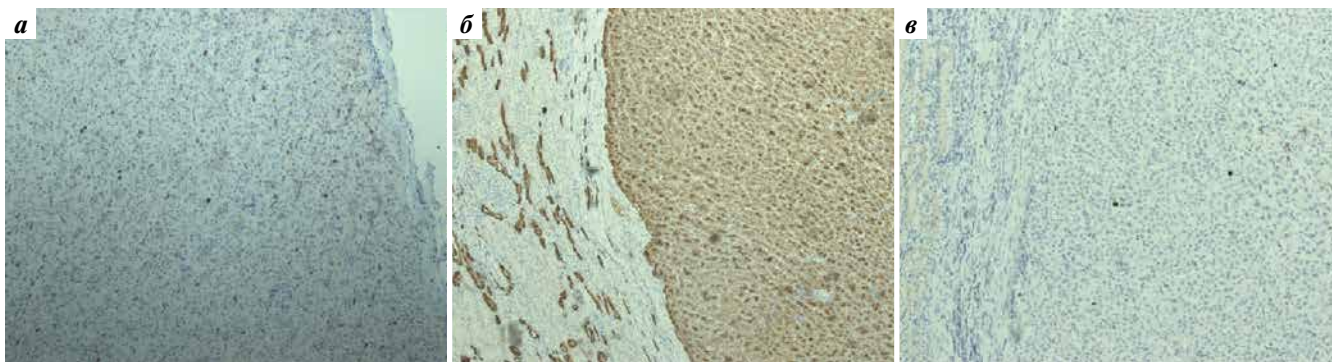


Рис. 4. Онкоцитарная опухоль. Иммуногистохимическое исследование ($\times 100$): а — Ki-67; б — цитокератин 7; в — EMA

Fig. 4. Oncocytic tumor. Immunohistochemical study ($\times 100$): а — Ki-67; б — cytokeratin 7; в — EMA

Обсуждение

У нашего пациента, как и в большинстве описанных в литературе клинических случаев, заболевание протекало бессимптомно. Оно случайно выявлено при ультразвуковом исследовании во время планового углубленного медицинского обследования. Учитывая все лучевые признаки злокачественного новообразования, было принято решение об активной тактике — лапароскопической резекции левой почки. В первом гистологическом заключении картина и иммунофенотип наиболее соответствовали онкоцитарной опухоли, код ICD (Международная классификация болезней) указан не был. В целях минимизации возможных ошибок и подтверждения столь редкого диагноза морфологическое исследование удаленной опухоли проводилось еще дважды в разных лабораториях, включая учреждение экспертного уровня. При последующей диагностике новообразование характеризовалось как онкоцитарная опухоль с низким злокачественным потенциалом, ICD код также не установлен.

В классификациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004 и 2016 гг. в группе онкоцитарных опухолей почки рассматривались 2 варианта: собственно онкоцитомы (ICD код 8290/0) и хромофобный почечно-клеточный рак (ICD код 8317/3) [8, 9]. В классификации ВОЗ 2022 г. опухоли почки с эозинофильной или онкоцитарной цитоплазмой дополнительно рассмотрены в категории «другие онкоцитарные опухоли почки». При этом указано, что некоторые из этих образований с эозинофильной или онкоцитарной цитоплазмой в настоящее время четко определены. Другие считаются новыми образованиями, данные для которых еще собираются: эозинофильная вакуолизированная опухоль (EVT) и ОПНСЗ (LOT (low-grade oncocytic tumour)) [10] (табл. 1).

Первая попытка выделения ОПНСЗ предпринята в 2019 г., когда были описаны 28 подобных новообразований из 4 крупных архивов. В рамках исследования были изучены различные морфологические критерии опухолей, в том числе широкая панель ИГХ-маркеров. Все 28 ОПНСЗ имели характерные признаки: маркер CD117 — отрицательный, цитокератин 7 — положительный [6]. При проведении ИГХ-диагностики опухоли почки пациента в нашем случае указаны следующие маркеры: CD117, CD15, виментин, рах2 и рах8 — отрицательны; CD10 — слабopоложительный; цитокератин 7, AE1/AE3 и ЕМА — положительны, Ki-67 — 1–2 %.

Такой морфологический вариант новообразования почки, как ОПНСЗ, впервые описанный в 2019 г. и кратко представленный в классификации ВОЗ 2022 г., не имеет однозначных доказательств по ИГХ-критериям [6, 10].

Таблица 1. Классификация опухолей почки Всемирной организации здравоохранения 2022 г.

Table 1. World Health Organization classification of tumors 2022

- **Светлоклеточные почечно-клеточные опухоли**
 - Clear cell renal cell tumors
 - Светлоклеточный почечно-клеточный рак
Clear cell renal cell carcinoma
 - Мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала
Multilocular cystic tumor of low malignant potential
- **Папиллярные почечные опухоли**
 - Papillary renal tumors
 - Папиллярная аденома
Papillary adenoma
 - Папиллярный почечно-клеточный рак
Papillary renal cell carcinoma
- **Онкоцитарные и хромофобные почечные опухоли**
 - Oncocytic and chromophobe renal tumors
 - Онкоцитомы
Oncocytoma
 - Хромофобный почечно-клеточный рак
Chromophobe renal cell carcinoma
 - Другие онкоцитарные опухоли почки
Other oncocytic renal tumors
- **Опухоли собирательных протоков**
 - Papillary clear cell tumor
 - Онкоцитомы
Oncocytoma
 - Рак из собирательных протоков
Collecting duct carcinoma
- **Другие почечные опухоли**
 - Other renal tumors
 - Папиллярная светлоклеточная опухоль
Papillary clear cell tumor
 - Муцинозный тубулярный и веретенноклеточный рак
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
 - Тубулокистозный почечно-клеточный рак
Tubulocystic renal cell carcinoma
 - Приобретенный почечно-клеточный рак, ассоциированный с кистозной болезнью
Acquired renal cell carcinoma associated with cystic disease
 - Эозинофильный солидно-кистозный рак
Eosinophilic solid cystic carcinoma
 - Почечно-клеточный рак БДУ
Renal cell carcinoma NOS
- **Почечные карциномы с определенными молекулярными изменениями**
 - Renal carcinomas with specific molecular alterations
 - Почечно-клеточный рак с перестройкой TFE3
Renal cell carcinoma with TFE3 rearrangement
 - Почечно-клеточный рак с перестройкой TFEB
Renal cell carcinoma with TFEB rearrangement
 - Почечно-клеточный рак с мутацией ELOG (TCEB1)
Renal cell carcinoma with ELOG (TCEB1) mutation
 - Фумарат-гидратаза дефицитный рак
Fumarate hydratase-deficient carcinoma
 - Сукцинатдегидрогеназа дефицитный рак
Succinate dehydrogenase-deficient carcinoma
 - Почечно-клеточный рак с реаранжировкой ALK
Renal cell carcinoma with ALK rearrangement
 - SMARCB1-дефицитный медуллярный рак
SMARCB1-deficient medullary carcinoma

Примечание. БДУ — без дополнительного уточнения.
Note. NOS — not otherwise specified.

Заключение

Таким образом, ОПНСЗ является редкой и диагностически не дифференцируемой от почечно-клеточного рака. Результаты компьютерной томографии при этом заболевании соответствуют картине злокачественного новообразования, а выявление ОПНСЗ возможно только после хирургической операции, микроскопического

и ИГХ-исследования удаленного материала. До морфологического описания эта опухоль доброкачественных и злокачественных патогномичных признаков не имеет. Онкологический прогноз степени агрессивности, рецидивирования и метастазирования неизвестен. Требуются пристальное наблюдение за пациентами и накопление дальнейшего клинического опыта.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Trpkov K., Hes O. New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification. *Histopathology* 2019;74(1):31–59. DOI: 10.1111/HIS.13727
2. Kravtsov O., Gupta S., Cheville J.C. et al. Low grade oncocytic tumor of kidney (CK7-positive, CD117-negative). Incidence in a single institutional experience with clinicopathological and molecular characteristics. *Hum Pathol* 2021;114:9–18. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.04.013
3. Guo Q., Liu N., Wang F. et al. Characterization of a distinct low-grade oncocytic renal tumor (CD117-negative and cytokeratin 7-positive) based on a tertiary oncology center experience: the new evidence from China. *Virchows Arch* 2021;478(3):449–58. DOI: 10.1007/s00428-020-02927-0
4. Akgul M., Al-Obaidy K.I., Cheng L., Idrees M.T. Low-grade oncocytic tumour expands the spectrum of renal oncocytic tumours and deserves separate classification: a review of 23 cases from a single tertiary institute. *J Clin Pathol* 2022;75(11):772–5. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207478
5. Mansoor M., Siadat F., Trpkov K. Low-grade oncocytic tumor (LOT) – a new renal entity ready for a prime time: an updated review. *Histol Histopathol* 2022;37(5):405–13. DOI: 10.14670/HH-18-435
6. Trpkov K., Williamson S.R., Gao Y. et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology* 2019;75(2):174–84. DOI: 10.1111/his.13865
7. Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Попов С.В. и др. Эндовидео-хирургия новообразований почки. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2018. 44 с. Shestaev A.Yu., Protoshchak V.V., Popov S.V. et al. Endovideosurgery of kidney neoplasms. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova, 2018. 44 p.
8. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon, 2004. 299 p.
9. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
10. 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

Вклад авторов

В.В. Протошак: разработка концепции исследования, научное редактирование;
Е.Г. Карпушенко: хирургическое лечение пациента, анализ полученных данных, написание статьи;
А.С. Перемышленко: обзор публикаций по теме статьи, обработка данных;
А.С. Измуханов: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи;
Д.А. Галиук: сбор данных, обработка данных.

Authors' contributions

V.V. Protoshchak: developing the research concept, scientific editing;
E.G. Karpushchenko: surgical treatment of the patient, analysis of the obtained data, article writing;
A.S. Peremyshlenko: reviewing of publications of the article's theme, data processing;
A.S. Izmukhanov: data collection, reviewing of publications of the article's theme;
D.A. Galiuk: data collection, data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>
Е.Г. Карпушенко / E.G. Karpushchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7464-5926>
А.С. Измуханов / A.S. Izmukhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0221-5681>
Д.А. Галиук / D.A. Galiuk: <https://orcid.org/0009-0000-8986-999X>

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: 15.01.2026. Принята к публикации: 10.03.2026. Опубликовано онлайн: 29.06.2026.

Article submitted: 15.01.2026. Accepted for publication: 10.03.2026. Published online: 29.06.2026.

Клинический случай лечения пациента с герминогенной опухолью в условиях реанимационного отделения

С.А. Арькова¹, П.В. Голубев², Е.С. Кузьмина³, Я.И. Суряхина³, Ж.И. Банова³, В.М. Кузьмин¹, А.А. Громов¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, пр-д Коломенский, 4

Контакты: Павел Вячеславович Голубев golubev194@gmail.com

Герминогенные опухоли яичка представляют собой наиболее распространенные злокачественные новообразования у мужчин молодого возраста. Несмотря на высокую излечиваемость, часть пациентов обращаются в крайне тяжелом состоянии, обусловленном распространенным опухолевым процессом. В статье представлен клинический случай лечения 28-летнего пациента с билатеральной герминогенной опухолью яичка (эмбриональная карцинома), осложненной метастатическим поражением легких, печени и лимфатических узлов, а также тромбозом нижней полой вены с распространением в правое предсердие. В связи с дыхательной недостаточностью пациент находился в отделении реанимации на искусственной вентиляции легких. Инициировано лечение цисплатином в монорежиме, затем проведена эскалация терапии до схемы TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) с профилактикой гранулоцитарно-макрофагальными колониестимулирующими факторами. Несмотря на критическое исходное состояние, отмечена положительная динамика: улучшение общего самочувствия, нормализация показателей онкомаркеров и почти полный ответ по данным компьютерной томографии после 4 курсов химиотерапии. Представленный случай подтверждает, что проведение системной терапии возможно и оправдано даже в условиях интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких и может приводить к клиническому выздоровлению и регрессии опухоли.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, реанимация, паклитаксел, ифосфамид, цисплатин

Для цитирования: Арькова С.А., Голубев П.В., Кузьмина Е.С. и др. Клинический случай лечения пациента с герминогенной опухолью в условиях реанимационного отделения. Онкоурология 2026;22(1):76–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-76-81>

Clinical case of treatment of a patient with germ cell tumor in the intensive care unit

S.A. Arkova¹, P.V. Golubev², E.S. Kuzmina³, Ya.I. Suryakhina³, Zh.I. Banova³, V.M. Kuzmin¹, A.A. Gromov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

²A.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;

³S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy Proezd, Moscow 115446, Russia

Contacts: Pavel Vyacheslavovich Golubev golubev194@gmail.com

Testicular germ cell tumors are the most common malignant neoplasms in young men. Despite overall high curability, some patients present with advanced disease and critical general condition caused by extensive tumor burden. We report a clinical case of a 28-year-old male with bilateral testicular germ cell tumor (embryonal carcinoma) complicated by metastatic involvement of the lungs, liver, lymph nodes, and inferior vena cava thrombosis extending into the right atrium. The patient was admitted to the intensive care unit due to severe respiratory failure and required mechanical ventilation. Cisplatin monotherapy was initiated, followed by escalation to the paclitaxel–ifosfamide–cisplatin (TIP)

regimen with granulocyte-macrophage colony-stimulating factors prophylaxis. Despite the initial critical condition, significant clinical improvement was achieved, including normalization of tumor markers and near-complete response according to CT imaging after four cycles of chemotherapy. This case highlights that systemic chemotherapy can and should be administered even in intensive care settings, including mechanical ventilation, and may lead to clinical recovery and tumor regression.

Keywords: germ cell tumors, intensive care, paclitaxel, ifosfamide, cisplatin

For citation: Arkova S.A., Golubev P.V., Kuzmina E.S. et al. Clinical case of treatment of a patient with germ cell tumor in the intensive care unit. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):76–81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-76-81>

Введение

Рак яичка является самым распространенным онкологическим заболеванием в структуре солидных новообразований, поражающих молодых мужчин в возрасте от 15 до 44 лет [1, 2]. По данным мировой литературы, ежегодно в мире выявляется около 7200 новых случаев заболевания [3]. В нашей стране число впервые установленных диагнозов стабильно составляет в среднем от 1300 случаев в год [4]. Более 95 % злокачественных новообразований яичка представлено герминогенными опухолями, происходящими из первичных половых клеток, являющихся предшественниками сперматозоидов [5]. К этой группе в свою очередь относятся семиномы и несеминозные герминогенные опухоли, включающие эмбриональную карциному, опухоль желточного мешка, хориокарциному и др. [6]. У большинства пациентов (до 64 %) заболевание диагностируется на I стадии, однако из-за быстрого роста и раннего распространения герминогенных опухолей число пациентов с IV стадией процесса остается значительным [7, 8].

За последние 50 лет был достигнут значительный прогресс в лечении герминогенных опухолей яичка, что привело к существенному увеличению показателей излечения даже распространенных стадий заболевания. Например, для сеинома 5-летняя выживаемость составляет 99, 92 и 85 % для пациентов с диагнозом на стадиях I, II и III соответственно [5, 9]. Однако несеминозные герминогенные опухоли ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость для пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом после радикального лечения составляет соответственно 90, 76 и 55 % [10].

При этом герминогенные опухоли яичка обладают самой высокой частотой излечения среди всех распространенных солидных новообразований: около 90 % всех случаев опухолей такого типа хорошо поддаются химиотерапии и высокочувствительны к ней [11]. В связи с этим противоопухолевое лечение должно рассматриваться даже у пациентов в крайне тяжелом состоянии, обусловленном массивной распространенностью опухолевого процесса [12].

В данной статье представляем собственный опыт лечения пациента с генерализованной герминогенной опухолью в тяжелом состоянии в условиях реанимационного отделения на респираторной поддержке, получавшего лечение по схеме T1P: паклитаксел 120 мг/м² внутривенно (в/в) 1 ч в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² в/в 1 ч (+ месна 100 % дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин 25 мг/м² в/в 1 ч во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) в 6–15-й дни (или эмпефилграстим 7,5 мг п/к в 6-й день или другие пегилированные гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ)), каждые 3 нед.

Клинический случай

Пациент Б., 28 лет, в апреле 2024 г. обратился за медицинской помощью с жалобами на пальпируемые образования обоих яичек, увеличенные лимфатические узлы левой надключичной области, утомляемость, сухой кашель и одышку при умеренной физической нагрузке. На основании указанных жалоб ему последовательно были выполнены биопсия увеличенного лимфатического узла в левой надключичной области и магнитно-резонансная томография мошонки. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: картина соответствует метастазам злокачественной опухоли с выраженным клеточным полиморфизмом, наиболее вероятно герминогенная опухоль — эмбриональная карцинома. Магнитно-резонансная картина патологических образований правого и левого яичек также соответствует герминогенной опухоли. На основании исследований был установлен диагноз: билатеральный рак яичка pT4N2M1 S2; метастазы в легких, шейных лимфатических узлах; стадия IV.

С 23.04.2024 по 18.05.2024 по месту жительства пациенту проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме EP (этопозид + цисплатин). Далее лечения не получал.

После перерыва в лечении пациент отметил появление частого кашля, одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость и диффузную боль в брюшной полости и малом тазу. По данным компьютерной томографии (сентябрь 2024 г.): картина тромбоза нижней полой вены с распространением на левую общую подвздошную вену, признаки вторичного пораже-

ния легких, внутригрудных, нижнешейных слева и забрюшинных лимфатических узлов, гидроперикард, гепатомегалия, гиподенсный очаг в печени. Также было отмечено наличие узлового образования по ходу подвздошно-ободочной артерии.

В октябре 2024 г. пациент был госпитализирован в Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. Была проведена контрольная компьютерная томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием (рис. 1), по данным которой отмечалось прогрессирование заболевания — появление множественных очагов в печени, увеличение количества и размеров очагов в легких.

Учитывая распространенность опухолевого процесса с тотальным поражением легких, печени, отдаленных лимфатических узлов, наличие тромбоза нижней полой вены с продолжением тромба в правое предсердие, а также состояние пациента (статус по шкале ECOG 3 (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака)), но при этом молодой возраст больного и потенциальную чувствительность опухоли к лекарственной терапии, было принято решение о попытке проведения противоопухолевого лечения по схеме ТПР: паклитаксел 120 мг/м² в/в 1 ч в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м² в/в 1 ч (+ месна 100 % дозы ифосфамида в/в струйно) во 2–5-й дни + цисплатин 25 мг/м² в/в 1 ч во 2–5-й дни + филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни (или эмпегфилграстим 7,5 мг п/к в 6-й день или другие пегилированные Г-КСФ), каждые 3 нед. Однако в связи с развитием дыхательной недостаточности III стадии пациент был переведен на искусствен-

ную вентиляцию легких в режиме управляемой вентиляции с последующей трахеостомией. Лечение было инициировано с монорежима препаратами платины (цисплатин 25 мг/м²).

В условиях отсутствия значимого ответа после 2 введений цисплатина 25 мг/м², сохраняющегося тяжелого состояния пациента (искусственная вентиляция легких, медикаментозная седация) было принято решение эскалировать противоопухолевую терапию: цисплатин 25 мг/м² + ифосфамид 1500 мг/м² + месна (100 % от дозы ифосфамида). После 2 введений наблюдалась минимальная положительная динамика в виде снижения уровня воспалительных маркеров (табл. 1), поэтому было принято решение продолжить противоопухолевое лечение: ифосфамид 1500 мг/м² + месна (100 % дозы ифосфамида) — до 3 введений суммарно и добавить к режиму паклитаксел 135 мг/м² на фоне первичной профилактики Г-КСФ в условиях реанимационного отделения.

В течение 3 дней были проведены 3-кратное введение ифосфамида (1500 мг/м² — 2670 мг) + месна (100 % дозы ифосфамида), 1-кратное введение паклитаксела (135 мг/м² — 240 мг), первичная профилактика Г-КСФ (филграстим 300 мкг п/к). На фоне проведенной терапии была отмечена положительная динамика в виде дальнейшего снижения уровня воспалительных маркеров (см. табл. 1), улучшения общего самочувствия пациента (с помощью медицинского персонала пациент употреблял пищу и воду, усваивал энтеральную нагрузку).

В связи с нарастанием положительной динамики, улучшением общего состояния пациента, нормализацией дыхания и показателей крови больному была удалена трахеостомическая трубка и пациент был переведен в химио-

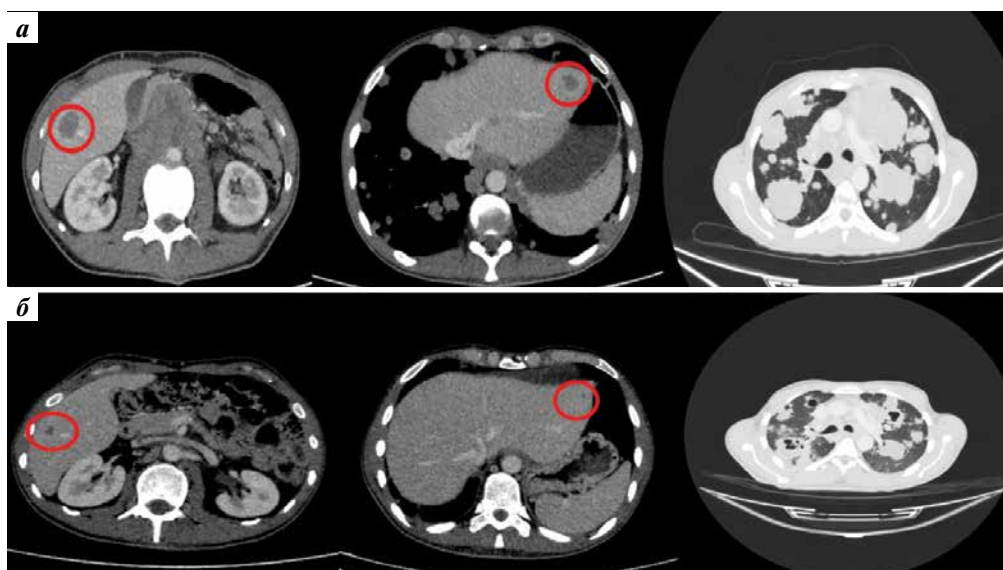


Рис. 1. Компьютерные томограммы: а — до лечения (октябрь 2024 г.); б — после 2 курсов полихимиотерапии по схеме ТПР (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) (декабрь 2024 г.). Овалами показаны метастатические очаги в печени
Fig. 1. Computed tomography images: а — prior to treatment (October 2024); б — after 2 courses of polychemotherapy per the TTP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) scheme (December 2024). Ovals indicate metastatic lesions in the liver

Таблица 1. Уровни онкомаркеров в динамике
Table 1. Dynamics of tumor markers

Онкомаркер Tumor marker	До проведения 1-го курса химиотерапии (октябрь 2024 г.) Prior to the 1 st chemotherapy course (October 2024)	После 1-го курса химиотерапии After the 1 st chemotherapy course	После 2-го курса химиотерапии After the 2 nd chemotherapy course	После 3-го курса химиотерапии (январь 2025 г.) After the 3 rd chemotherapy course (January 2025)	После заверше- ния лечения (март 2025 г.) After treatment completion (March 2025)	После завер- шения лечения (июль 2025 г.) After treatment completion (July 2025)
Хорионический гонадотропин человека, мМЕ/мл Human chorionic gonadotropin, mIU/mL	4047,45	1609,04	31,82	0,83	<0,5	2,800
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л Lactate dehydrogenase, U/L	2330	1066,5	337,7	171,2	211,7	205,5
Альфа-фетопротеин, нг/мл Alpha-fetoprotein, ng/mL	300,88	872,48	42,11	3,865	2,289	3,272

терапевтическое отделение № 2. В начале ноября в ста-
бильном, удовлетворительном состоянии с нарастающей
положительной динамикой пациент был выписан.

За следующие 3 мес пациент получил еще 3 курса
химиотерапии по схеме TIP (ифосфамид 1500 мг/м²
во 2–5-й дни + цисплатин 25 мг/м² во 2–5-й дни + мес-
на (100 % от дозы ифосфамида) во 2–5-й дни + пакли-
таксел 120 мг/м² в 1–2-й дни + филграстим 5 мкг/кг
в 6–15-й дни). Перед каждым курсом химиотерапии
проводились лабораторные исследования на хорионический
гонадотропин человека, лактатдегидрогеназу, альфа-
фетопротеин (см. табл. 1). Для контроля лечения была
выполнена компьютерная томография органов грудной
клетки, брюшной полости и малого таза с контрасти-
рованием в январе 2025 г., по данным которой в сравнении
с baseline от 17 октября 2024 г. по критериям RECIST 1.1
отмечался частичный ответ (см. рис. 1). С учетом ре-
ализованного объема лечения и достигнутого эффекта бы-
ло принято решение оставить пациента под динамическое
наблюдение. По данным КТ в динамике и уровню онкомар-
керов сохраняется положительная динамика, признаков
прогрессирования заболевания не отмечается.

Обсуждение

Герминогенные опухоли яичка относятся к числу
наиболее чувствительных к современным противо-
опухолевым препаратам злокачественных новообра-
зований. Это открывает широкие возможности для ле-
чения пациентов даже с метастатическим поражением.
Стандартом 1-й линии химиотерапии для большинст-
ва пациентов с метастатическими герминогенными

опухолями является режим ВЕР (блеомицин, этопозид,
цисплатин) [13]. Внедрение этого режима произвело
революцию в онкологическом сообществе, обеспечив
высокую частоту излечения (до 95 %) пациентов с рас-
пространенными формами герминогенных опухолей,
и до сих пор данный режим является основой терапии
для большинства групп прогноза согласно классифи-
кации IGCCCG (International Germ Cell Cancer
Collaborative Group, Международная группа по изуче-
нию герминогенных опухолей яичка) [14–16]. Однако
режим ВЕР имеет свои ограничения, прежде всего свя-
занные с потенциальной легочной токсичностью блео-
мицина, что может быть критически опасно для паци-
ентов с уже существующими нарушениями функции
легких или другими критическими состояниями, тре-
бующими респираторной поддержки [15, 17].

Режим TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин),
который был применен в описанном клиническом
наблюдении, хорошо зарекомендовал себя как эффек-
тивная опция терапии 2-й и последующих линий
при рецидивирующем или рефрактерном заболевании,
а также может быть рассмотрен в качестве 1-й линии
терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом
или при наличии противопоказаний к блеомицину [13,
18]. При этом прямое сравнение режимов ВЕР и TIP
в 1-й линии у пациентов с промежуточным и неблаго-
приятным прогнозом по IGCCCG показало их равную
эффективность — выживаемость без прогрессирования
в течение 1 года 72 % [19]. Результаты II фазы иссле-
дования G.M. Mead и соавт., посвященного изучению
TIP в качестве химиотерапии резерва, продемонстри-

ровали объективный ответ у 60 % пациентов и возможность достижения долгосрочной выживаемости у значительной части пациентов, ранее получивших ВЕР [18]. Аналогично G.V. Kondagunta и соавт. подтвердили высокую эффективность ТПР в сложных клинических ситуациях. Из 46 пациентов с распространенным метастатическим процессом 32 (70 %) достигли полного ответа на проводимую терапию. За период наблюдения 69 мес 29 пациентов оставались без признаков заболевания, что привело к устойчивой частоте полных ремиссий в 63 % и 2-летней выживаемости без прогрессирования 65 % [20]. В недавнем отечественном исследовании Э.Р. Израелян и соавт. оценили эффективность режима ТПР у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями промежуточного и неблагоприятного прогноза, у которых наблюдалось неудовлетворительное снижение уровня онкомаркеров после первого курса химиотерапии по схеме ВЕР. Результаты показали, что 1-годовая выживаемость без прогрессирования в общей популяции составила 76,6 %, а общая выживаемость — 81 %. При этом у пациентов с промежуточным прогнозом эти показатели составили 100 %, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом — 68 и 73,8 % соответственно. Авторы сделали вывод, что режим ТПР может улучшить результаты лечения 1-й линии в данной группе пациентов [16].

В контексте первичного лечения, особенно у пациентов с неблагоприятным прогнозом и сопутствующими заболеваниями, исключающими применение блеомицина, режим ТПР показывает убедительные результаты. Профиль токсичности ТПР отличается от ВЕР, основной акцент смещается на миелосупрес-

сию и нефротоксичность, что требует тщательного мониторинга и активной поддерживающей терапии [21]. Успех в данном случае подтверждает, что ТПР является эффективной и, возможно, более безопасной альтернативой ВЕР для пациентов с отягощенным соматическим анамнезом, обеспечивая при этом высокий потенциал для излечения. При этом также важно иметь в виду, что отсрочка начала специфического противоопухолевого лечения у пациентов с метастатическим заболеванием, даже находящихся в критическом состоянии, может привести к необратимым осложнениям и летальному исходу. Представленный клинический случай ярко иллюстрирует, что начало интенсивной химиотерапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии не только возможно, но и является необходимым условием для спасения жизни пациента.

Заключение

Лечение герминогенных несеминомных опухолей распространенных стадий представляет трудную задачу у пациентов с тяжелым общим состоянием. Описанный случай показывает, что эскалация терапии у больных, нуждающихся в респираторной поддержке и реанимационных мероприятиях, не только дает положительный эффект в рамках общего состояния пациента, но и вызывает регрессию опухоли. Медицинское сообщество должно иметь в виду то, что пациенты с плохим прогнозом могут нуждаться в эскалации терапии и ее необходимо рассматривать как эффективный вариант лечения при отрицательных результатах редуцированного курса терапии ЕР.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820
2. Giona S. The Epidemiology of Testicular Cancer. In: *Urologic Cancers*. Chapter 9. Eds.: N. Barber, A. Ali. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022.
3. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
5. McHugh D.J., Gleeson J.P., Feldman D.R. Testicular cancer in 2023: Current status and recent progress. *CA Cancer J Clin* 2024;74(2):167–86. DOI: 10.3322/caac.21819
6. Tateo V., Mollica V., Rizzo A. et al. Re: WHO Classification of Tumours, 5th edn. Vol. 8: Urinary and Male Genital Tumours. *Eur Urol* 2023;84(3):348–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.030
7. Pang K.H., Alnajjar H.M., Muneer A. Diagnosis, treatment and survival from testicular cancer: real-world data from the national health service England 2013 and 2020. *Clin Genitourin Cancer* 2025;23(4):102367. DOI: 10.1016/j.clgc.2025.102367
8. Grell K., Sobchynskyi M., Piętak M. et al. Salvage chemotherapy in the intensive care unit: a case report of successful treatment of a critically ill patient with metastatic testicular germ cell tumor. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1599413. DOI: 10.3389/fmed.2025.1599413
9. Singla N., Bagrodia A., Baraban E. et al. Testicular germ cell tumors: a review. *JAMA* 2025;333(9):793–803. DOI: 10.1001/jama.2024.27122
10. Kier M.G., Lauritsen J., Mortensen M.S. et al. Prognostic factors and treatment results after bleomycin, etoposide, and cisplatin in germ cell cancer: a population-based study. *Eur Urol* 2017;71(2):290–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.015
11. Briones J., Diaz P., Nicholson B.D. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024;14:1437574. DOI: 10.3389/fonc.2024.1437574
12. Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A. et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute

- complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(9):1817–23. DOI: 10.1007/s00432-018-2695-4
13. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Герминогенные опухоли у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):267–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11
Matveev V.B., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Germ cell tumors in men. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2024;14(3s2): 267–99. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11
 14. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594–603. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.594
 15. De Wit R., Stoter G., Kaye S.B. et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1837–43. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1837
 16. Израэлян Э.Р., Трякин А.А., Румянцев А.А. и др. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного и промежуточного прогноза с неудовлетворительным снижением уровня онкомаркеров: исследование II фазы. Злокачественные опухоли 2022;12(3):11–20. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3
 - Israelyan E.R., Tryakin A.A., Rumyantsev A.A. et al. Paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (TIP) for the treatment of intermediate and poor-risk nonseminomatous germ cell tumors with an inadequate decrease in tumor markers: a phase II study. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2022;12(3):11–20. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3
 17. Azambuja E., Fleck J.F., Batista R.G., Menna Barreto S.S. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18(5):363–6. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.01.007
 18. Mead G.M., Cullen M.H., Huddart R. et al.; MRC Testicular Tumour Working Party. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005;93(2):178–84. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602682
 19. Chevreau C., Massard C., Flechon A. et al. Multicentric phase II trial of TI-CE high-dose chemotherapy with therapeutic drug monitoring of carboplatin in patients with relapsed advanced germ cell tumors. *Cancer Med* 2021;10(7):2250–8. DOI: 10.1002/cam4.3687
 20. Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A. et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6549–55. DOI: 10.1200/JCO.2005.19.638
 21. Feldman D.R., Powles T. Salvage high-dose chemotherapy for germ cell tumors. *Urol Oncol* 2015;33(8):355–62. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.025

Вклад авторов

С.А. Арькова, В.М. Кузьмин: обработка материала, написание текста статьи;
П.В. Голубев, Е.С. Кузьмина: проведение этапов лечения, научное редактирование;
Я.И. Суляхина, Ж.И. Банова: проведение этапов лечения;
А.А. Громов: сбор научного материала.

Authors' contributions

S.A. Arkova, V.M. Kuzmin: data processing, article writing;
P.V. Golubev, E.S. Kuzmina: patient treatment, scientific editing;
Ya.I. Suryakhina, Zh.I. Banova: patient treatment;
A.A. Gromov: scientific data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Арькова / S.A. Arkova: <https://orcid.org/0000-0002-1843-8743>
П.В. Голубев / P.V. Golubev: <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>
Е.С. Кузьмина / E.S. Kuzmina: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Я.И. Суляхина / Ya.I. Suryakhina: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0217>
Ж.И. Банова / Zh.I. Banova: <https://orcid.org/0000-0001-7351-2662>
В.М. Кузьмин / V.M. Kuzmin: <https://orcid.org/0009-0000-9658-3586>
А.А. Громов / A.A. Gromov: <https://orcid.org/0000-0002-3250-9720>

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: 07.01.2026. Принята к публикации: 19.03.2026. Опубликовано онлайн: 29.06.2026.

Article submitted: 07.01.2026. Accepted for publication: 19.03.2026. Published online: 29.06.2026.

Кабозантиниб во 2-й линии терапии после прогрессирования на фоне лечения сунитинибом: 4-летний устойчивый ответ у пациента с мультифокальными висцеральными метастазами почечно-клеточного рака (клиническое наблюдение)

А.А. Киричек¹, Е.А. Братанова¹, Д.М. Ягудаев^{1,2}

¹ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

Почечно-клеточный рак (ПКР) остается одной из ведущих онкологических патологий. Особенностью эпидемиологии ПКР является его преобладающая распространенность как в структуре заболеваемости лиц пожилого возраста (60 лет и старше) (3,7 %), так и в молодой возрастной группе 30–59 лет (4,5 %).

Представляем клиническое наблюдение редкого случая пациента с поздним рецидивом ПКР через 10 лет после нефрэктомии, проведением сальважного хирургического лечения (метастазэктомии), быстрым прогрессированием на фоне таргетной терапии сунитинибом и последующим длительным устойчивым опухолевым ответом на терапию мультикиназным ингибитором кабозантинибом.

У пациента с мультифокальными висцеральными метастазами во 2-й линии зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса на протяжении 4 лет приема кабозантиниба, лечение продолжается по настоящее время. Несмотря на сверхдолгий непрерывный прием кабозантиниба в полной дозе и соматическую отягощенность пациента, редукции дозы или перерывов в терапии не потребовалось. Пациент переносит лечение удовлетворительно с нежелательными явлениями, медикаментозно купируемыми, – лекарственно-индуцированным стеатогепатитом II степени с умеренно выраженным синдромом цитолиза, токсическим дерматитом I степени, тошнотой I степени. Качество жизни пациента сохранено.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, поздний рецидив после нефрэктомии, метастазэктомия, висцеральный метастаз почечно-клеточного рака, сунитиниб, кабозантиниб, устойчивый ответ, длительная стабилизация, нежелательное явление, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Киричек А.А., Братанова Е.А., Ягудаев Д.М. Кабозантиниб во 2-й линии терапии после прогрессирования на фоне лечения сунитинибом: 4-летний устойчивый ответ у пациента с мультифокальными висцеральными метастазами почечно-клеточного рака (клиническое наблюдение). Онкоурология 2026;22(1):82–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-82-91>

Cabozantinib in 2nd line of therapy after first-line sunitinib failure: a 4-year durable response in a patient with multifocal visceral renal cell carcinoma metastases (clinical observation)

A.A. Kirichek¹, E.A. Bratanova¹, D.M. Yagudaev^{1,2}

¹Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Andrey Andreevich Kirichek akirdoctor@gmail.com

Renal cell carcinoma (RCC) remains one of the leading oncological pathologies. A feature of the epidemiology of RCC is its predominant prevalence both in the morbidity structure of the elderly (60 years and older) (3.7 %) and in the young age group of 30–59 years (4.5 %).

In the present rare clinical observation of a patient with a late recurrence of RCC 10 years after nephrectomy, salvage surgical treatment (metastasectomy), rapid progression on first-line sunitinib targeted therapy and subsequent long-term durable tumor response to targeted therapy with multikinase inhibitor cabozantinib.

In this observation of a patient with multifocal visceral metastases in the 2nd line, stabilization of disease was achieved during 4 years cabozantinib monotherapy, treatment continues to the present. Despite the extremely long continuous intake of cabozantinib at full dose and patient's morbidity, no dose reduction or temporary breaks in therapy were required. Patient tolerates treatment satisfactorily with controlled adverse events – II grade drug-induced steatohepatitis with moderate cytolysis syndrome, I grade toxic dermatitis, I grade nausea. Patient's quality of life is preserved.

Keywords: clear cell renal cell carcinoma, late recurrence after nephrectomy, metastasectomy, visceral metastases of renal cell carcinoma, sunitinib, cabozantinib, durable response, long-term stabilization, adverse events, progression-free survival

For citation: Kirichek A.A., Bratanova E.A., Yagudaev D.M. Cabozantinib in 2nd line of therapy after first-line sunitinib failure: a 4-year durable response in a patient with multifocal visceral renal cell carcinoma metastases (clinical observation). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):82–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-82-91>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) остается одной из ведущих онкологических патологий. В 2024 г. в России он занимал 7-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения (4,7 %) и 12-е место – женского населения (3,2 %) [1]. Особенностью эпидемиологии ПКР является его преобладающая распространенность в структуре заболеваемости как лиц пожилого возраста (60 лет и старше) (3,7 %), так и в молодой возрастной группе 30–59 лет (4,5 %), данная тенденция роста заболеваемости в обеих возрастных группах отмечена в исследовании канцер-регистра 42 стран [2]. Средний возраст пациентов с впервые выявленным заболеванием составляет 64 года. За последние 10 лет отмечен рост заболеваемости ПКР на 13,42 %, ежегодный темп прироста показателя – 1,25 %. Кроме того, у большей доли пациентов на момент первичного установления диагноза уже выявляется запущенная стадия ПКР. Так, по данным национального канцер-регистра, приблизительно у 18 % пациентов диагностируют болезнь на поздней стадии с отдаленными метастазами. У 20–40 % радикально прооперированных пациентов с локализованной стадией ПКР в дальнейшем наблюдается прогрессирование заболевания в метастатическую стадию.

В то же время показатель летальности от данной патологии за последние 10 лет уменьшился с 17,6 до 11,8 %, что, вероятно, обусловлено улучшением диагностики на более ранних стадиях и появлением новых эффективных опций противоопухолевой терапии.

Представляем клиническое наблюдение редкого случая пациента с поздним рецидивом ПКР через

10 лет после нефрэктомии с мультифокальными висцеральными метастазами, быстрым прогрессированием на фоне таргетной терапии сунитинибом и длительным устойчивым ответом на терапию мультикиназным ингибитором кабозантинибом во 2-й линии.

Клинический случай

Пациент М., 55 лет, в апреле 2010 г. был госпитализирован в отделение онкоурологии Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» в связи со случайно выявленным при профилактическом осмотре объемным образованием правой почки.

По данным комплексного ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в проекции среднего сегмента правой почки по передней поверхности выявлено объемное образование неправильной формы, с неровным четким контуром, размером 5,5 × 4,5 см, накапливающее контрастный препарат; признаков инвазии в паранефральную клетчатку и синус правой почки не обнаружено. В левой почке патологических образований не определяется. Признаков генерализации опухолевого процесса не обнаружено.

Имеющиеся хронические заболевания – гипертоническая болезнь III стадии; артериальная гипертензия контролируемая; риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий); атеросклероз коронарных артерий; нарушение ритма сердца: желудочковая экстрасистолия I-й градации по Лауну; частая наджелудочковая экстрасистолия, пробежки наджелудочковой тахикардии; распространенный остеохондроз позвоночника, деформирующий полиостеоартроз с преимущественным поражением крупных суставов; доброкачественная гиперплазия предстательной железы I стадии.

По результатам обследования гемодинамически значимых нарушений ритма сердца не обнаружено, глобальная и локальная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена. Пациент консультирован кардиологом, противопоказаний к хирургическому лечению не выявлено.

Пациенту 05.05.2010 выполнена операция — радикальная нефрэктомия справа, течение послеоперационного периода без осложнений. Гистологическое заключение: светлоклеточный ПКР, G₂ по Фурману, с инвазией опухоли в клетчатку синуса правой почки (pT3a), по краям резекции опухолевого роста не выявлено (R0). По решению онкологического консилиума с учетом радикальности лечения и действующих клинических рекомендаций пациенту было назначено динамическое наблюдение.

В мае 2017 г. при плановом контрольном обследовании по данным МСКТ впервые было выявлено образование в теле левого надпочечника размером до 2 см, не накапливающее контрастный препарат. С учетом размера и локализации образования, а также данных МСКТ показаний для оперативного вмешательства или биопсии на момент обследования не выявлено, продолжено динамическое наблюдение.

При дальнейших обследованиях отмечено отсутствие отрицательной динамики до мая 2020 г., когда по данным МСКТ образование левого надпочечника увеличилось до 4,7 × 4,0 см, плотность нативно 25–29 ед НУ, после внутривенного контрастирования с неоднородным накоплением контрастного препарата более интенсивно по периферии до 48–84 ед НУ в венозную фазу, в последующую фазу отмечается вымывание контраста до 59 ед НУ — появилось накопление контрастного препарата, характерное для метастатического поражения. Также при МСКТ выявлено очаговое образование в S5 левого легкого размерами 6 × 8 мм, слабо накапливающее контрастный препарат.

Выполнено хирургическое лечение. Первым этапом 30.07.2020 пациенту проведена операция ретроперитонеоскопическая адреналэктомия слева. Гистологическое заключение: с учетом данных гистологического и иммуногистохимического исследования опухоль левого надпочечника следует расценить как метастаз светлоклеточного ПКР. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей. Вторым этапом 18.08.2020 выполнены торакоскопия, биопсия образования левого легкого. Гистологическое заключение: морфологическая картина интрапульмонального лимфатического узла, роста опухоли не обнаружено. С учетом олигометастатического прогрессирования заболевания и выполненного хирургического лечения в объеме метастазэктомии (адреналэктомии) по решению онкологического консилиума рекомендовано динамическое наблюдение.

Через 3 мес в ноябре 2020 г. при контрольном обследовании по данным МСКТ была выявлена опухоль в левой доле щитовидной железы размерами 4,5 × 4,8 × 5,3 см, накапливающая контрастный препарат. Очаговых из-

менений в органах грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено; ложе удаленного левого надпочечника без признаков рецидива. В целях дифференциальной диагностики 02.12.2020 выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узла левой доли щитовидной железы. Результат цитологического исследования: цитологическая картина соответствует эпителиальной опухоли. Пациенту 21.12.2020 выполнена операция тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: метастаз светлоклеточного ПКР G₂ в левой доле щитовидной железы, без прорастания капсулы щитовидной железы, на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита Хашимото. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей. В послеоперационном периоде начата заместительная терапия препаратом левотироксин.

С учетом распространенности опухолевого процесса, прогрессирования после метастазэктомии (левосторонней адреналэктомии от июля 2020 г.), гистологического типа опухоли (светлоклеточная почечно-клеточная карцинома), группы благоприятного прогноза по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки), соматического статуса ECOG 1 (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) (индекс Карновского 80 %) по решению онкологического консилиума показано проведение противоопухолевой лекарственной терапии таргетным препаратом ингибитором тирозинкиназы сунитиниб в стандартной дозе.

В период февраль—апрель 2021 г. пациенту проведено 2 курса таргетной терапии препаратом сунитиниб в дозе 50 мг в стандартном режиме приема 28 дней, перерыв 14 дней, курс 42 дня. На фоне лечения зарегистрирована гематологическая и гастроинтестинальная токсичность II степени. Увеличения межкурсового интервала или редукции дозы препарата не потребовалось.

В апреле 2021 г. при контрольной МСКТ шеи выявлено увеличение лимфатического узла верхней передней яремной группы слева до 18 × 17 мм, лимфатический узел неоднородной структуры, с наличием обширного центрального некроза. Заключение: метастаз в лимфатическом узле группы ПА слева; лимфаденопатия групп IV и II–IV. Очаговой патологии органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено, ложе удаленного левого надпочечника без признаков рецидива. Для верификации процесса и дифференциальной диагностики 26.05.2021 пациенту выполнена операция — фасциально-фулярное иссечение клетчатки и лимфатических узлов шеи слева. Результат иммуногистохимического исследования: метастаз светлоклеточного ПКР в лимфатическом узле группы ПА слева. Экстранодального роста опухоли не выявлено. Тактика дальнейшего лечения пациента обсуждена на онкологическом консилиуме: учитывая отсутствие

эффекта от таргетной терапии сунитинибом, рекомендовано динамическое наблюдение.

В сентябре 2021 г. при контрольном обследовании выявлено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса: появление метастазов в паранефральной клетчатке слева и лимфатических узлах ворот левой почки, подозрение на появление лимфатических узлов по ходу послеоперационного рубца левой боковой области. Первым этапом 28.09.2021 выполнена операция — лапаротомия, забрюшинная лимфаденэктомия ворот левой почки, метастазэктомия. Заключение: с учетом данных гистологического и иммуногистохимического исследований опухоли в зоне удаленного левого надпочечника и рубца позадипочечной клетчатки следует расценить как метастазы светлоклеточного ПКР. Вторым этапом 06.10.2021 под местной анестезией пациенту выполнено иссечение послеоперационного рубца левой боковой области с прилежащими мягкими тканями. Гистологическое заключение: олеогранулема. От проведения противоопухолевой лекарственной терапии пациент отказался, продолжено динамическое наблюдение.

В феврале 2022 г. по данным МСКТ выявлено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса: появление метастазов в паранефральной клетчатке слева, в ложе

удаленного левого надпочечника, по брюшине, в теле поджелудочной железы (рис. 1, а), в правом надпочечнике (рис. 1, б). В S5 левого легкого отмечены фиброзные изменения, без убедительных данных о метастазировании (рис. 1, в).

При обследовании также выявлены повышение сыровороточного уровня лактатдегидрогеназы до 316 Ед/л, тромбоцитоза до $394 \times 10^9/\text{л}$ и снижение уровня гемоглобина крови до 116 г/л.

С учетом распространенности опухолевого процесса, гистологического типа опухоли, представленного светлоклеточной почечно-клеточной карциномой, группы промежуточного прогноза по IMDC с наличием 2 факторов риска, прогрессирования на фоне предшествующей таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы, соматического статуса пациента ECOG 1 (индекс Карновского 80 %) по решению онкологического консилиума рекомендовано проведение противоопухолевой лекарственной терапии по схеме таргетной терапии препаратом кабозантиниб в стандартной дозе, непрерывно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности с контрольным обследованием каждые 3 мес.

С 16.03.2022 пациент начал прием препарата таргетной терапии мультикиназного ингибитора тирозин-

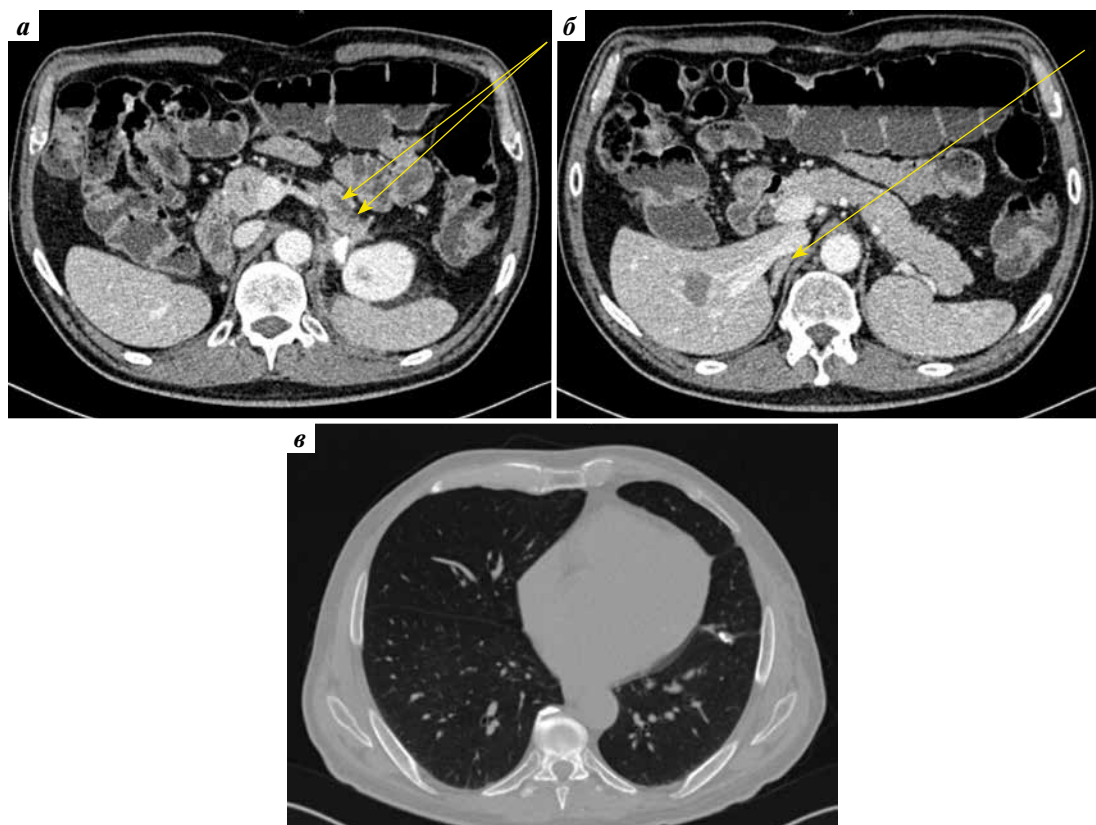


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (а, б), органов грудной клетки (в) с контрастным усилением (от 10.02.2022)

Fig. 1. Multispiral computed tomography of the abdominal organs and retroperitoneal space (а, б), chest organs (в) with contrast enhancement (from 10.02.2022)

киназы кабозантиниб в стандартной дозе 60 мг/сут ежедневно непрерывно. По данным первого контрольного обследования и последующих обследований, проводимых с интервалом каждые 3 мес, отмечена стабилизация опухолевого процесса, данных о прогрессировании заболевания не получено.

Лечение пациент переносил удовлетворительно. Зарегистрированы нежелательные явления — лекарственно-индуцированный стеатогепатит II степени с умеренно выраженным синдромом цитолиза в виде бессимптомного повышения сыровоточных уровней аланинаминотрансферазы до 108 Ед/л и аспаратаминотрансферазы до 108 Ед/л, а также токсический дерматит в виде мелкоочечной сыпи на руках I степени, тошнота I степени. Нежелательные явления носили контролируемый характер, купировались медикаментозно и не требовали отмены, перерыва и коррекции дозы лечения.

Для коррекции стеатогепатита II степени с умеренно выраженным синдромом цитолиза были назначены курсовый прием адеметионина внутрь в дозе 800 мг/сут, а также соблюдение щадящей диеты с гепатопротекторной направленностью с ограничением жиров, исключением гепатотоксичных веществ, достаточным белковым питанием, дробным режимом питания. Для коррекции ток-

сического дерматита I степени применялись наружные средства для ухода за кожей (увлажняющие кремы, эмульнты), а также рекомендован прием антигистаминных препаратов при развитии выраженного кожного зуда. Для профилактики обострения токсического дерматита также проведена коррекция диеты: в питании исключены потенциальные аллергены (цитрусовые, шоколад, орехи, мед, яйца, морепродукты), ограничены продукты, содержащие гистамин, и включены продукты, богатые витаминами группы B, A, E, C.

Через 4 года терапии при контрольном обследовании в марте 2026 г. при соматическом статусе ECOG 1 пациент предъявляет жалобы на периодически тянущий дискомфорт в правом боку (без динамики). По данным МСКТ от 19.03.2026 отмечена стабилизация опухолевого процесса: новых очагов не выявлено, прогрессирования заболевания не зафиксировано — признаки фиброзных изменений верхней доли левого легкого без динамики (рис. 2, в), данных о вторичных изменениях органов грудной клетки не получено. Разнокалиберные гиподенсивные образования (метастазы) в области хвоста и тела поджелудочной железы до 27 мм (ранее до 24 мм) и до 17 мм (ранее до 16 мм) (рис. 2, а); забрюшинные узловые образования вдоль заднего листка левой почечной фасции, левой пояс-

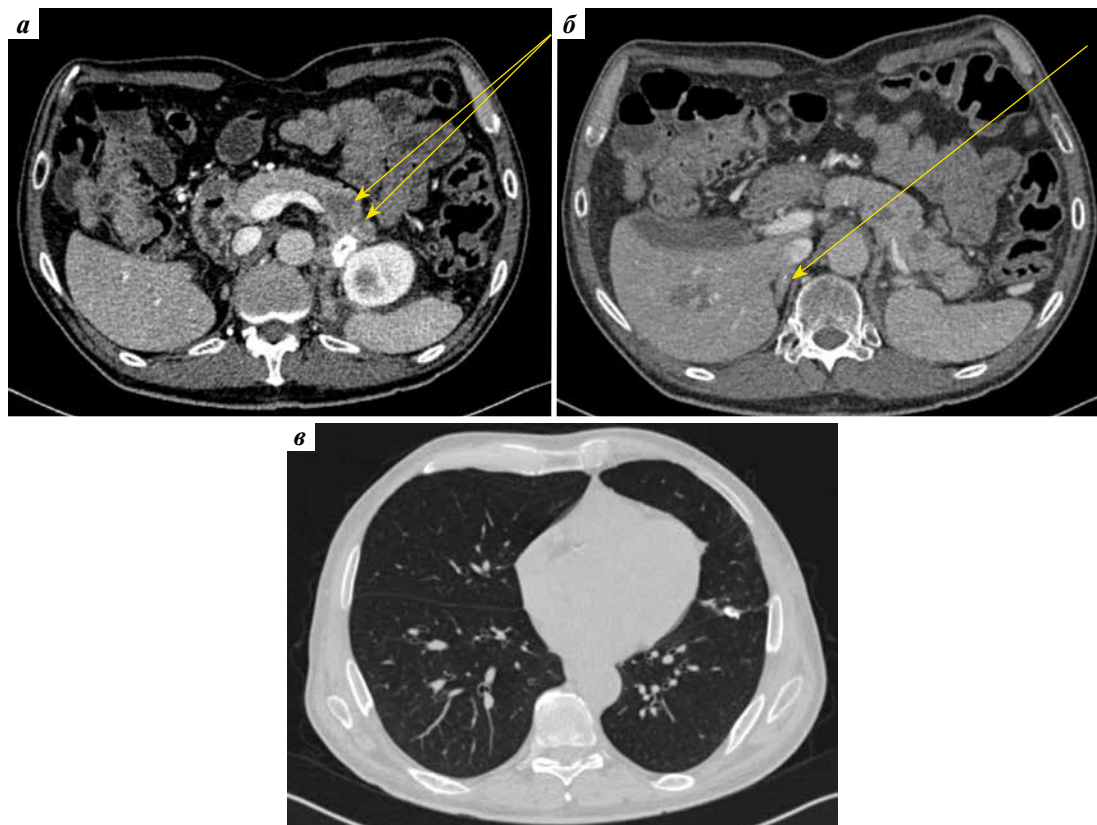


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (а, б), органов грудной клетки (в) с контрастным усилением (от 19.03.2026)

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the abdominal organs and retroperitoneal space (а, б), chest organs (в) with contrast enhancement (from 19.03.2026)

нической мышцы, левой ножки диафрагмы и нижнего полюса селезенки (метастазы) с максимальным размером узлов 21 мм (ранее 19 мм) на фоне более уплотненной окружающей клетчатки. Правый надпочечник на уровне тела утолщен до 8 мм, без признаков накопления контрастного препарата (без динамики; рис. 2, б), в ложе удаленного левого надпочечника неправильной формы образование с «глыбчатым» обызвествлением, прежними размерами 12 × 22 мм — наиболее вероятно, постоперационные изменения. Оценка по критериям RECIST +18 % соответствует стабилизации опухолевого процесса. В клиническом анализе крови от 12.03.2026: без отклонений от нормы; в биохимическом анализе крови: уровни аланинаминотрансферазы 36 Ед/л, аспартатаминотрансферазы 29 Ед/л, щелочной фосфатазы 89 Ед/л. Проявлений токсичности препарата в настоящее время не наблюдается. Противоопухолевый ответ (в виде стабилизации процесса) продолжается 48 мес, сохраняется по настоящее время. С учетом длительного ответа на терапию кабозантинибом, стабилизации опухолевого процесса по сравнению с данными от сентября 2025 г., удовлетворительной переносимости терапии продолжено лечение препаратом кабозантиниб в дозе 60 мг/сут ежедневно.

Клинический диагноз: С64. Рак правой почки рТ3аN0M0, R0, G₂, III стадия. Клиническая группа II. Хирургическое лечение: нефрэктомия справа от 05.05.2010. Прогрессирование опухолевого процесса от июля 2020 г.: метастаз в левом надпочечнике, состояние после ретроперитонеоскопической адреналэктомии слева от 30.07.2020. Прогрессирование опухолевого процесса от декабря 2020 г.: метастаз в левой доле щитовидной железы, состояние после тиреоидэктомии от 21.12.2020. Два курса таргетной терапии 1-й линии сунитинибом с февраля по апрель 2021 г. Прогрессирование опухолевого процесса от апреля 2021 г.: метастаз в шейном лимфатическом узле слева, состояние после операции фасциально-фулярного иссечения клетчатки и лимфатических узлов шеи слева от 26.05.2021. Прогрессирование опухолевого процесса от сентября 2021 г.: метастазы в паранефральной клетчатке слева, лимфатических узлах ворот левой почки. Операция — лапаротомия, забрюшинная лимфаденэктомия ворот левой почки, метастазэктомия от 28.09.2021. Иссечение послеоперационного рубца левой боковой области от 06.10.2021. Прогрессирование опухолевого процесса: метастазы в паранефральной клетчатке слева, в ложе удаленного левого надпочечника, по брюшине, в поджелудочной железе, в правом надпочечнике. Таргетная терапия 2-й линии кабозантинибом с марта 2022 г. по настоящее время. Стабилизация процесса. Нежелательные явления на фоне терапии кабозантинибом: лекарственно-индуцированный стеатогепатит II степени с умеренно выраженным синдромом цитолиза (купирован), токсический дерматит I степени (купирован), тошнота I степени.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Атеросклероз коронарных артерий. Нарушение ритма сердца: желудочковая экстрасистолия I-й градации по Лауну. Частая наджелудочковая экстрасистолия, пробежки наджелудочковой тахикардии. Распространенный остеохондроз позвоночника. Деформирующий полиостеоартроз с преимущественным поражением крупных суставов. Искривление носовой перегородки. Хронический ринит. Гемангиомы печени и селезенки. Киста S3 печени. Сложная киста левой почки (категория Bosniak 2F). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы I стадии, хирургическое лечение: трансуретральная резекция предстательной железы в марте 2019 г. Торакоскопическая биопсия внутрилегочного лимфатического узла левого легкого от августа 2020 г. Послеоперационная вентральная грыжа.

Обсуждение

По современным представлениям, данный пациент уже на момент установления клинического диагноза ПКР относился к группе промежуточного риска рецидива (pT3, G₂, N0M0) [3–5], и несмотря на радикальный объем лечения первичной опухоли, при ПКР III стадии может быть рекомендовано проведение адъювантной противоопухолевой лекарственной терапии иммуноонкологическим препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед в течение 12 мес. Аналогичная схема адъювантной терапии пембролизумабом также может быть рекомендована пациентам с ПКР стадии M1 при отсутствии признаков заболевания после удаления первичной опухоли с полной резекцией (метастазэктомией) мягкотканых метастазов в сроки <12 мес после нефрэктомии. Данная рекомендация основана на результатах клинического исследования KEYNOTE-564, продемонстрировавших увеличение общей выживаемости (отношение рисков (ОР) 0,62; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,44–0,87; p = 0,005) и преимущество в показателях безрецидивной выживаемости (ОР 0,72) у получавших адъювантную терапию пембролизумабом в течение 1 года по сравнению с группой только наблюдения [6–9]. В 3 других клинических исследованиях IMmotion010, CheckMate 914 и PROSPER не продемонстрировано преимуществ в показателях общей и безрецидивной выживаемости от проведения адъювантной иммунотерапии атезолизумабом [10], комбинацией ниволумаба и ипилиумаба [11] и периоперационной иммунотерапии ниволумабом [12] соответственно. Обсуждая рекомендации по адъювантной иммунотерапии после нефрэктомии, рабочая группа Европейской ассоциации урологов отметила, что вероятно большая часть пациентов после радикального лечения получают адъювантную тера-

пию, которая может быть излишней и связана с риском осложнений. Профиль переносимости пембролизумаба выглядит приемлемым, но частота нежелательных явлений III–V степеней в группе пембролизумаба составила 18,6 % по сравнению с 1,2 % в группе плацебо (развились примерно у 1/3 пациентов), около 21 % пациентов были вынуждены прекратить иммунотерапию на ранних сроках по причине нежелательных явлений. Существует высокий риск развития нежелательных явлений, которые могут потребовать пожизненной терапии. Таким образом, рекомендация по адъювантной терапии пембролизумабом у пациентов с ПКР промежуточного и высокого риска рецидива в настоящее время имеет слабую силу.

Важно добавить, что не получено преимуществ в показателях общей выживаемости от проведения адъювантной лучевой терапии [13] или адъювантной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы у радикально оперированных пациентов с ПКР [14–18]. Учитывая неблагоприятный профиль нежелательных явлений и отсутствие преимущества в общей выживаемости, ни один из исследованных препаратов таргетной терапии (сунитиниб, сорафениб, эверолимус) не рекомендуется к применению в качестве адъювантной терапии после радикального лечения ПКР.

В описанном нами клиническом наблюдении прогрессирование заболевания наступило в поздние сроки — через 10 лет после радикального удаления первичной опухоли (нефрэктомии). Учитывая олигопрогрессирование и необходимость дифференциальной диагностики с первично-множественным метакронным опухолевым процессом, была выполнена метастазэктомия (левосторонняя адреналэктомия). Результаты 6 из 8 ретроспективных сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществе полной метастазэктомии у пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) в отношении общей и опухолевоспецифической выживаемости и времени до начала системной терапии по сравнению с неполной метастазэктомией или ее отсутствием. Важно отметить, что попытки увеличить безрецидивную выживаемость в клиническом исследовании II фазы, посвященном сравнению сорафениба и пазопаниба после метастазэктомии, оказались безрезультатными [19, 20]. Доказано, что исследованные ингибиторы тирозинкиназы не повышают безрецидивную выживаемость у пациентов после метастазэктомии при отсутствии опухолевых очагов по сравнению с плацебо или наблюдением. Таким образом, допустимо продолжить динамическое наблюдение после метастазэктомии ПКР при отсутствии признаков заболевания.

В нашем наблюдении время от момента установления олигопрогрессирования ПКР до начала 1-й линии противоопухолевой лекарственной терапии составило 7 мес. Интересно отметить, что согласно результатам клинических исследований таргетной терапии инги-

биторов тирозинкиназы медиана времени от момента диагностики олигометастатического прогрессирования до начала системной противоопухолевой терапии составляет до 16 мес, и такой подход часто применяется в рутинной клинической практике (30 %) [21, 22]. После повторного олигопрогрессирования было решено незамедлительно начать противоопухолевую лекарственную терапию.

К настоящему времени для 1-й линии лечения светлоклеточного мПКР доступны многие схемы противоопухолевой лекарственной терапии с высоким уровнем доказательности по данным клинических исследований II и III фаз. Основными факторами, влияющими на тактику системного лечения мПКР, считаются гистологический вариант опухоли, группа прогноза по IMDC и наличие предшествующей терапии, а также наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на профиль переносимости и безопасности лекарственных препаратов. В представленном нами наблюдении у пациента имеются хронические сопутствующие заболевания в стадии компенсации, не ограничивающие возможности противоопухолевой лекарственной терапии. Также на момент начала системной терапии у пациента отсутствовали факторы риска IMDC (соответствует группе благоприятного прогноза заболевания), что позволило назначить таргетную терапию препаратом сунитиниб в стандартной дозе 50 мг/сут, прием 28 дней, перерыв 14 дней, курс 42 дня. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, монотерапия сунитинибом, как и назначение комбинации пембролизумаба с акситинибом или монотерапии пазопанибом, относится к опциям предпочтительного выбора в 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР у пациентов группы благоприятного прогноза по IMDC, при этом ожидаемая медиана выживаемости без прогрессирования при терапии сунитинибом составляет 11 мес, частота объективного ответа — 31 %, медиана общей выживаемости — 26,4 мес [23].

К сожалению, у пациента после 2 курсов терапии сунитинибом было выявлено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса: появились метастазы в шейном лимфатическом узле слева, подтвержденные результатами фасциально-фулярного иссечения клетчатки и лимфатических узлов шеи слева. Важно отметить и плохую переносимость сунитиниба, а именно развитие явлений гематологической и гастроинтестинальной токсичности II степени. Однако на фоне отмены системной терапии было обнаружено быстрое прогрессирование заболевания с метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов. Выполнение забрюшинной лимфаденэктомии с метастазэктомией не дало контроля над заболеванием, развились висцеральные метастазы по брюшине, в поджелудочной железе, паранефральной клетчатке слева,

ложе удаленного левого надпочечника, правом надпочечнике.

При выборе 2-й линии противоопухолевой лекарственной терапии важно учитывать в первую очередь особенности предшествующего лечения 1-й линии, в том числе появление резистентности на фоне иммунотаргетной терапии, двойной иммунотерапии PD-L1 и CTLA или монотерапии ингибиторами тирозинкиназы. В рутинной практике пациентам со светлоклеточным мПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами, препаратом предпочтения для 2-й и последующих линий терапии является кабозантиниб в стандартной дозе 60 мг/сут. Еще одним предпочтительным режимом 2-й линии может быть монотерапия ниволумабом, а в качестве альтернативы у отдельных пациентов допустимо проведение терапии комбинацией ленватиниба и эверолимуса или монотерапии акситинибом.

Выбранный для 2-й линии лекарственной терапии препарат кабозантиниб является высокоафинным мультикиназным ингибитором тирозинкиназы 2-го поколения, у которого широкий ряд рецепторов — VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, AXL и MET, а также RET, рецептор фактора роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TY-RO3, TRKB и TIE-2 — препятствует опухолевому ангиогенезу, инвазивности, метастазированию и позволяет преодолевать резистентность к проводимой ранее антиангиогенной терапии [24–26]. Принципиальным отличием кабозантиниба от препаратов ингибиторов тирозинкиназы 1-го поколения (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб) является способность блокировать MET и AXL, гиперэкспрессия последних ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к противоопухолевой системной терапии при мПКР. Основанием для включения кабозантиниба в современные стандарты лекарственной противоопухолевой терапии мПКР стали результаты клинических исследований. Так, по данным клинического исследования III фазы METEOR ($n = 658$), сравнившего эффективность и безопасность кабозантиниба (60 мг/сут) и эверолимуса (10 мг/сут) у больных светлоклеточным мПКР с прогрессированием на фоне или после 1-й или 2-й линии VEGF-таргетной терапии, кабозантиниб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом (7,4 мес против 3,9 мес соответственно; $p < 0,001$; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,62) и медиану общей выживаемости (21,4 мес против 16,5 мес; ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,83) [27, 28]. Преимущество кабозантиниба в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с эверолимусом сохранялось во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, возраста, группы риска MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), количества предшеств-

ствующих линий терапии, длительности предшествующей VEGFR-таргетной терапии, вида применявшегося ингибитора тирозинкиназы 1-й линии, использования PD-(L)1 и экспрессии MET. Наличие метастазов в костях или висцеральных метастазов, а также поражение ≥ 3 органов оказались ассоциированы с наиболее выраженным преимуществом кабозантиниба по сравнению с эверолимусом. Наиболее частыми тяжелыми нежелательными явлениями на фоне терапии кабозантинибом были гипертензия (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %). Редукция дозы кабозантиниба потребовалась в 60 %, эверолимуса — в 25 % случаев. Вынужденная отмена кабозантиниба из-за непереносимой токсичности потребовалось 9,1 % пациентов группы кабозантиниба и 10 % пациентов группы эверолимуса.

В представленном нами клиническом наблюдении сохраняется длительный (на протяжении 4 лет) стойкий ответ на терапию кабозантинибом во 2-й линии противоопухолевого лечения. По данным российского многоцентрового обсервационного исследования эффективности и безопасности терапии кабозантинибом во 2-й линии у пациентов с распространенным ПКР, при медиане наблюдения 11 мес медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана общей выживаемости составила 32,6 мес; 12-месячная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 73,1 и 80,8 % соответственно, лечение кабозантинибом продолжают 62 % пациентов [29]. Описаны также отдельные клинические наблюдения длительного ответа более 2 лет на терапию кабозантинибом у пациентов с метастатическим хроматофобным и несветлоклеточным ПКР [30, 31].

В нашем наблюдении при контрольных обследованиях у пациента отмечена стабилизация опухолевого процесса, новых очагов не выявлено. По данным российских и международных клинических исследований, наиболее частыми объективными ответами на терапию кабозантинибом регистрируют стабилизацию и частичный опухолевый ответ, редко полный ответ.

Несмотря на сверхдолгий (более 4 лет) непрерывный прием кабозантиниба в нашем наблюдении у соматически отягощенного пациента, редукции дозы или временных перерывов в терапии не потребовалось. Пациент переносит лечение удовлетворительно с медикаментозно купируемыми нежелательными явлениями — лекарственно-индуцированным стеатогепатитом II степени с умеренно выраженным синдромом цитолиза, токсическим дерматитом I степени, тошнотой I степени. Для коррекции нежелательных явлений пациент получает медикаментозную терапию с курсовым приемом адеметионина внутрь в дозе 800 мг/сут, соблюдает щадящую диету с гепатопротекторной направленностью с ограничением жиров, исключением гепатотоксичных веществ, достаточным белковым питанием, дробным

режимом питания. Междисциплинарное взаимодействие специалистов широкого профиля (онкоурологов, химиотерапевтов, гастроэнтерологов, дерматологов, кардиологов), а также высокая комплаентность пациента позволяют достичь удовлетворительных результатов в лечении основного заболевания и побочных явлений.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении у пациента с поздним прогрессированием светлоклеточного мПКР через 10 лет после хирургического лечения

первичной опухоли были продемонстрированы эффективность и безопасность терапии кабозантинибом во 2-й линии после быстрого прогрессирования на фоне предшествующей антиангиогенной терапии ингибитором тирозинкиназы сунитинибом. Был достигнут длительный (на протяжении 4 лет) стойкий ответ на терапию кабозантинибом, который продолжается по настоящее время. Показана удовлетворительная переносимость препарата при контролируемых нежелательных явлениях у пациента с соматической отягощенностью, лечение проводится в полной дозе. Качество жизни пациента сохранено.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 278 с.
Malignant tumors in Russia in 2024 (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, 2025. 278 p. (In Russ.).
2. Berrington de Gonzalez A., Brayley M., Frost R. et al. Trends in cancer incidence in younger and older adults: an international comparative analysis. *Ann Intern Med* 2025;178(12):1677–87. DOI: 10.7326/ANNALS-24-02718
3. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663–71. DOI: 10.1002/cncr.11234
4. Buti S., Bersanelli M., DiPaola R.S. et al. Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. *Ann Oncol* 2017;28:2747–53. DOI: 10.1093/annonc/mdx492
5. Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C. et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *Eur Urol* 2018;73:772–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.005
6. Powles T., Tomczak P., Park S.H. et al. Pembrolizumab *versus* placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1133–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9
7. Choueiri T.K., Powles T. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683. DOI: 10.1056/NEJMc2115204
8. Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H. et al. Overall Survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390:1359–71. DOI: 10.1056/NEJMoa2312695
9. Haas N.B. Five-year follow-up results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab (pembro) for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol* 2025;43:4514.
10. Pal S.K., Uzzo R., Karam J.A. et al. Adjuvant atezolizumab *versus* placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion10): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1103–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01658-0
11. Motzer R.J., Russo P., Grünwald V. et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab *versus* placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:821–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02574-0
12. Allaf M.E., Kim S.E., Master V. et al. Perioperative nivolumab *versus* observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024;25:1038–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00211-0
13. Rodriguez-Fernandez I.A., Rodríguez-Romo L., Hernandez-Barajas D. et al. Adjuvant radiation therapy after radical nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2019;2:448–55. DOI: 10.1016/j.euo.2018.10.003
14. Haas N.B., Manola J., Dutcher J.P. et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1249–52. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0076
15. Lenis A.T., Donin N.M., Johnson D.C. et al. Adjuvant therapy for high risk localized kidney cancer: emerging evidence and future clinical trials. *J Urol* 2018;199:43–52. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.092
16. Gross-Goupil M., Kwon T.G., Eto M. et al. Axitinib *versus* placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29:2371–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy454
17. Motzer R.J., Escudier B., Ravaud A. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 2018;73:e73. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.022
18. Ryan C.W., Tangen C.M., Heath E.I. et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1043–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00913-3
19. Procopio G., Apollonio G., Cognetti F. et al. Sorafenib *versus* observation following radical metastasectomy for clear-cell renal cell carcinoma: results from the phase 2 randomized open-label RESORT study. *Eur Urol Oncol* 2019;2:699–707. DOI: 10.1016/j.euo.2019.08.011
20. Appleman L.J., Kim S.E., Harris W.B. et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib *versus* placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease after metastasectomy: ECOG-ACRIN E2810. *J Clin Oncol* 2024;42:2061–70. DOI: 10.1200/JCO.23.01544
21. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P. et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317–24.
22. Harrison M.R., Costello B.A., Bhavsar N.A. et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer* 2021;127:2204–12. DOI: 10.1002/cncr.33494

23. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293
24. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl184
25. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozan-tinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264
26. Katayama R., Kobayashi Y., Friboulet L. et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):166–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1385
27. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016
28. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3
29. Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В. и др. Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. *Онкоурология* 2023;19(1):46–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60
30. Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Men'shikov K.V. et al. Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):46–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60
31. Haddaoui S., Berrazega Y., Mejri N. et al. Durable disease control with cabozantinib in metastatic chromophobe renal cell carcinoma: a rare case with promising outcomes. *Urol Case Rep* 2025;60:103017. DOI: 10.1016/j.eucr.2025.103017
- Киричек А.А., Соколов Е.А., Лебедев С.С., Цеденова К.О. Эффективность кабозантиниба в 1-й линии терапии прогрессирующих первично-множественных метакронных почечно-клеточных карцином: клиническое наблюдение. *Онкоурология* 2025;21(2):153–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-2-153-166
- Kirichek A.A., Sokolov E.A., Lebedev S.S., Tsedenova K.O. Efficacy of cabozantinib in the 1st line therapy of progressing multiple primary metachronous renal cell carcinomas: clinical observation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):153–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-2-153-166

Вклад авторов

А.А. Киричек: получение клинических данных, написание статьи, обзор публикаций;
Е.А. Братанова: интерпретация инструментальных данных;
Д.М. Ягудаев: разработка научной концепции; научное руководство.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: clinical data acquisition, article writing, publication review;
E.A. Bratanova: interpretation of instrumental data;
D.M. Yagudaev: scientific concept development; scientific supervision.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

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: 30.03.2026. Принята к публикации: 15.04.2026. Опубликовано онлайн: 29.06.2026.

Article submitted: 30.03.2026. Accepted for publication: 15.04.2026. Published online: 29.06.2026.

Тетрафективная лучевая терапия рака предстательной железы

Р.В. Новиков^{1,2}, О.И. Пономарева³, Е.С. Круглова¹, А.С. Катунин⁴, В.В. Протошак², С.Н. Новиков¹

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул. 68а;

⁴СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница»; Россия, 199106 Санкт-Петербург, Большой пр-кт Васильевского острова, 85

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

В представленной работе сформулированы основные принципы новой концепции планирования лучевой терапии рака предстательной железы, позволяющей достигать высоких функционально-онкологических результатов. В ее основе лежит временное изменение взаимной топографии облучаемой железы и прилежащих нормальных тканей, обусловленное промежностной имплантацией парапростатического биodeградируемого спейсера. Формирование дополнительного расстояния между предстательной железой и прямой кишкой позволяет не только значительно снизить риски постлучевой прямокишечной токсичности, но и обеспечивает безопасную локальную эскалацию дозы, а также оптимальное пространственное распределение радиационной нагрузки по отношению к другим критическим органам. Данный подход получил название тетрафективной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, тетрафекта, тетрафективная, уретросбережение, эректильная дисфункция, спейсер

Для цитирования: Новиков Р.В., Пономарева О.И., Круглова Е.С. и др. Тетрафективная лучевая терапия рака предстательной железы. Онкоурология 2026;22(1):92–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-92-103>

Tetrafecta radiation therapy for prostate cancer

R.V. Novikov^{1,2}, O.I. Ponomareva³, E.S. Kruglova¹, A.S. Katunin⁴, V.V. Protoshchak², S.N. Novikov¹

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkov; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Pokrovskaya City Hospital; 85 Bolshoy Prospekt Vasilyevskogo Ostrova, Saint Petersburg 199106, Russia

Contacts: Roman Vladimirovich Novikov novikov-spb@mail.ru

The presented work formulates the basic principles of a new concept of planning radiation therapy for prostate cancer which allows to achieve high functional and oncological treatment results. It is based on a temporary change in the mutual topography of the irradiated gland and adjacent normal tissues due to perineal implantation of a paraprostatic biodegradable spacer. Formation of an additional distance between the prostate and the rectum allows not only to significantly reduce the risks of post-radiation rectal toxicity but also ensures safe local escalation of the dose, as well as its optimal spatial distribution in relation to other critical organs. This approach was named tetrafecta radiation therapy.

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, stereotactic radiation therapy, tetrafecta, urethra-sparing, erectile dysfunction, spacer

For citation: Novikov R.V., Ponomareva O.I., Kruglova E.S. et al. Tetrafecta radiation therapy for prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(1):92–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-92-103>

Введение

Определение «трифекта» (trifecta) вошло в обиход в 1974 г. Первоначально оно обозначало особый вид комбинированной ставки, в которой игрок пытается угадать победителя, а также 2-го и 3-го призеров в гонке или забеге. В более широком смысле «трифекта» описывает сочетание 3 связанных благоприятных или неблагоприятных событий. В онкоурологии «трифекта» начала использоваться после конференции, посвященной лапароскопической хирургии в Риме в 2004 г., а первое печатное упоминание датируется 2005 г. [1]. Она включает одновременное достижение в ходе радикальной простатэктомии 3 показателей (фект): биохимический контроль, удовлетворительная степень мочевого континенции и сохранение адекватного статуса эректильной функции. Отрицательный хирургический край и отсутствие непосредственных осложнений операции в дополнение к «трифекте» названо «пентафектой» (pentafecta) [2]. В настоящее время пентифективная оценка результатов оперативного лечения является общепринятым подходом не только при раке предстательной железы (РПЖ), но и при раке мочевого пузыря и почки (радикальная цистэктомия, резекция почки) [3, 4]. В 2014 г. Tétrault-Laflamme A. и соавт. предложили применять индекс «квадрелла» (quadrella) для анализа исходов брахитерапии РПЖ источниками низкой мощности дозы [5]. Успешность проведенного лучевого лечения определялась одновременным отсутствием биохимической прогрессии, постлучевых нарушений функции прямой кишки, расстройств со стороны нижних отделов мочевыводящих путей, а также сохранением эректильной функции на приемлемом для пациента уровне.

Нами введен новый термин «тетрафекта» (tetrafecta). На первый взгляд, между «тетрафектой» и «квадреллой» отсутствует существенное различие, так как оба понятия включают достижение 4 одинаковых целей. Однако предложенная ранее «квадрелла» носит исключительно описательный характер, оценивая лишь процент успешного брахитерапевтического лечения по отношению к общему числу пролеченных больных [6, 7]. Точная этимология слова «фекта» неизвестна. Предположительно оно является производным от латинского глагола *facere* (делать), что указывает на дополнительную активность в достижении желаемого результата. Таким образом, предложенный термин «тетрафекта» в большей степени соответствует основной сути нового лечебного подхода (тетрафективная лучевая терапия), направленного на повышение эффективности и безопасности лечения РПЖ.

Описанная ниже технология пространственной оптимизации дозы может быть осуществлена при большинстве современных методик облучения РПЖ, включая брахитерапию. Одним из наиболее перспективных видов радиотерапии является стереотаксическая луче-

вая терапия (СТЛТ), при которой реализация предложенной концепции тетрафективной лучевой терапии дает наибольшие преимущества [8].

Повышение уровня локального контроля

В случае хирургического лечения местная прогрессия связана с оставлением опухолевых клеток в виде положительного хирургического края и/или в составе экстрапростатических перинеуральных пространств (рис. 1, а). Локальный постлучевой рецидив РПЖ обусловлен сохранением жизнеспособности и последующим делением исходно радиорезистентных опухолевых клеток (рис. 1, б).

D. Русаг и соавт. в 2007 г. оценили топографию зон рецидива в пределах предстательной железы после модулированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза (СОД) 69–86,4 Гр). Сопоставление результатов патоморфологического исследования спасительной радикальной простатэктомии с за-

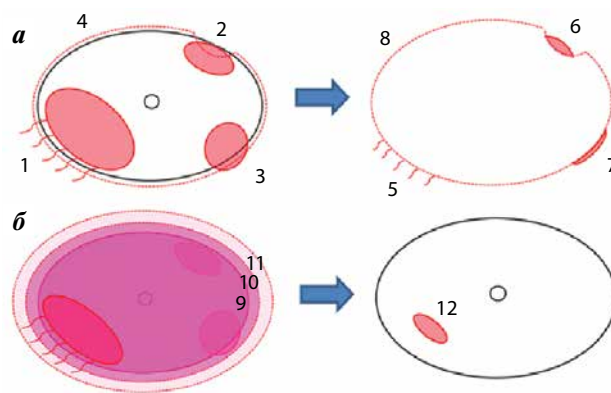


Рис. 1. Причины местного рецидива рака предстательной железы: а — хирургическое лечение (1 — перинеуральная (лимфоваскулярная) инвазия; 2 — локализованная форма рака предстательной железы; 3 — экстракапсулярная экстензия; 4 — граница резекции; 5 — оставшиеся в парапостатической клетчатке фрагменты нервных стволов, содержащие опухолевые клетки; б — резидуальная опухоль (интрапростатический (ятрогенный) положительный хирургический край); 7 — резидуальная опухоль (экстрапростатический положительный хирургический край); 8 — хирургический край резекции); б — лучевое лечение (9 — клинический объем облучения (СТВ); 10 — планируемый объем облучения (РТВ); 11 — изодоза, при которой гарантировано достижение локального контроля при микроскопических объемах поражения (перинеуральная (лимфоваскулярная) инвазия); 12 — остаточная радиорезистентная опухоль)

Fig. 1. Causes of local prostate cancer recurrence: a — surgical treatment (1 — perineural (lymphovascular) invasion; 2 — localized form of prostate cancer; 3 — extracapsular extension; 4 — resection margin with nerve trunks with tumor cells remaining in the paraprostatic cellular tissue; 6 — residual tumor (intraprostatic (iatrogenic) positive surgical margin); 7 — residual tumor (extraprostatic positive surgical margin); 8 — surgical resection margin; 9 — clinical target volume (CTV); 10 — planned target volume (PTV); 11 — isodose guaranteeing local control for microscopic lesion volume (perineural (lymphovascular) invasion); 12 — residual radioresistant tumor)

ключениями магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной до лучевого лечения и после регистрации биохимической прогрессии, выявило полное соответствие локализации гистологически подтвержденного местного рецидива и данных обеих магнитно-резонансных (МР) исследований у всех пациентов, у которых эти зоны исходно были определены как доминантные очаги поражения (ДОП) [9].

Был проведен ряд исследований, дизайн которых подразумевал выполнение биопсий предстательной железы в сроки не менее 2 лет после окончания лучевого лечения РПЖ, в которых выявлена прямая зависимость величины подводимой дозы и вероятности достижения локального контроля [10–13]. Особый интерес заслуживает широко цитируемая работа M.J. Zelefsky и соавт., в которой оценивалась эффективность СТЛТ с СОД 32,5; 35; 36,25 и 40 Гр [13]. Через 24 мес после облучения клетки аденокарциномы при биопсии были выявлены в 37,5; 21,4; 19,8 и 10,9 % случаев соответственно. Многофакторный анализ в группах промежуточного риска неблагоприятного прогноза и высокого риска (локализованные формы) рецидива по NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть) показал, что СОД менее 40 Гр (доза, эквивалентная дозе, подводимой при стандартном фракционировании (EQD₂) – 108,6 Гр экв) является основным предиктором сохранения жизнеспособности опухоли. Примечательно, что независимо от положительного статуса биопсий, биохимическое и клиническое прогрессирование в современных сериях СТЛТ РПЖ при длительном наблюдении (10 лет и более) развивается относительно редко (около 5 %). В основе этого феномена лежит утрата облученными выжившими клетками возможности полноценного деления.

Эскалация дозы на область предстательной железы, кажущаяся простым и логичным способом достижения надежного контроля над опухолевым процессом, неизбежно ведет к повышению рисков лучевых осложнений. Общепринятая стандартная СОД при СТЛТ РПЖ лежит в интервале 36,25–40 Гр (EQD₂ 90,6–108,6 Гр экв). Известное исследование группы R. Timmerman по определению предельных значений дозы на область предстательной железы, подведенной в режиме экстремального гиподифракционирования, показало, что СОД 50 Гр обеспечивает фактически 100 % локальный контроль [14]. Однако столь высокий показатель эффективности лечения сопровождался неприемлемым уровнем серьезных (IV степени) осложнений со стороны прямой кишки (6,6 %), потребовавших наложения колостомы.

Одним из перспективных способов решения проблемы повышения радикальности радиотерапии РПЖ является формирование неоднородного дозового распределения посредством создания зон дополнительной

радиационной нагрузки или boost (англ. boost – добавка) соответствующих локализации ДОП с облучением оставшейся части предстательной железы в стандартной дозе (рис. 2, а, б).

Результаты рандомизированных исследований последних нескольких лет подтверждают эффективность и безопасность фокального эскалационного облучения РПЖ различного прогноза [15–18]. Особую роль этот вариант планирования облучения играет у пациентов, относящихся к группам промежуточного неблагоприятного и высокого риска рецидива. Это связано с наличием у больных этой категории большей по объему гипоксической фракции клеток аденокарциномы, для преодоления радиорезистентности которых требуются более высокие дозы облучения [19].

Промежностная имплантация парапостатического биодegradуемого спейсера (ПБС) – технология, изначально разработанная для снижения рисков постлучевых осложнений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта [20]. Создание дополнительного пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, помимо значимого снижения дозы на последнюю, создает условие для безопасной локальной эскалации дозы. Нахождение ДОП на достаточном расстоянии от кишечной стенки позволяет успешно реализовывать облучение с boost без предварительной имплантации ПБС [21]. В случае же периферической заднебоковой локализации опухолевых очагов обойтись без спейсеров практически невозможно. Дополнительной проблемой эффективного и безопасного облучения с подведением интрапростатического boost является подвижность железы во время сеанса облучения. Для минимизации и коррекции интрафракционных смещений предстательной железы в рамках протоколов СТЛТ РПЖ применяется целый ряд методик [8]. Одним из таких подходов является имплантация ПБС, позволяющая безопасно увеличивать отступы от видимых границ очага при формировании планируемого объема облучения (PTV) (рис. 2, в, г) [22].

Снижение рисков прямокишечной постлучевой токсичности

Ранние и поздние осложнения со стороны прямой кишки занимают 1-е место в структуре радиационно-индуцированных нарушений у больных РПЖ. До недавнего времени применялись 2 способа повышения безопасности лучевого лечения, которые заключались в изменении режимов фракционирования дозы (гиподифракционирование), основанном на особенностях радиобиологии опухоли и прилежащих нормальных тканей, а также в использовании радиомодификаторов. Начиная с опубликованной в 2007 г. работы P.J. Prada и соавт. промежностное парапостатическое введение биополимеров постепенно заняло центральное место

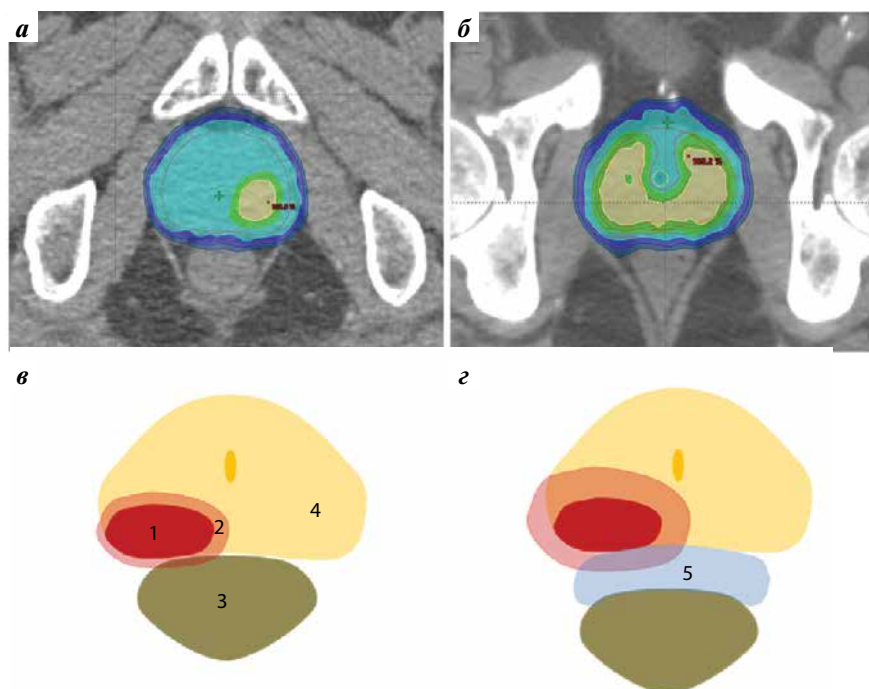


Рис. 2. Локальная эскалация дозы при лучевой терапии рака предстательной железы (топометрическая компьютерная томография): а — изодозное распределение при стереотаксической лучевой терапии с подведением суммарной очаговой дозы 36,25 Гр на весь объем предстательной железы и фокальным интрапростатическим boost на область доминантных очагов поражения (ДОП) (суммарная очаговая доза 45 Гр (эквивалентно 135 Гр) при единичном ДОП); б — периферический boost (мультифокальное поражение или отсутствие четких данных о топографии ДОП). Роль имплантации спейсера в обеспечении безопасности интрапростатической эскалации дозы; в — стандартный boost без спейсера (1 — ДОП; 2 — планируемый объем облучения (PTV); 3 — прямая кишка; 4 — предстательная железа); г — увеличенный boost (PTV) после имплантации спейсера (5 — спейсер)
Fig. 2. Local dose escalation in radiotherapy of prostate cancer (topometric computed tomography): а — isodose distribution during stereotaxic radiotherapy with total focal dose of 36.25 Gy for the total prostate volume and focal intraprostatic boost on dominant lesions (DL) (total focal dose 45 Gy (equivalent to 135 Gy) for single DL); б — peripheral boost (multifocal lesions or absence of accurate data on DL topography). The role of spacer implantation in assuring safety of intraprostatic dose escalation; в — standard boost without a spacer (1 — DL; 2 — planned target volume (PTV); 3 — rectum; 4 — prostate); г — increased boost (PTV) after spacer implantation (5 — spacer)

в арсенале эффективных радиопротективных методик, пройдя за менее чем 20 лет путь от эксперимента до общепризнанного стандарта [23].

Накопленный опыт имплантации ПБС при лучевом лечении РПЖ позволяет выделить 3 главных преимущества использования этой технологии для снижения рисков возможных осложнений со стороны нижних отделов толстой кишки:

- 1) облучение по радикальной программе, включая локальную эскалацию дозы на весь объем железы или область ДОП, у ранее не леченных пациентов (снижение рисков первичной прямокишечной постлучевой токсичности);
- 2) спасительное облучение по поводу местного рецидива после предшествующей лучевой терапии РПЖ (повышение безопасности повторной лучевой терапии);
- 3) снижение рисков развития вторичных радиационно-индуцированных опухолей прямой кишки.

Клиническая эффективность промежуточной имплантации ПБС различного химического состава у ра-

нее не леченных больных РПЖ доказана большим числом рандомизированных исследований [24]. Отмечено, что создание дополнительного пространства между прямой кишкой и предстательной железой оказывает минимальное (статистически незначимое) влияние на частоту и выраженность ранних постлучевых реакций. Однако облучение с ПБС позволяет существенно снизить риск поздних осложнений, в основе которых лежат необратимые структурные изменения облученных тканей, определяющих финальную безопасность применяемого протокола лучевой терапии.

Представляют интерес данные первого популяционного исследования, анализирующего результаты длительного наблюдения за 261 906 больных РПЖ, получавших различные варианты лучевой лечения в радиотерапевтических центрах США [25]. У 25 167 (9,6 %) пациентов лучевая терапия осуществлялась после предварительной имплантации ПБС. Примечательно, что у этих больных СТЛТ выполнялась значительно чаще по сравнению с облучением без спейсеров (10,9 % против 3,7 %; $p < 0,001$), что подтверждает возрастающую роль ПБС

при реализации наиболее современных прецизионных методов лечения РПЖ. При медиане наблюдения 4 года в группе имплантации ПБС риск поздних кишечных расстройств был на 25 % ниже (отношение рисков 0,75; 95 % доверительный интервал 0,72–0,78; $p < 0,001$), а риск проведения сопутствующих процедур на 46 % ниже (отношение рисков 0,54; 95 % доверительный интервал 0,47–0,62; $p < 0,001$) по сравнению с больными, облученными без введения биополимеров. Диагностические и корригирующие процедуры включали колоноскопию, сигмоидоскопию, резекцию прямой кишки, а также эндоскопические гемостатические вмешательства.

Полученные в проспективных исследованиях доказательства эффективности применения ПБС позволили обосновать рутинное применение спейсеров при лучевом лечении РПЖ, что подтверждается рекомендациями ведущих онкологических зарубежных ассоциаций (NICE 2023; NCCN 2024) [26, 27].

До недавнего времени спасительная простатэктомия рассматривалась как единственный метод радикального лечения местного рецидива РПЖ после лучевой терапии. Хорошо известно, что функциональные результаты таких вмешательств, как правило, неудовлетворительны, что послужило основой для апробации и внедрения в клиническую практику не менее эффективной, но существенно более безопасной повторной радиотерапии [28]. Высокомощностная брахитерапия и СТЛТ, характеризующиеся резким градиентом падения дозы и высокой точностью ее подведения, наиболее часто используются при местных постлучевых рецидивах РПЖ, как правило, в режиме фокального облучения на область гистологически подтвержденного опухолевого очага. Спасительная лучевая терапия ассоциируется с большими рисками возникновения нежелательных явлений по сравнению с первичным лучевым лечением. Эффект от радиационного воздействия на нормальные ткани пропорционален величине подведенной дозы и сохраняется на протяжении длительного времени (несколько лет), снижая их толерантность к повторному облучению. Таким образом, первичное лечение РПЖ с 25–30 % редукцией дозы на область прямой кишки, достигнутой за счет имплантации ПБС, позволяет планировать и осуществлять спасительное облучение с минимальными рисками. Возможна имплантация ПБС непосредственно перед повторным облучением РПЖ [29, 30]. Несмотря на полученные рядом авторов приемлемые показатели безопасности подобного подхода, риск осложнений может быть выше по сравнению с первичной имплантацией спейсера [31]. Это обусловлено техническими сложностями формирования дополнительного пространства между железой и передней стенкой кишки вследствие постлучевого парапростатического фиброза.

Развитие вторичных опухолей, включая новообразования прямой кишки, имеет прямую корреляцию с величиной радиационной нагрузки, поглощенной в органе риска. Смещение кишечной стенки из зоны высокой дозы теоретически позволяет снизить риск возможного радиационно-индуцированного туморогенеза в этой зоне. В настоящее время подтверждающие эту гипотезу данные отсутствуют, что объясняется недостаточными сроками наблюдения. По-видимому, в ближайшие несколько лет будут опубликованы результаты, подтверждающие это многообещающее предположение.

Проводимые на базе отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) исследования с рядом биополимеров отечественного производства позволили определить наиболее подходящий для применения в качестве ПБС образец и разработать оптимальную методику его имплантации [32]. Анализ непосредственных результатов промежуточного введения 2,4 % стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты неживотного происхождения в объеме 4–8 мл перед СТЛТ РПЖ определил превосходные профили ее биоинертности, биостабильности и биodeградации [33]. Дозиметрические расчеты выявили существенную (21,5–92,8 %) редукцию дозы на область прямой кишки за счет увеличения расстояния от последней до мишени облучения. Среднее значение величины дозиметрического выигрыша по наиболее оцениваемому в радиотерапевтической практике показателю D_{2cc} (доза, подводимая к 2 см³) составило 31,5 % ($p < 0,0001$), что фактически полностью исключает риски клинически значимой поздней прямокишечной токсичности.

Снижение рисков постлучевых нарушений со стороны нижних мочевыводящих путей

Радиационное поражение любого из отделов нижних мочевыводящих путей может вести к ранним и поздним осложнениям, наиболее серьезным из которых является стриктура уретры. Частота формирования радиационно-индуцированных сужений мужского мочеиспускательного канала в условиях применения современных вариантов лучевой терапии относительно низка (около 2 %), а основной спектр нарушений клинически представлен дизурическими расстройствами различной степени выраженности [34].

Учитывая высокую точность, присущую СТЛТ, у больных РПЖ в рамках профилактики уринарной токсичности особое значение имеет величина дозы, подводимой к области шейки мочевого пузыря, а также простатического и мембранозного отделов уретры. Треугольник Лъето — важная анатомо-функциональная структура в составе пузырной шейки, имеющая роль пейсмекера, регулирующего акт мочеиспускания. Об-

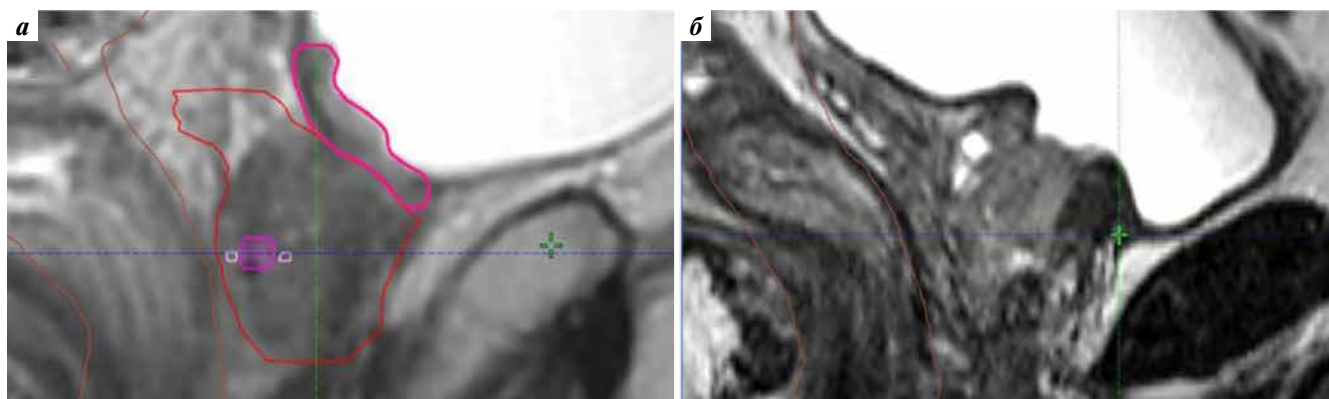


Рис. 3. Планирование тригонумсберегающей лучевой терапии рака предстательной железы (топометрическая магнитно-резонансная томография, T2-взвешенные изображения): а — благоприятный анатомический вариант шейки мочевого пузыря (выделена малиновым цветом); б — выраженная средняя доля предстательной железы, деформирующая шейку мочевого пузыря
Fig. 3. Planning of trigone-sparing radiotherapy of prostate cancer (topometric T2-weighted magnetic resonance imaging): а — favorable anatomical variant of bladder neck (magenta color); б — pronounced median lobe of the prostate deforming the bladder neck

лучение с сохранением треугольника (шейки) мочевого пузыря получило название тригонумсберегающей лучевой терапии. Ее суть заключается в идентификации границ треугольника на топометрической МРТ, оконтуривании и последующем планировании курса лучевой терапии с максимальным снижением дозы на эту область. В обзорной работе G. Chetiyawardana и соавт., включившей опыт 32 опубликованных до 2023 г. исследований, приводятся сводные данные, подтверждающие эффективность редукции радиационной нагрузки на область шейки пузыря [35]. К сожалению, реализация тригонумсбережения в реальной практике не всегда возможна. Отмечается значительная анатомическая вариабельность шейки мочевого пузыря, обусловленная размерами и формой прилежащей предстательной железы. У большего числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу РПЖ, име-

ется сопутствующая доброкачественная гиперплазия с выраженной средней долей, которая пролабирует в просвет пузыря затрудняя четкую визуализацию интересующих структур (рис. 3).

Единственным гарантируемо осуществимым подходом профилактики радиационно-индуцированной токсичности со стороны нижних мочевыводящих путей является уретросберегающая лучевая терапия, достигаемая визуализацией простатического и мембранозного отделов уретры для контроля величины подводимой к этой области дозы. Оптимизация радиационной нагрузки при уретросберегающей СЛТ РПЖ возможна двумя способами: создание «тоннеля низкой дозы», включающего уретру, либо исключение случаев наложения так называемых горячих точек или пережогов на ее проекцию (рис. 4). Второй вариант получил название уретроуправляемой (urethra-steering) лучевой терапии.

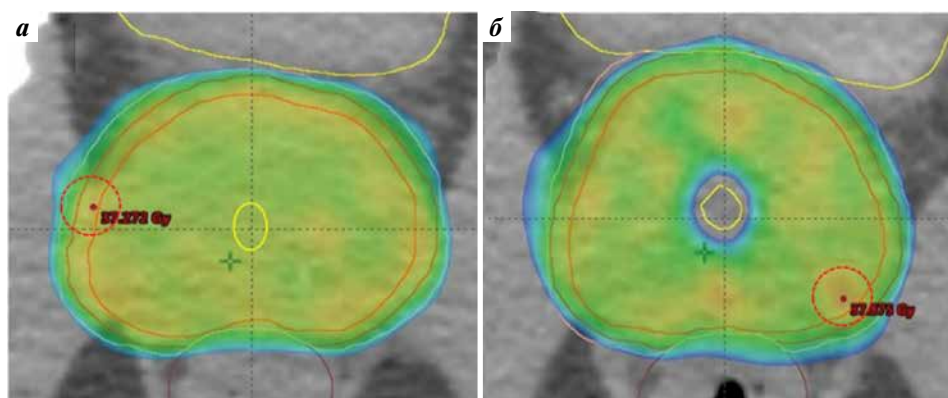


Рис. 4. Планирование уретросберегающей стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы (топометрическая компьютерная томография): а — «горячая точка» (выделена красным пунктиром) расположена в периферической зоне справа вдали от уретры (уретроуправляемая лучевая терапия); б — дозиметрический план с формированием «тоннеля низкой дозы» ($D_{max(urethra)}$ (максимальная доза на уретру) — 32,5 Гр)
Fig. 4. Planning of urethra-sparing stereotaxic radiotherapy of prostate cancer (topometric computed tomography): а — hotspot (red dashed line) is located in the peripheral zone on the right distally from the urethra (urethra-sparing radiation therapy); б — dosimetry plan with formation of a low-dose tunnel ($D_{max(urethra)}$ (maximal dose on the urethra) is 32.5 Gy)

Клиническая целесообразность уретросбережения при облучении РПЖ доказана достаточным количеством рандомизированных исследований, показавших, что такой подход позволяет свести к минимуму дизурические явления и фактически полностью исключить риски формирования радиационно-индуцированной структуры [36]. Суммарный анализ 23 проспективных исследований определил, что величина дозы по показателю $D_{\max(\text{urethra})}$ (максимальная доза, подводимая на уретру) имеет строгую корреляцию с выраженностью уретральной токсичности, включая ранние ($p < 0,001$) и поздние ($p < 0,0001$) осложнения. Расчетное значение $D_{\max(\text{urethra})} \leq 37,7$ Гр при СТЛТ РПЖ соответствует общепринятому порогу допустимых нежелательных явлений после лучевой терапии, равному 5 %.

Уретросберегающая СТЛТ РПЖ требует точного определения топографии мочеиспускательного канала, ход которого не виден на топометрической компьютерной томографии (КТ). Аденоматозные узлы в транзитной зоне, имеющиеся у подавляющего большинства пациентов данной возрастной группы, обуславливают фрагментарную визуализацию простатической уретры на МР-томограммах, что не позволяет полностью полагаться на это исследование для ее оконтуривания. Наиболее эффективным способом определения истинных границ уретры является проведение предлучевой КТ/МРТ-топометрии с предварительно установленным уретральным катетером. Использование удлиненной (длина вместе с павильоном превышает 28 см) версии педиатрического уретрального катетера Фолея 6 СН (за счет минимального (2 мм) диаметра) практически не меняет контуров мочеиспускательного канала, что дает возможность устанавливать его однократно лишь при планировании лучевой терапии, а также нивелирует другие негативные аспекты катетеризации (травматизация, дискомфорт и инфекционные осложнения).

Промежностная имплантация ПБС сама по себе не вызывает значимого снижения радиационной нагрузки на область шейки мочевого пузыря и уретру [37]. В основе дозиметрического планирования любой лучевой терапии лежат 2 базовых принципа. Первый — необходимость достижения покрытия облучаемой мишени предписанной дозой, равной или превышающей установленные минимальные параметры. Несоответствие этому требованию ведет к оставлению жизнеспособных клоногенных опухолевых клеток в объеме облучения, т. е. к местному рецидиву. Максимальное снижение дозы на область нормальных тканей является вторым важным критерием при оптимизации пространственного распределения радиационной нагрузки. Стандартными критическими органами (органами и анатомическими структурами, поражение которых определяет основную тяжесть клинических проявлений токсичности) при облучении РПЖ явля-

ются прямая кишка, мочевой пузырь и головки бедренных костей. Близкое прилегание стенки прямой кишки к предстательной железе, а также наибольшая радиочувствительность ее слизистой оболочки среди других критических органов определяют первостепенную приоритетность в снижении ректальной дозы. Это существенно ограничивает программные возможности планирующих радиотерапевтических систем в вопросах редукции радиационной нагрузки на области дополнительных критических органов или структур. Таким образом, формирование достаточного (≥ 1 см) пространства между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой за счет имплантации ПБС значимо (около 30 %) снижает удельный вес этого органа при дозиметрических расчетах, что позволяет сместить их баланс в сторону других критически важных нормальных тканей, в частности уретры.

Сформулированное предположение о влиянии взаимной пространственной топографии мишени облучения и прилежащих нормальных тканей на оптимальное распределение дозы при лучевой терапии РПЖ наглядно подтверждается нашими данными. В группе из 12 пациентов планирование СТЛТ (СОД 36,25 Гр за 5 фракций с интегрированным boost на всю периферическую часть железы до СОД 40 Гр) осуществлялось по уретросберегающей методике. Всем пациентам перед началом лечения имплантировался спейсер. Предлучевая подготовка (топометрическая КТ/МРТ с установленным уретральным катетером) выполнялась до имплантации ПБС и после нее. На основе полученных изображений для каждого наблюдаемого рассчитывались по 2 плана. Во всех случаях удалось добиться требуемых минимальных значений, характеризующих качество покрытия мишени предписанной дозой. Сравнительный дозиметрический анализ показал отсутствие значимых ($p > 0,05$) различий по всем оцениваемым переменным ($D_{\min}$ (минимальная доза), $D_{95\%}$ (доза, подводимая к 95 % объема мишени), $V_{100\%}$ (объем, получающий 100 % предписанной дозы) и $D_{0,03\text{cc}}$ (доза, подводимая к 0,03 см³ мишени)) до имплантации ПБС и после нее. При этом достигнутое снижение дозы на уретру существенно отличалось: средние значения $D_{\max(\text{urethra})}$ до имплантации ПБС составили $37,6 \pm 0,13$ Гр, после нее — $36,2 \pm 0,2$ Гр ($p < 0,002$). Эти данные подтверждают важную роль ПБС в реализации «эффективного уретросбережения», под которым подразумевается возможность сочетания максимальной уретральной редукции и гомогенности покрытия предписанной дозой всего объема мишени (предстательной железы).

Сохранение статуса эректильной функции

Сохранение исходного статуса эректильной функции на приемлемом уровне — одна из основных причин, по которой пациенты выбирают лучевую терапию

в качестве предпочтительного метода радикального лечения РПЖ. Патогенез постлучевого снижения потенции принципиально отличается от хирургического и обусловлен, главным образом, радиационным поражением сосудистых структур, ответственных за гемодинамические процессы, лежащие в ее основе [38]. К их числу отнесены внутренние половые артерии (основной источник кровоснабжения кавернозной эректильной ткани) и ножки кавернозных тел, белочная оболочка которых играет центральную роль в регулировании венозного оттока (веноокклюзивный механизм). Минимизация повреждающего действия радиации на сосудистые эректильные критические органы (ЭрКО) достигается их визуализацией на контрастной (или без контрастной) МР-ангиографии, оконтуриванием и последующей пространственной оптимизацией дозы при расчете плана лечения. К настоящему моменту опубликованы результаты ряда рандомизированных и проспективных исследований, доказавших эффективность протоколов сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ [39–42].

Разработка протоколов сосудосберегающей СТЛТ РПЖ начата нами в 2019 г. Изучение взаимной топографии предстательной железы и сосудистых ЭрКО позволило сделать вывод о достижимости значимого снижения дозы на область последних при СТЛТ РПЖ у 75 % больных, имеющих для этого благоприятный вариант анатомии [43]. Анализ сосудосберегающих лечебных планов определил наиболее важные технические параметры дозиметрического расчета и подтвердил предположение о получении требуемой редукции дозы на большинстве современных линейных ускорителей электронов [44]. Собственный опыт, а также опубликованные результаты зарубежных исследователей позволяют сделать обоснованный вывод о высокой эффективности сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ, позволяющей сохранить эректильную функцию у подавляющего (около 80 %) числа пациентов на протяжении длительного периода времени.

В 2017 г. М. Pinkawa и соавт. первыми сообщили о роли имплантации ПБС в сохранении постлучевого статуса эректильной функции [45]. Пятилетнее наблюдение за 114 пациентами, из которых 54 перед началом лучевой терапии РПЖ был введен спейсер, показало, что уровень приемлемой эрекции в группе имплантации был значимо выше ($p < 0,01$). D.A. Hamstra и соавт. представили отдаленные результаты исследования III фазы (NCT01538628), дизайн которого подразумевал рандомизацию общей когорты больных ($n = 222$) на 2 группы в соотношении 2 (спейсер):1 (контроль). Всем пациентам выполнялась модулированная по интенсивности дистанционная лучевая терапия в режиме конвенционального (разовая очаговая доза 1,8 Гр) фракционирования до СОД 79,2 Гр. Медиана наблюдения составила 37 мес. Помимо ожидаемого снижения

лучевой токсичности со стороны прямой кишки в группе имплантации ПБС зафиксирован более высокий уровень сохранности эректильной функции: через 3 года наблюдения после окончания лучевой терапии у 66,7 % исходно потентных мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель составил только 37,5 % ($p = 0,04$) [46]. Z.A. Seymour и соавт. опубликовали данные анализа, включающего материалы 128 пациентов (64 % со спейсером и 36 % без него) с сохранной до начала лучевой терапии эректильной функцией из 2 вышеупомянутых исследований. При медиане наблюдения 33 (2,5–69,4) мес в группе больных, облученных без спейсера, чаще наблюдались снижение эрекции ($p < 0,0001$) и высокий уровень беспокойства, связанного с сексуальной активностью ($p = 0,0002$), а также снижение суммарного показателя половой функции ($p < 0,0001$) [47]. Наконец, заслуживает внимания исследование R.A. Hankins и соавт., объединяющее опыт лечения 247 250 пациентов с РПЖ, получавших различные виды радиотерапии в США с 2015 по 2022 г. За оцениваемый период доля больных, которым имплантировались ПБС, повысилась с 2,9 до 18,9 %. Расчеты показали, что 10 % повышение числа случаев применения спейсера вело к снижению рисков диагностики эректильной дисфункции на 7,7 % через 4 года ($p < 0,001$) и на 8,4 % через 5 лет ($p = 0,006$) наблюдения по сравнению с контрольной (без спейсера) группой [48].

Факт положительного влияния промежуточной имплантации ПБС на постлучевой статус эректильной функции можно считать доказанным. Однако до недавнего времени основной механизм протективного действия спейсеров в половой сфере был до конца неясен. Можно выделить 3 вероятные причины снижения величины радиационной нагрузки ЭрКО, обусловленные парапростатической имплантацией биополимеров:

- 1) снижение дозы на область сосудисто-нервных пучков за счет их смещения относительно поверхности предстательной железы;
- 2) снижение дозы на область сосудистых ЭрКО вследствие изменения взаимной топографии с предстательной железой;
- 3) дополнительная пространственная оптимизация радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО, достигнутая отодвиганием передней стенки прямой кишки.

Отсутствие клинических доказательств роли радиационно-индуцированного поражения кавернозных нервов в развитии постлучевого снижения потенции, а также особенности парапростатической фасциальной анатомии применительно к технике имплантации ПБС делают первую из представленных гипотез, первично сформулированную K. Saigal и соавт. в 2019 г. и впо-

следствии поддержанную М.Е. Hwang и соавт., маловероятной [49, 50].

Подвижность предстательной железы, а также фасциально-мышечная фиксация сосудистых ЭрКО к костям таза лежат в основе представлений о второй приведенной выше возможной причине положительного влияния спейсеров на статус эректильной функции. В группе из 20 пациентов, которым дважды (до и после имплантации ПБС) выполнялись предлучевые КТ и МРТ, с помощью программного совмещения изображений нам удалось оценить степень постимплантационных смещений структур интереса [51]. Было выявлено, что расстояние от апекса до ножек кавернозных тел и дистальных отделов внутренней половой артерии практически не меняется, тогда как минимальные расстояния между железой и сосудистыми ЭрКО в этой зоне определяют максимальные риски постлучевых эректильных нарушений [43]. Неизменность апикальной анатомии свидетельствует в пользу других причин снижения дозы на критические сосудистые структуры после применения ПБС.

Для доказательства третьего предположения на основе пред- и постимплантационных КТ/МРТ для каждого из 20 пациентов было рассчитано по 4 дозиметрических плана: стандартный (СП-1) и сосудосберегающий (ССП-1) до введения ПБС, а также стандартный (СП-2) и сосудосберегающий (ССП-2) после него [51]. Как и в случае с уретрой установлено, что промежуточное ведение биополимера без дополнительной оптимизации не оказывает существенного влияния на величину дозы области сосудистых ЭрКО (СП-1/СП-2 ($p > 0,05$)), что подтверждает сделанный ранее вывод о минимальном изменении их топографии относительно железы. Пространственное перераспределение

ионизирующей энергии в рамках сосудосбережения позволило существенно снизить дозу на область сосудистых ЭрКО в обеих группах планов (СП-1/СПП-1 ($p = 0,0001$); СП-2/СПП-2 ($p = 0,0001$)). Формирование дополнительного пространства между предстательной железой и прямой кишкой дало значимое преимущество в достижении минимальных значений радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО (ССП-1/ССП-2), что особенно наглядно демонстрируется на примере внутренних половых артерий ($p = 0,0001$) (рис. 5). Таким образом, выявленная при уретросбережении закономерность в более эффективном снижении дозы на область дополнительных критических структур за счет отодвигания от мишени передней стенки прямой кишки в полной мере характерна и для сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ.

Современная лучевая терапия РПЖ, в первую очередь СТЛТ, характеризуется субмиллиметровой точностью подведения дозы, что позволяет планировать прецизионное лучевое лечение с учетом индивидуальной анатомии каждого пациента. Можно провести параллель между представленной концепцией тетрафактивной лучевой терапии РПЖ и анатомической радикальной простатэктомией, методика которой была описана в 1982 г. P.C. Walsh и P.J. Donker [52]. В обеих случаях целью изменения стандартного хода лечебного протокола являлось желание достичь максимальных функциональных результатов лечения.

Основными профилями постлучевой токсичности у больных РПЖ являются нарушения со стороны прямой кишки, нижних отделов мочевыводящих путей и эректильная дисфункция. В зависимости от преследуемой цели методики оптимизации пространственного перераспределения подводимой дозы, направ-

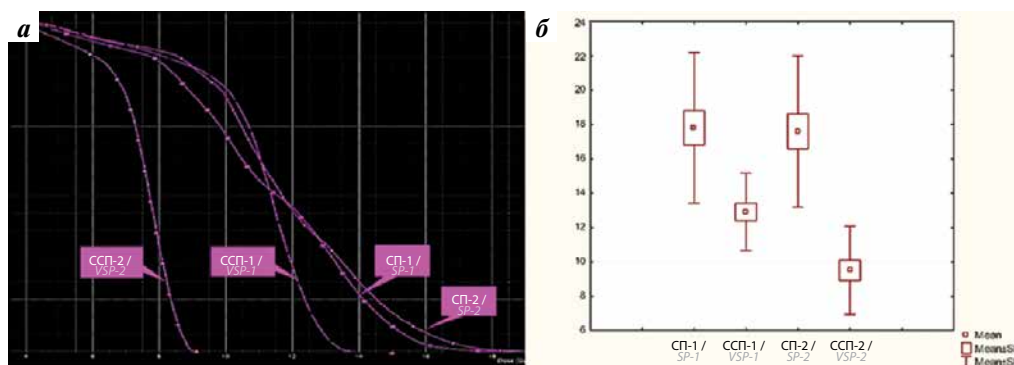


Рис. 5. Гистограмма доза—объем, описывающая величину радиационной нагрузки на область правой внутренней половой артерии при различных дозиметрических планах у пациента 65 лет (ССП-2 — сосудосберегающий план после имплантации спейсера; SSP-1 — сосудосберегающий план без имплантации спейсера; СП-1 — стандартный план без сосудосбережения и спейсера; СП-2 — стандартный план без сосудосбережения со спейсером) (а). Средние значения переменной $D_2\%$ (доза подводимая к 2 % объема) на область правой внутренней половой артерии при групповом сравнении планов ($n = 20$) (б)

Fig. 5. Dose—volume histogram describing the value of radiation load on the area of the right internal pudendal artery in various dosimetry plans in a 65-year-old patient (VSP-2 — vessel-sparing plan after spacer implantation; VSP-1 — vessel-sparing plan without spacer implantation; SP-1 — standard plan without vessel-sparing and spacer; SP-2 — standard plan without vessel-sparing and with a spacer) (a). Mean $D_2\%$ (dose to 2 % of volume) values on the right internal pudendal artery in group comparison of the plans ($n = 20$) (b)

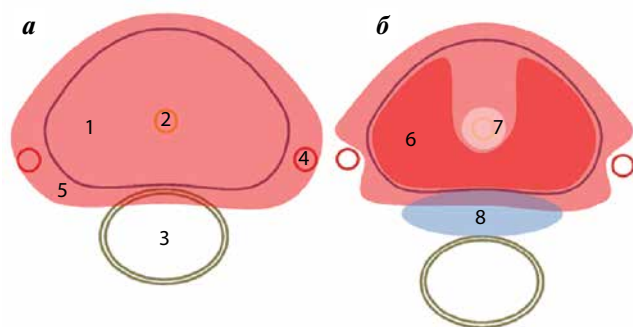


Рис. 6. Принципиальная схема тетрафективной лучевой терапии рака предстательной железы: а – без имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера (1 – предстательная железа, 2 – уретра, 3 – прямая кишка, 4 – внутренняя половая артерия, 5 – стандартная изодоза); б – после имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера (6 – зона повышенной дозы (boost), 7 – зона пониженной дозы (тоннель для уретры), 8 – спейсер)

Fig. 6. Principal scheme of tetrafecta radiation therapy of prostate cancer: a – without paraprostatic biodegradable spacer implantation (1 – prostate, 2 – urethra, 3 – rectum, 4 – internal pudendal artery, 5 – standard isodose); б – after paraprostatic biodegradable spacer implantation (6 – boost zone, 7 – zone of reduced dose (urethral tunnel), 8 – spacer)

ленные на защиту нормальных тканей от радиационного воздействия, получили название проктосбережения, уретросбережения и сосудосбережения. К сожалению, практическая результативность этих подходов, как правило, носит незначительный или умеренный характер,

что обусловлено неблагоприятной, с точки зрения планирования лучевой терапии, топографией этой зоны. В условиях нативной анатомии удастся достичь приемлемых показателей лишь по одному из вариантов редукции дозы. Ситуация кардинально меняется при временном изменении пространственного взаимоотношения железы и прилежащих нормальных тканей. Проведенные нами исследования достоверно показали, что снижение удельного веса лимитных значений дозы, подводимой на область передней стенки прямой кишки, приблизительно на 20–30 % дает значимые преимущества в защите как центральных, по отношению к мишени облучения, критических структур (уретра), так и структур, расположенных по ее периметру (ЭрКО). Очевидно, что достигаемый дозиметрический выигрыш имеет прямую связь с клиническими показателями постлучевой токсичности. Основы сформулированной концепции тетрафективной лучевой терапии РПЖ представлены на рис. 6.

Заключение

Тетрафективная лучевая терапия РПЖ – оптимизация подведения дозы, реализуемая в условиях временного изменения взаимной топографии мишени и прилежащих нормальных тканей, направленная на повышение эффективности лучевого лечения и одновременного снижения рисков 3 основных видов постлучевой токсичности.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Bianco F.J. Jr., Scardino P.T., Eastham J.A. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83–94. DOI: 10.1016/j.urology.2005.06.116
2. Patel V.R., Sivaraman A., Coelho R.F. et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59(5):702–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.032
3. Mahmoud O., Al-Nader M., Püllen L. et al. The current role of pentafecta in the reporting of radical cystectomy outcomes: a scoping review. *Transl Androl Urol* 2024;13(6):1037–48. DOI: 10.21037/tau-23-593
4. Zhang C., Du J., Liao W. et al. Assessing pentafecta achievement and survival of retroperitoneal robotic partial nephrectomy for anterior tumors: An update on the outcomes of a long-term follow-up. *Urol Oncol* 2025;S1078-1439(25)00285-6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2025.07.027
5. Tétreault-Lafamme A., Zilli T., Meissner A. et al. The Quadrella: a novel approach to analyzing optimal outcomes after permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2014;111(1):110–3. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.01.017
6. Coquet J.B., Delage F., Fourcade A. et al. Evaluation of the “Quadrella” at 3 years: new index to assess functional and oncological performance specific to prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2018;17(5):782–7. DOI: 10.1016/j.brachy.2018.05.007
7. Tremblay G., Nguyen T.A., Marolleau J. et al. Impact of age on the Quadrella index assessing oncological and functional results after prostate brachytherapy: A 6-year analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2023;15(2):89–95. DOI: 10.5114/jcb.2023.127049
8. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Быкова Е.С. и др. Стереотаксическая лучевая терапия рака предстательной железы: state of the art radical treatment. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):37–49. DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49
9. Novikov R.V., Ponomareva O.I., Bykova E.S. et al. Stereotactic radiation therapy for prostate cancer: state of the art radical treatment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):37–49. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49
10. Pucar D., Hricak H., Shukla-Dave A. et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(1):62–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.065
11. Vance W., Tucker S.L., De Crevoisier R. et al. The predictive value of 2-year posttreatment biopsy after prostate cancer radiotherapy for eventual biochemical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):828–33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.027
12. Crook J.M., Malone S., Perry G. et al. Twenty-four-month postradiation prostat biopsies are strongly predictive of 7-year disease-survival: results from a Canadian randomized trial. *Cancer* 2009;115(3):673–9. DOI: 10.1002/cncr.24020
13. Krauss D.J., Hu C., Bhary J.P. et al. The importance of local control in early stage prostate cancer: outcomes of patients

- with a positive post-radiotherapy biopsy treated on RTOG 94–08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):863–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.017
13. Zelefsky M.J., Goldman D.A., Hopkins M. et al. Predictors for post-treatment biopsy outcomes after prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2021;159(1):33–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.008
14. Kim D.W., Cho L.C., Straka C. et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(3):509–17. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.012
15. Nicholls L., Suh Y.E., Chapman E. et al. Stereotactic radiotherapy with focal boost for intermediate and high-risk prostate cancer: Initial results of the SPARC trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;25:88–93. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.10.004
16. Morris B.A., Holmes E.E., Anger N.J. et al. Toxicity and patient-reported quality-of-life outcomes after prostate stereotactic body radiation therapy with focal boost to magnetic resonance imaging-identified prostate cancer lesions: results of a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;117(3):613–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.05.004
17. Zapatero A., Castro P., Roch M. et al. Functional imaging guided stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) with focal dose escalation and bladder trigone sparing for intermediate and high-risk prostate cancer: study protocol for phase II safe trial. *Radiat Oncol* 2024;19(1):54. DOI: 10.1186/s13014-024-02440-7
18. Deodato F., Ferro M., Bonome P. et al. Stereotactic body radiotherapy (SIB-VMAT technique) to dominant intraprostatic lesion (DIL) for localized prostate cancer: a dose-escalation trial (DESTROY-4). *Strahlenther Onkol* 2024;200(3):239–49. DOI: 10.1007/s00066-023-02189-0
19. Wang M., Xing R., Wang L. et al. Mechanisms underlying prostate cancer sensitivity to reactive oxygen species: overcoming radiotherapy resistance and recent clinical advances. *Cancer Biol Med* 2025;22(7):747–61. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0584
20. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. *Онкоурология* 2021;17(3):64–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
- Novikov R.V., Novikov S.N. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):64–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
21. Tsurugai Y., Takeda A., Sanuki N. et al. Toxicity profile and clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy with a focal boost without fiducials or perirectal hydrogel spacer for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2025;201(8):779–87. DOI: 10.1007/s00066-024-02333-4
22. Repka M.C., Creswell M., Lischalk J.W. et al. Rationale for utilization of hydrogel rectal spacers in dose escalated sbtr for the treatment of unfavorable risk prostate cancer. *Front Oncol* 2022;12:860848. DOI: 10.3389/fonc.2022.860848
23. Prada P.J., Fernández J., Martínez A.A. et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(1):95–102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.034
24. Lippens J., Willems L., Boychak O. et al. Implantable rectal spacers in prostate cancer radiation therapy: a systematic review. *Pract Radiat Oncol* 2025;15(5):e460–83. DOI: 10.1016/j.prro.2025.03.009
25. Folkert M.R., Sato R., Yu J.B. et al. Bowel disorder incidence and rectal spacer use in patients with prostate cancer undergoing radiotherapy. *JAMA Netw Open* 2025;8(3):e250491. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0491
26. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer Interventional procedures guidance [IPG752] Published: 07 February 2023. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ipg752/chapter/3-Committee-considerations
27. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(3):140–50. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0019
28. Creta M., Shariat S.F., Marra G. et al. Local salvage therapies in patients with radio-recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2025;28(3):578–91. DOI: 10.1038/s41391-024-00883-3
29. Lazrek A., Finocchi Ghersi S., Petre A. et al. Case report of the first use of a hydrogel rectal spacer for prostate cancer reirradiation via LDR brachytherapy: applications and technical notes. *Front Oncol* 2025;15:1494304. DOI: 10.3389/fonc.2025.1494304
30. Ozyigit G., Hurmuz P., Akinci D. et al. Hyaluronic acid spacer in focal prostate reirradiation: A single centre experience. *Cancer Radiother* 2020;24(8):805–11. DOI: 10.1016/j.canrad.2020.03.009
31. Yates A.H., Dempsey P.J., Power J.W. et al. Rectal complications following SpaceOAR insertion after prior pelvic radiation. *BJR Case Rep* 2025;11(2):uaaf013. DOI: 10.1093/bjcr/uaaf013
32. Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В. и др. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология* 2024;20(1):67–78. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78
- Novikov R.V., Zhivulina T.V., Sysoeva V.V. et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):67–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78
33. Новиков Р.В., Карандашов В.К., Живулина Т.В. и др. Непосредственные результаты промежуточной имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера. *Онкоурология* 2025;21(1):35–49. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49
- Novikov R.V., Karandashov V.K., Zhivulina T.V. et al. Immediate results of perineal implantation of a prostate-rectum biodegradable spacer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):35–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49
34. Waterloos M., Martins F., Verla W. et al. Current Management of Membranous Urethral Strictures Due to Radiation. *Front Surg* 2021;8:635060. DOI: 10.3389/fsurg.2021.635060
35. Chetiyawardana G., Chadwick E., Kordolaimi S., Sundar S. Bladder trigone sparing radiotherapy in prostate cancer treatment. *Radiography (Lond)* 2024;30(4):1201–9. DOI: 10.1016/j.radi.2024.06.004
36. Leeman J., Chen Y.H., Catalano P. et al. Radiation dose to the intraprostatic urethra correlates strongly with urinary toxicity after prostate stereotactic body radiation therapy: a combined analysis of 23 prospective clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):75–82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.06.037
37. Harvey M., Ong W.L., Chao M. et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2023;131(3):280–7. DOI: 10.1111/bju.15821
38. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В. и др. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современный взгляд на патогенез. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021;102(1):66–74. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74
- Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V. et al. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: a modern view on pathogenesis. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology* 2021;102(1):66–74. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74
39. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T. et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007
40. Samlali H., Udrescu C., Lapierre A. et al. Prospective evaluation of a specific technique of sexual function preservation in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Br J Radiol* 2017;90(1078):20160877. DOI: 10.1259/bjr.20160877

41. Achard V., Zilli T., Lamanna G. et al. Urethra-sparing prostate cancer stereotactic body radiation therapy: sexual function and radiation dose to the penile bulb, the crura, and the internal pudendal arteries from a randomized phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;S0360-3016(23)08307-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.037
42. Chardon A., Udrescu C., Beneux A. et al. Erectile function preservation after radiotherapy using a dose-optimization approach on sexual structures for localized prostate cancer. *Cancer Radiother* 2024;28(2):182–7. DOI: 10.1016/j.canrad.2023.08.010
43. Новиков Р.В., Лясович Г.А., Пономарева О.И. и др. Анатомические аспекты сосудосберегающей лучевой терапии рака предстательной железы. *Онкоурология* 2024;20(4):33–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-33-43
Novikov R.V., Lyasovich G.A., Ponomareva O.I. et al. Anatomical aspects of vessel-sparing radiation therapy for prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-33-43
44. Новиков Р.В., Лясович Г.А., Быкова Е.С. и др. Дозиметрические аспекты сосудосберегающей стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы: проспективное симуляционное исследование. Лучевая диагностика и терапия 2025;16(1):95–106. DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-1-95-106
Novikov R.V., Lyasovich G.A., Bykova E.S., et al. Dosimetric aspects of vessel-sparing stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a prospective simulation study. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation Diagnostics and Therapy* 2025;16(1):95–106. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-1-95-106
45. Pinkawa M., Berneking V., Schlenter M. et al. Quality of life after radiation therapy for prostate cancer with a hydrogel spacer: 5-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):374–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.035
46. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):e7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008
47. Seymour Z.A., Pinkawa M., Daignault-Newton S. et al. A pooled long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without a rectal hydrogel spacer: impact of hydrogel on decline in sexual quality of life. *Front Oncol* 2023;13:1239104. DOI: 10.3389/fonc.2023.1239104
48. Hankins R.A., Sato R., Mehta P. et al. Real-world U.S. county-level analysis of erectile dysfunction diagnosis following radiation therapy for localized prostate cancer: the impact of rectal spacer utilization. *J Urol* 2025;213(5S):e1327. DOI:10.1097/01.JU.0001110184.48142.9e.03
49. Saigal K., Schofield D., Nguyen N. et al. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy. *Brachytherapy* 2019;18(3 Suppl):S63–4. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.04.134
50. Hwang M.E., Mayeda M., Shaish H. et al. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function. *Br J Radiol* 2021;94(1119):20200433. DOI: 10.1259/bjr.20200433
51. Карандашов В.К., Новиков Р.В., Круглова Е.С. и др. Роль промежуточной имплантации парапростатического спейсера в сохранении постлучевого эректильного статуса. Вопросы онкологии 2025;71(5). DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2234
Karandashov V.K., Novikov R.V., Kruglova E.S. et al. The role of perineal implantation of a paraprostatic spacer in maintaining post-radiation erectile status. *Voprosy onkologii = Issues in Oncology* 2025;71(5). (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2234
52. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(3):492–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53012-8

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, написание текста статьи;
 О.И. Пономарева: автор протокола визуализации;
 Е.С. Круглова: дозиметрический расчет планов лечения;
 А.С. Катунин: сбор и анализ данных;
 В.В. Протошак, С.Н. Новиков: рецензирование текста статьи.

Authors' contributions

R.V. Novikov: author of the idea, article writing;
 O.I. Ponomareva: author of the imaging protocol;
 E.S. Kruglova: dosimetric calculation of treatment plans;
 A.S. Katunin: analysis of the obtained data;
 V.V. Protoshchak, S.N. Novikov: reviewing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
 О.И. Пономарева / O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>
 Е.С. Круглова / E.S. Kruglova: <https://orcid.org/0009-0005-5645-8576>
 А.С. Катунин / A.S. Katunin: <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>
 В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>
 С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.10.2025. **Принята к публикации:** 10.03.2026. **Опубликована онлайн:** 29.06.2026.

Article submitted: 20.10.2025. **Accepted for publication:** 10.03.2026. **Published online:** 29.06.2026.

Выживаемость при первичном раке уретры: систематический обзор и метаанализ

В.А. Воробьев^{1,2}, А.А. Измайллов^{1,3}, А.Р. Фарганов³, К.М. Су-Янз², А.И. Сырова², А.И. Сырова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1

Контакты: Владимир Анатольевич Воробьев denecer@yandex.ru

Введение. Первичный рак уретры представляет собой редкое и агрессивное новообразование мочеполовой системы с выраженной клинической вариабельностью и ограниченной доказательной базой.

Цель систематического обзора и метаанализа – оценить долгосрочную выживаемость пациентов и определить ключевые прогностические факторы.

Материалы и методы. Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library и eLibrary в соответствии с PRISMA 2020. Включались исследования, опубликованные с 2000 по 2025 г., содержащие ≥5 случаев первичного рака уретры и данные по общей (ОВ) и/или раковоспецифической выживаемости. После многоэтапного отбора включено 30 исследований. Выполнен метаанализ с использованием модели случайных эффектов.

Результаты. Сводная 5-летняя ОВ составила 44,8 % (95 % доверительный интервал 41,5–48,1, $I^2 = 74$ %), 5-летняя раковоспецифическая выживаемость – 51,5 % (95 % доверительный интервал 45,8–57,2, $I^2 = 88,7$ %). Локализованная стадия ассоциировалась с существенно лучшим прогнозом, так как ОВ достигала 60–70 % при отсутствии М1. При регионарных метастазах выживаемость снижалась до 30–40 %, а при М1 составила менее 10 %. Радикальная хирургия (частичная/тотальная уретрэктомия с лимфаденэктомией или без нее) снижала риск смерти на 50–60 % по сравнению с нехирургической тактикой. Гистологический тип влиял на исходы: при уротелиальном и плоскоклеточном раке отмечали сопоставимую выживаемость, тогда как при аденокарциноме и меланоме – худшие результаты.

Заключение. Полученные данные подчеркивают решающее значение ранней диагностики и радикального хирургического лечения. Высокая частота местных рецидивов после органосохраняющих подходов свидетельствует о необходимости мультимодальной терапии. Несмотря на прогресс комбинированных методов, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными, что обосновывает необходимость разработки новых системных стратегий.

Ключевые слова: рак уретры, выживаемость, метаанализ, PRISMA, хирургическое лечение, прогностический фактор

Для цитирования: Воробьев В.А., Измайллов А.А., Фарганов А.Р. и др. Выживаемость при первичном раке уретры: систематический обзор и метаанализ. Онкоурология 2026;22(1):104–119.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-104-119>

Survival rates in primary urethral cancer: systematic review and meta-analysis

V.A. Vorobev^{1,2}, A.A. Izmailov^{1,3}, A.R. Farganov³, K.M. Su-Yanz², A.I. Syrova², A.I. Syrova²

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk 664003, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia

Contacts: Vladimir Anatolyevich Vorobev denecer@yandex.ru

Background. Primary urethral carcinoma is a rare and aggressive malignancy of the genitourinary system characterized by significant heterogeneity and limited high-quality evidence.

Aim. To summarize survival outcomes and identify key prognostic factors.

Materials and methods. A comprehensive search of PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and eLibrary was performed according to PRISMA 2020 guidelines. Eligible studies (2000–2025) included ≥5 patients

with primary urethral cancer and reported overall (OS) and/or cancer-specific survival (CSS). Thirty studies ($n = 12,215$) met the inclusion criteria. A random-effects meta-analysis was conducted.

Results. The pooled 5-year OS was 44.8 % (95 % confidence interval 41.5–48.1, $I^2 = 74$ %), while 5-year CSS was approximately 51.5 % (95 % confidence interval 45.8–57.2, $I^2 = 88.7$ %). Localized disease showed markedly better outcomes, with OS reaching 60–70 % in non-metastatic cases. Regional nodal involvement reduced survival to 30–40 %, and distant metastases to <10 %. Radical surgery (partial/total urethrectomy and possible lymph node dissection) was associated with a 50–60 % reduction in mortality compared to non-surgical management. Histological subtype impacted prognosis: urothelial and squamous cell carcinomas showed comparable outcomes, whereas adenocarcinoma and melanoma demonstrated significantly poorer CSS.

Conclusion. Findings emphasize the critical importance of early detection and radical surgical treatment. High rates of local recurrence after organ-sparing approaches highlight the need for multimodal therapy. Despite advances in combined treatment strategies, long-term outcomes remain suboptimal, supporting further research into optimized therapeutic sequencing and novel systemic agents.

Keywords: urethral carcinoma, survival, meta-analysis, PRISMA, surgery, prognostic factor

For citation: Vorobev V.A., Izmailov A.A., Farganov A.R. et al. Survival rates in primary urethral cancer: systematic review and meta-analysis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):104–19. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-104-119>

Введение

Первичный рак уретры относится к числу наиболее редких злокачественных опухолей мочеполовой системы. Согласно эпидемиологическим данным, его доля составляет менее 1 % всех урогенитальных новообразований, а ежегодная стандартизованная заболеваемость — примерно 1–2 случая на 1 млн населения [1]. Первые описания рака уретры относятся к середине XX века. В 1965 г. было сообщено об успешном применении местных инстилляций тиотепы при опухоли уретры [2], а в 1966 г. опубликовано одно из первых серийных наблюдений рака женской уретры [3]. В отечественной литературе проблема первичного рака уретры впервые была освещена в 1969 г., когда описан случай рака бульбо-мембранозной уретры у мужчины [4]. Тем не менее вследствие казуистической редкости информация о раке уретры накапливалась медленно — в виде отдельных клинических наблюдений и небольших серий. Научные исследования позволили установить ряд факторов риска этого заболевания. Так, у мужчин важную роль в развитии плоскоклеточного рака уретры играют хронические воспаления и стриктуры (нередко вследствие инфекций, передаваемых половым путем), особенно при длительно функционирующих уретральных катетерах или после уретропластики [5]. Описаны случаи плоскоклеточного рака, развившегося через несколько лет после выполнения перинеальной уретростомии у больных со стриктурой уретры [6]. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека, может являться кофактором опухолевого процесса, так как в 1990-х годах в опухолевой ткани уретры обнаруживали ДНК онкогенных штаммов вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов [7, 8]. У женщин часть случаев аденокарциномы уретры связана с длительно существующим дивертикулумом уретры, из эпителия которого может развиваться опухоль [9].

Стандартизированные рекомендации по лечению первичного рака уретры появились лишь в последние годы ввиду недостатка доказательной базы. Современная тактика зависит от локализации опухоли, пола пациента и стадии заболевания. Рак дистальной части женской уретры при небольших размерах может лечиться органосохраняюще путем трансуретральной резекции или частичной уретрэктомии с адьювантной лучевой терапией либо без нее [10]. В то же время проксимальные (глубокие) опухоли уретры у женщин, а также любые инвазивные опухоли уретры у мужчин требуют гораздо более радикального подхода — вплоть до расширенной уретрэктомии с цистэктомией у женщин и пенэктомией у мужчин. Радикальная хирургия часто дополняется лучевой и/или системной химиотерапией, особенно при местно-распространенном процессе. При нерезектабельных и метастатических опухолях уретры применяются протоколы химиолучевого лечения и системная химиотерапия, заимствованные из опыта терапии уротелиального рака мочевого пузыря. Однако выживаемость больных первичным раком уретры даже при комбинированном лечении остается относительно низкой, о чем сообщают отдельные центры. Например, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) женщин с местно-распространенным раком уретры на фоне мультимодальной терапии составила лишь 19 % [11]. В целом прогноз существенно варьирует в опубликованных сериях: по данным разных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется от 25 до 60 % в зависимости от стадии, пола, гистологического типа и тактики лечения.

Таким образом, обобщение накопленного опыта лечения рака уретры крайне важно для выработки оптимальных стратегий. До настоящего времени не принималось обширных метааналитических обзоров по данной теме. Настоящее исследование призвано восполнить этот пробел.

Цель обзора — оценить отдаленную выживаемость пациентов с первичным раком уретры на основе опубликованных исследований и определить основные прогностические факторы, влияющие на выживаемость.

Материалы и методы

Настоящий обзор выполнен в соответствии с актуализированными рекомендациями PRISMA 2020 [12].

Критерии выбора исследований. В обзор включались клинические исследования (преимущественно ретроспективные серии случаев) по первичному раку уретры, отвечающие следующим критериям:

- опубликованы в 2000 г. или позже;
- включены не менее 5 пациентов с первичным раком уретры;
- приведены данные о выживаемости (ОВ и/или раковоспецифическая выживаемость (PCB) на определенные сроки (обычно 3 или 5 лет) и/или медиана выживания);
- полные тексты статей доступны на английском или русском языках.

Если одно и то же учреждение публиковало несколько обновляемых серий, во избежание дублирования включалась только последняя (самая крупная) серия пациентов.

Критерии невключения: обзоры литературы, единичные клинические случаи, небольшие серии ($n < 5$), а также работы, в которых не представлены необходимые для анализа показатели выживаемости (например, если сообщались только промежуточные результаты без 3- или 5-летней выживаемости).

Источники информации и поиск.

Информационный поиск выполнен на нескольких языках в базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library и eLibrary. Этапы поиска, удаления дубликатов и полнотекстового отбора представлены на PRISMA-диаграмме (рис. 1). Дата последнего обращения к базам данных — 10 октября 2025 г. Дополнительно выполнен ручной поиск по спискам литературы релевантных публикаций и клиническим рекомендациям. Полный поисковый запрос для PubMed: “urethral cancer” OR “urethral carcinoma” OR “urethra cancer” с фильтрацией по датам (с 1 января 2000 г. по 1 октября 2025 г.). В Scopus и Web of Science использовались схожие ключевые слова. Ограничений по типу дизайна исследований не накладывалось, однако большинство найденных работ представляли собой ретроспективные серии наблюдений. Все записи импортировали в менеджер библиографии Zotero для удаления дубликатов.

Процесс отбора исследований. Отбор публикаций проводился 3 авторами независимо. На 1-м этапе (скрининг по названиям и аннотациям) исключались заведомо нерелевантные записи (например, описания единичных клинических случаев, статьи по вторичному поражению уретры при других опухолях и т. д.). На 2-м этапе 2 рецензента полнотекстово оценивали оставшиеся статьи на соответствие критериям включения. Разногласия разрешались путем обсуждения, при недостижении консенсуса привлекался 3-й специалист. Общая схема поиска и отбора представлена на диаграмме PRISMA (см. рис. 1).

По результатам поиска и многоэтапного отбора в итоговый качественный синтез включено 30 иссле-

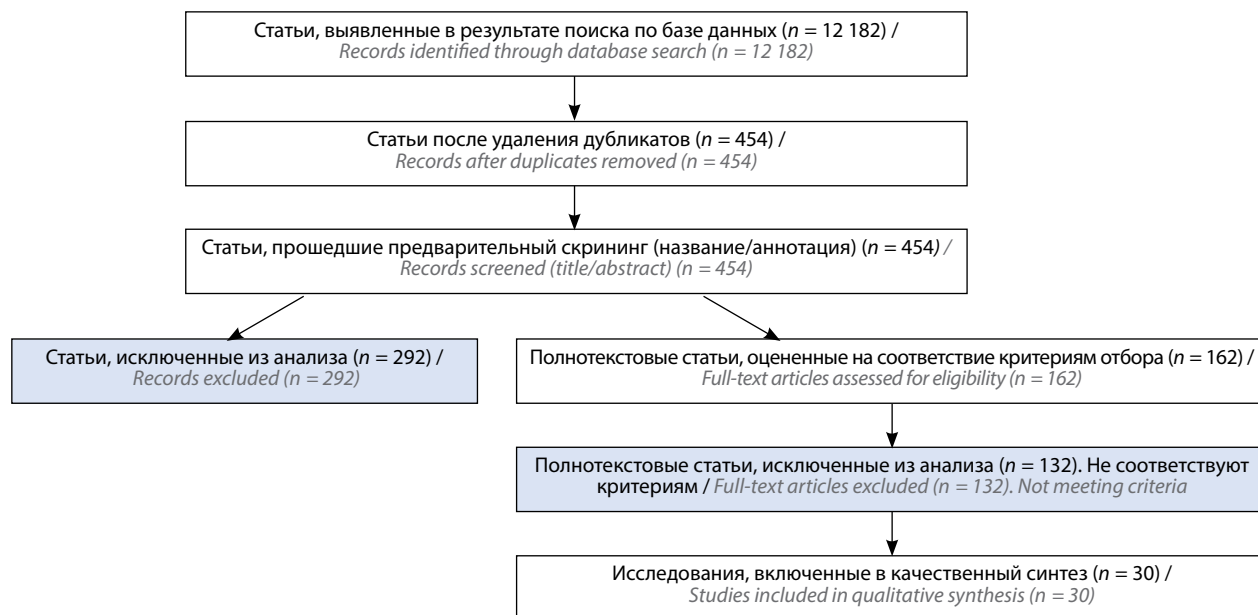


Рис. 1. PRISMA-диаграмма поиска и отбора исследований
Fig. 1. PRISMA flow diagram of study identification and selection

дований, полностью удовлетворяющих критериям. Все работы носили ретроспективный характер (включая несколько популяционных анализов SEER/NCDB). Поскольку крупные регистровые когорты частично перекрываются по временным интервалам, суммарный объем выборок не интерпретировали как число уникальных пациентов.

Характеристика включенных исследований. Основные характеристики включенных исследований суммированы в табл. 1. Все включенные работы опубликованы на английском языке. Географически исследования выполнены в США, Канаде, Нидерландах, Германии, Франции, Индии, Японии, Южной Корее и в рамках международных коллабораций. Во-

семь исследований включали только женщин, пять — только мужчин, остальные когорты были смешанными или популяционными. Большинство работ проведены в урологических клиниках и онкологических центрах третичного уровня. Анатомическая локализация опухоли у женщин чаще описана как дистальная, тогда как у мужчин поражение варьировало по отделам уретры. Гистологический спектр оставался неоднородным: в большинстве когорт преобладали уротелиальный и плоскоклеточный варианты, тогда как у женщин чаще встречались аденокарциномы дивертикула/парауретральных желез. Отдельные серии были посвящены меланоме уретры, для которой характерен особенно неблагоприятный прогноз.

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований

Table 1. Key characteristics of the included studies

Автор, год Author, year	Дизайн, страна Design, country	Число пациентов (мужчины: женщины) Number of patients (males: females)	Основной профиль опухолей Main tumor profile	Стадии Stages	Основное лечение Main treatment	Ключевые показатели выживаемости Key survival rates	Медиана периода наблюдения, лет Median follow-up, years
M.F. Milosevic et al., 2000 [13]	Ретроспективная серия, Канада (Princess Margaret Hospital, PMH) Retrospective series, Canada (Princess Margaret Hospital, PMH)	34 (0:34)	Женская уретра, уротелиальный рак 38 %, плоскоклеточный рак 44 %, аденокарцинома 18 % Female urethra, urothelial carcinoma 38 %, squamous cell carcinoma 44 %, adenocarcinoma 18 %	I–II – 8, III – 11, IV – 15	Радикальная ЛТ (дистанционное облучение ± брахитерапия) Radical RT (external beam ± brachytherapy)	7-летняя ОВ 41 %, 7-летняя PCB 45 %, 7-year OS 41 %, 7-year CSS 45 %	7,6
D.S. DiMarco et al., 2004 [14]	Ретроспективная серия, США (Mayo Clinic) Retrospective series, USA (Mayo Clinic)	53 (0:53)	Женская уретра, уротелиальный рак 28 %, плоскоклеточный рак 40 %, аденокарцинома 26 % Female urethra, urothelial carcinoma 28 %, squamous cell carcinoma 40 %, adenocarcinoma 26 %	pT3–T4 – 50 %, N+ – 15 %	Частичная или радикальная уретрэктомия (± адъювантная терапия) Partial or radical urethrectomy (± adjuvant therapy)	5-летняя ОВ 42 %, 5-летняя БРВ 60 %, 5-year OS 42 %, 5-year RFS 60 %	12,8
D.S. DiMarco et al., 2004 (меланома) [15] D.S. DiMarco et al., 2004 (melanoma) [15]	Ретроспективная серия, США (Mayo Clinic) Retrospective series, USA (Mayo Clinic)	11 (0:11)	Женская уретра (дистальная), злокачественная меланома 100 % Female urethra (distal), malignant melanoma 100 %	T3 в 7 из 11, N0 у всех T3 in 7 of 11, N0 in all	Частичная уретрэктомия (7) или радикальная операция (4) Partial urethrectomy (7) or radical surgery (4)	3-летняя ОВ 27 %, 3-летняя PCB 38 %, 3-year OS 27 %, 3-year CSS 38 %	NR
Y.B. Thyaviahally et al., 2006 [16]	Ретроспективная серия, Индия Retrospective series, India	36 (36:0)	Мужская уретра, плоскоклеточный рак 50 %, уротелиальный рак 25 %, аденокарцинома 25 % Male urethra, squamous cell carcinoma 50 %, urothelial carcinoma 25 %, adenocarcinoma 25 %	T3–T4 большинство, M1 – 8 % Majority T3–T4, M1 – 8 %	Радикальная уретрэктомия ± пластика (± адъювантная терапия) Radical urethrectomy ± plastic surgery (± adjuvant therapy)	5-летняя ОВ 49 %, 5-летняя БРВ 23 %, 5-year OS 49 %, 5-year RFS 23 %	NR
L.L. Hertzog et al., 2012 [17]	Серия случаев, США (Mayo Clinic) Case series, USA (Mayo Clinic)	5 (0:5)	Женская уретра, плоскоклеточный рак 100 % Female urethra, squamous cell carcinoma 100 %	Местно- распространенный процесс Locally advanced process	Мультимодальное: операция + ЛТ ± ХТ Multimodal: surgery + RT ± CT	При среднем наблюдении 39 мес 4 из 5 без признаков болезни; локорегиональных рецидивов не отмечено With an average follow-up of 39 months, 4 out of 5 patients were disease-free; no locoregional recurrences were noted	3,3

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Автор, год Author, year	Дизайн, страна Design, country	Число пациентов (мужчины; женщины) Number of patients (males; females)	Основной профиль опухолей Main tumor profile	Стадии Stages	Основное лечение Main treatment	Ключевые показатели выживаемости Key survival rates	Медиана периода наблюдения, лет Median follow-up, years
F. Rabbani et al., 2011 [18]	Ретроспективный анализ SEER, США SEER retrospective analysis, USA	2065 (2065:0)	Мужская уретра, уротелиальный рак 55 %, плоскоклеточный рак 21 %, аденокарцинома 16 % Male urethra, urothelial carcinoma 55 %, squamous cell carcinoma 21 %, adenocarcinoma 16 %	≤T2 – 52 %, ≥T3 – 48 %	Различное: операция, ЛТ или наблюдение Varying: surgery, RT or observation	5-летняя ОВ 46 %, 5-летняя РСВ 68 % 5-year OS 46 %, 5-year CSS 68 %	2,5
G. Gakis et al., 2015 [19]	Многоцентровое международное исследование (10 референс-центров) Multicenter international study (10 reference centers)	124 (86:38)	Мужская и женская уретра, местно-распространенный первичный рак уретры Male and female urethra, locally advanced primary urethral cancer	cT3 и/или cN+ cT3 and/or cN+	Хирургия у всех; периоперацион- ная ХТ/ химиолучевая терапия vs первичная операция Surgery for all; perioperative chemotherapy/ chemoradiation therapy vs primary surgery	ОВ оценивалась по методу Каплана–Майера; неоадъювантная ХТ/химиолучевая терапия ассоцииро- валась с увеличением ОВ OS was estimated using the Kaplan–Meier method; neoadjuvant chemotherapy/ chemoradiation therapy was associated with increased OS	1,8
F.J. Greskovich et al., 2013 [20]	Ретроспективная серия, США (Cleveland Clinic) Retrospective series, USA (Cleveland Clinic)	46 (27:19)	Мужская и женская уретра, уротелиальный рак 52 %, плоскоклеточный рак 30 % Male and female urethra, urothelial carcinoma 52 %, squamous cell carcinoma 30 %	T3–T4 – 59 %, N+ – 22 %	Дефинитивная ЛТ ± ХТ Definitive RT ± CT	5-летняя ОВ 52 %, 5-летняя РСВ 47 % 5-year OS 52 %, 5-year CSS 47 %	5,8
C.E. Champ et al., 2012 [21]	Популяционный анализ, США Population analysis, USA	722 (0:722)	Женская уретра, смешанная гистология (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, уротелиальный рак) Female urethra, mixed histology (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, urothelial carcinoma)	≤II – 54 %, ≥III – 46 %	Различное: радикальная операция vs дефинитивная ЛТ Varying: radical surgery vs definitive RT	5-летняя ОВ 43 %, 5-летняя РСВ 53 % 5-year OS 43 %, 5-year CSS 53 %	NR
J.W. Derksen et al., 2013 [22]	Ретроспективная серия, Нидерланды Retrospective series, Netherlands	91 (0:91)	Женская уретра, уротелиальный рак 45 %, аденокарцинома 29 %, плоскоклеточный рак 19 % Female urethra, urothelial carcinoma 45 %, adenocarcinoma 29 %, squamous cell carcinoma 19 %	≤T2 – 54 %, ≥T3 – 46 %	Преимущес- твенно операция ± ЛТ Predominantly surgery ± RT	5-летняя ОВ 55 %, 5-летняя РСВ 31 % (для аденокарци- номы) 5-year OS 55 %, 5-year CSS 31 % (for adenocarcinoma)	NR
M.S. Cohen et al., 2008 [23]	Ретроспективная серия, США Retrospective series, USA	18 (18:0)	Мужская уретра, инвазивная карцинома Male urethra, invasive carcinoma	Инвазивные опухоли Invasive tumors	Координиро- ванная химио- лучевая терапия с органосохра- нением Coordinated chemoradiotherapy with organ preservation	5-летняя ОВ 60 %, 5-летняя БРВ 80 % 5-year OS 60 %, 5-year RFS 80 %	NR
T.Y. Eng et al., 2003 [24]	Ретроспективное исследование, США Retrospective study, USA	18 (NR)	Смешанная гистология Mixed histology	Низкая стадия (10) vs высокая стадия (8) Low stage (10) vs high stage (8)	Низкая стадия: монотерапия; высокая стадия: мультимодальное лечение Low stage: monotherapy; high stage: multimodal treatment	ОВ 44 %; Средний период наблюдения 63,5 мес OS 44 %; Mean follow-up period 63.5 months	5,3
R. Dayyani et al., 2013 [25]	Ретроспективный анализ, США (MDACC) Retrospective analysis, USA (MDACC)	44 (16:28)	Мужская и женская уретра, смешанная гистология Male and female urethra, mixed histology	N+ – 43 %, M1 – 16 %	Комбинированное: 57 % операция + ХТ, 43 % монотерапия Combination: 57 % surgery + CT, 43 % monotherapy	Медиана ОВ 31,7 мес, 5-летняя ОВ 27 % Median OS 31.7 months, 5-year OS 27 %	NR

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Автор, год Author, year	Дизайн, страна Design, country	Число пациентов (мужчины; женщины) Number of patients (males; females)	Основной профиль опухолей Main tumor profile	Стадии Stages	Основное лечение Main treatment	Ключевые показатели выживаемости Key survival rates	Медиана периода наблече- ния, лет Median follow-up, years
R. Dayyani et al., 2014 [26]	Многоцентровое исследование, США—Канада Multicenter study, USA—Canada	51 (распреде- ление по полу не указано) 51 (gender distribution not specified)	Мужская и женская уретра, преимущественно уротелиальный/ плоскоклеточный рак Male and female urethra, predominantly urothelial/squamous cell carcinoma	≥T3 или N+ — >50 % ≥T3 or N+ — >50 %	Операция ± ХТ Surgery ± CT	5-летняя ОВ 25 %, 5-летняя РСВ 30 %, 5-year OS 25 %, 5-year CSS 30 %	NR
J. Itoh et al., 2014 [27]	Серия случаев, Япония Case series, Japan	5 (4:1)	Мужская (4) и женская (1) уретра, уротелиальный/ плоскоклеточный рак Male (4) and female (1) urethra, urothelial/squamous cell carcinoma	T4 — 100 % нерезекта- бельный T4 — 100 % nonresectable	Дефинитивная химиолучевая терапия Definitive chemoradiation therapy	5-летняя ОВ 40 %, 3-летняя ОВ 60 %, 5-year OS 40 %, 3-year OS 60 %	2,2
M. Kent et al., 2015 [28]	Серия случаев, Канада Case series, Canada	9 (9:0)	Мужская уретра, плоскоклеточный рак Male urethra, squamous cell carcinoma	T3—T4 — 100 %	Дефинитивная химиолучевая терапия Definitive chemoradiation therapy	5-летняя ОВ 56 %, 3-летняя ОВ 67 %, 5-year OS 56 %, 3-year OS 67 %	2,8
G. Gakis et al., 2016 [29]	Ретроспективный регистр, несколько стран (Европейская ассоциация урологов) Retrospective registry, several countries (European Association of Urology)	154 (109:45)	Мужская и женская уретра, уротелиальный рак 47 %, плоскоклеточный рак 30 %, аденокарцинома 11 % Male and female urethra, urothelial carcinoma 47 %, squamous cell carcinoma 30 %, adenocarcinoma 11 %	Все стадии (M1 исключены) All stages (M1 excluded)	Различное (большинству операция ± дополнительная терапия) Varying (predominantly surgery ± additional therapy)	5-летняя ОВ 50 %, 5-летняя РСВ 66 %, 5-year OS 50 %, 5-year CSS 66 %	NR
D.B. Cahn et al., 2017 [30]	Популяционный анализ NCDB, США Population analysis of the NCDB, USA	1749 (распреде- ление по полу не указано) 1749 (gender distribution not specified)	Мужская и женская уретра, уротелиальный рак 48,5 %, плоскоклеточный рак 29,3 %, аденокарцинома 22,2 % Male and female urethra: urothelial cancer 48.5 %, squamous cell carcinoma 29.3 %, adenocarcinoma 22.2 %	T2—4 или N1—2M0 T2—4 or N1—2M0	Оценка локального/ дефинитивного лечения, лучевой терапии и системной терапии Evaluation of local/ definitive treatment, radiotherapy and systemic therapy	5-летняя ОВ 46 %; анализ посвящен локально-распро- страненным формам 5-year OS 46 %; The analysis focuses on locally advanced forms	NR
W. Sui et al., 2017 [31]	Ретроспективный анализ, США Retrospective analysis, USA	2137 (60 %:40 %)	Мужская и женская уретра, уротелиальный рак 55 %, плоскоклеточный рак 30 %, аденокарцинома 10 % Male and female urethra, urothelial carcinoma 55 %, squamous cell carcinoma 30 %, adenocarcinoma 10 %	Все стадии (M1 исключены) All stages (M1 excluded)	Различное: операция, ЛТ, сочетанные варианты Varying: surgery, RT, combinations	5-летняя ОВ 49 %, 5-летняя РСВ 58 %, 5-year OS 49 %, 5-year CSS 58 %	4,2
M. Kang et al., 2015 [32]	Ретроспективная серия, Южная Корея Retrospective series, South Korea	19 (0:19)	Женская уретра, смешанная гистология Female urethra, mixed histology	Локализо- ванный/ местно- распростра- ненный процесс Localized/ locally advanced process	Преимущественно хирургия; у части пациентов адъювант- ная терапия Mainly surgery; in some patients adjuvant therapy	5-летняя ОВ 58,9 %, 5-летняя РСВ 58,9 %, 5-летняя БРВ 34,8 %, 5-year OS 58.9 %, 5-year CSS 58.9 %, 5-year RFS 34.8 %	7,3

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Автор, год Author, year	Дизайн, страна Design, country	Число пациентов (мужчины; женщины) Number of patients (males; females)	Основной профиль опухолей Main tumor profile	Стадии Stages	Основное лечение Main treatment	Ключевые показатели выживаемости Key survival rates	Медиана периода наблюдения, лет Median follow-up, years
S. Nazzani et al., 2017 [33]	Ретроспективный анализ SEER, США SEER retrospective analysis, USA	562 (372:190)	Мужская и женская уретра, уротелиальный рак 70 %, плоскоклеточный рак 20 %, аденокарцинома 10 % Male and female urethra, urothelial carcinoma 70 %, squamous cell carcinoma 20 %, adenocarcinoma 10 %	Все стадии; оценка T, N, M как факторов прогноза All stages; evaluation of T, N, M as prognostic factors	Различное: операция и нехирургическое лечение Varying: surgery and non-surgical treatment	5-летняя ОВ 40 %, мультивариативный анализ ОВ 5-year OS 40 %, multivariate OS analysis	NR
T.Y. Eng et al., 2018 [34]	Ретроспективная серия, США Retrospective series, USA	31 (13:18)	Мужская и женская уретра, плоскоклеточный рак преобладал Male and female urethra, squamous cell carcinoma predominated	14 ранних стадий; 17 местно-распространенных случаев 14 early-stage cases; 17 locally advanced cases	Ранние стадии — преимущественно хирургия; при распространенном процессе чаще мультимодальное лечение Early stages — predominantly surgery; in advanced disease, multimodal treatment is more common	ОВ 45 %; при ранних стадиях 8 из 14 пациентов без признаков болезни на последнем наблюдении OS 45 %; in early stages, 8 of 14 patients were disease-free at last follow-up	7,0
C.H. Son et al., 2018 [35]	Ретроспективный национальный регистровый анализ, США Retrospective national registry analysis, USA	2614 (распределение по полу не указано) 2614 (gender distribution not specified)	Мужская и женская уретра, уротелиальный, плоскоклеточный и аденокарциноматозный варианты Male and female urethra, urothelial, squamous cell, and adenocarcinomatous variants	T0–4N0–2M0; местно-распространенный процесс — 501 случай T0–4N0–2M0; locally advanced disease — 501 cases	Локальная терапия: операция, лучевая терапия или их сочетание Local therapy: surgery, radiation therapy, or a combination of both	3-летняя ОВ 54 %; при местно-распространенном процессе операция + лучевая терапия увеличивали ОВ по сравнению с одной операцией 3-year OS 54 %; in locally advanced disease, surgery plus radiation therapy increased OS compared to surgery alone	2,3
M. Abudurexiti et al., 2018 [36]	Популяционный анализ SEER, США SEER Population Analysis, USA	2908 (распределение по полу не указано) 2908 (gender distribution not specified)	Редкие гистотипы — 257; частые гистотипы — 2651 Rare histotypes — 257; Common histotypes — 2651	Все стадии; анализ возраста, пола, расы и TNM All stages; Age, gender, race, and TNM analysis	Регистровое исследование; лечение неоднородно Registry study; treatment is heterogeneous	Медиана ОВ 36 мес для редких и 59 мес для частых гистотипов; 10-летняя ОВ 31,9 и 42,4 % соответственно The median OS is 36 months for rare and 59 months for common histotypes; 10-year OS is 31.9 % and 42.4 %, respectively	NR
R.P. Wernitz et al., 2018 [37]	Ретроспективная серия, США (MSKCC) Retrospective series, USA (MSKCC)	89 (89:0)	Мужская уретра, плоскоклеточный рак 100 % Male urethra, squamous cell carcinoma 100 %	cN0 vs cN+ (две группы) cN0 vs cN+ (two groups)	Операция ± паховая лимфаденэктомия Surgery ± inguinal lymph node dissection	5-летняя ОВ 60 % (с лимфаденэктомией), 20 % (без лимфаденэктомии) 5-year OS 60 % (with lymph node dissection), 20 % (without lymph node dissection)	3,3
C.C. Peyton et al., 2018 [11]	Ретроспективная серия, США (Moffitt) Retrospective series, USA (Moffitt)	16 (0:16)	Женская уретра, аденокарцинома 38 %, плоскоклеточный рак 31 %, уротелиальный рак 25 % Female urethra, adenocarcinoma 38 %, squamous cell carcinoma 31 %, urothelial carcinoma 25 %	≥T3 и/или N+ — 75 % ≥T3 and/or N+ — 75 %	Мультимодальное у 50 %: операция + адъювантная терапия Multimodal in 50 %: surgery + adjuvant therapy	5-летняя ОВ 19 %, 5-летняя РСВ 31 %, 5-летняя CSS 31 %	3

Окончание табл. 1
End of table 1

Автор, год Author, year	Дизайн, страна Design, country	Число пациентов (мужчины; женщины) Number of patients (males; females)	Основной профиль опухолей Main tumor profile	Стадии Stages	Основное лечение Main treatment	Ключевые показатели выживаемости Key survival rates	Медиана периода наблюдения, лет Median follow-up, years
I. Aleksic et al., 2018 [38]	Ретроспективный анализ SEER, США SEER retrospective analysis, USA	419 (250:169)	Мужская и женская уретра, уротелиальный рак преобладает (у мужчин — 54 %, у женщин — 25 %) Male and female urethra, predominantly urothelial carcinoma (in males — 54 %, in females — 25 %)	Локализо- ванный vs регионар- ный/M1 Localized vs regional/M1	Различное: операция ± ЛТ/ХТ Varying: surgery ± RT/CT	5-летняя ОВ 45 %, PCB резко снижается при N+ или M+ 5-year OS 45 %, CSS falls in N+ or M+	NR
R. Mano et al., 2020 [39]	Ретроспективная серия, США (MSKCC) Retrospective series, USA (MSKCC)	165 (74:91)	Мужская и женская уретра, плоскоклеточный рак 36 %, уротелиальный рак 27 %, аденокарцинома 25 % Male and female urethra, squamous cell carcinoma 36 %, urothelial carcinoma 27 %, adenocarcinoma 25 %	Инвазивный процесс (≥T2) — 118; N+ — 39; M1 — 8 Invasive process (≥T2) — 118; N+ — 39; M1 — 8	Различное: доля мультимодальной терапии увеличивалась со временем Various; the proportion of multimodal therapy increased over time	5-летняя БРВ 51 %, 5-летняя PCB 48 %, 5-летняя ОВ 41 % 5-year RFS 51 %, 5-year OS 48 %, 5-year OS 41 %	4,7
B.V. Stone et al., 2021 [40]	Ретроспективный анализ NCDB, США NCDB retrospective analysis, USA	6445 (60 %:40 %)	Мужская и женская уретра, уротелиальный и плоскоклеточный рак преобладают Male and female urethra, predominantly urothelial and squamous cell carcinomas	Все стадии (включая M1) All stages (including M1)	Сравнение: академические vs неакадемические центры Comparison: academic vs non-academic centers	5-летняя ОВ 40 %, медиана ОВ 3,4 года 5-year OS 40 %, median OS 3.4 years	3,4
J. Wu et al., 2021 [41]	Популяционный анализ SEER, США SEER Population Analysis, USA	1544 (распреде- ление по полу не указано) 1544 (gender distribution not specified)	Мужская и женская уретра, неметастатический процесс Male and female urethra, non-metastatic process	M0; анализ по локализации, гистологии и стадии M0; analysis by localization, histology and stage	Сравнение: радикальная операция vs отсутствие операции Comparison: radical surgery vs no surgery	5-летняя ОВ 62 % (операция) vs 20 % (без операции) 5-year OS 62 % (surgery) vs. 20 % (no surgery)	NR

Примечание. ОВ — общая выживаемость; PCB — раковоспецифическая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость; ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия; NR — данные не представлены.

Note. OS — overall survival; CSS — cancer-specific survival; RFS — recurrence-free survival; RT — radiotherapy; CT — chemotherapy; NR — data not reported.

Что касается стадий, доля местно-распространенных и метастатических случаев существенно различалась между исследованиями. В одних сериях преобладал ранний рак: ≤II стадия имела место у 54 % пациенток в исследовании J.W. Derksen и соавт. [22], тогда как в онкоцентрах третичного уровня пациенты часто поступали с запущенной болезнью (в серии С.С. Peyton и соавт. 75 % женщин имели T3–T4 и/или N+ на момент диагностики) [11]. В целом около половины пациентов имели инвазивную форму (T3–T4) или регионарные метастазы уже к моменту выявления опухоли. Первичные отдаленные метастазы встречались реже, однако их наличие резко ухудшало прогноз. В популяционном анализе J. Wu и соавт. у пациентов без операции 5-летняя ОВ была существенно ниже, чем после радикального хирургического лечения [41].

Методы лечения существенно варьировали между центрами и эпохами. В ранних работах (2000–2005 гг.) описаны подходы монотерапии, когда выполнялась либо радикальная лучевая терапия (включая комбинацию дистанционного облучения и брахитерапии) (в серии M.F. Milosevic и соавт. (2000) все 34 женщины получали первичное лучевое лечение [13]), либо преимущественно хирургическая тактика (в серии D.S. DiMarco и соавт. (2004) всем 53 пациенткам выполнена частичная или радикальная уретрэктомия [14]). В более современных работах наблюдается сдвиг к мультимодальному подходу — сочетанию хирургии, лучевой и системной терапии [19, 26, 28, 39]. Так, в международном исследовании G. Gakis и соавт. при местно-распространенном процессе неoadъювантная химио-/химиолучевая терапия ассоциировалась с боль-

шей ОВ по сравнению с первичной хирургией [19]. В многоцентровом исследовании R. Dayyani и соавт. также подчеркивалось значение сочетания системной терапии с локальным контролем [26]. В то же время J. Wu и соавт., проанализировав данные 1544 пациентов без отдаленных метастазов, показали, что радикальная операция ассоциируется с более высокой 5-летней ОВ (62 % против 20 % без операции) [41]. Роль лимфаденэктомии у мужчин исследована R.P. Wernitz и соавт., которые продемонстрировали, что выполнение профилактической паховой лимфаденэктомии при плоскоклеточном раке дистальной уретры достоверно увеличивало 5-летнюю выживаемость (60 % против 20 %) и снижало частоту паховых рецидивов [37].

Результаты отдельных исследований

В большинстве включенных работ основной конечной точкой являлась 5-летняя ОВ. Значения 5-летней ОВ варьировали от 19 % (самое низкое значение отмечено в женской серии C.C. Peyton и соавт. при местно-распространенных опухолях [11]) до 62 % (самое высокое — в популяционном анализе J. Wu и соавт. у пациентов без отдаленных метастазов, которым выполнено радикальное хирургическое лечение [41]). Большинство исследований показывают 5-летнюю ОВ в диапазоне 30–50 %. Пятилетняя РСВ обычно выше показателей ОВ на 5–15 % вследствие конкурирующей смертности от других причин у пожилых пациентов. Например, в серии M.F. Milosevic и соавт. 7-летняя РСВ составила 45 % против 41 % ОВ [13], а в анализе SEER F. Rabbani и соавт. — 68 % против 46 % соответственно [18]. В целом разброс показателей РСВ по работам от 30 до 70 %.

Медиана ОВ указывается нечасто, отдается предпочтение 5-летним промежуткам. Там, где медиану ОВ все же рассчитывали, она обычно составляла около 3–4 лет. Например, медиана ОВ равнялась 40,5 мес (3,4 года) в анализе базы NCDB B.V. Stone и соавт. [40], 31,7 мес в серии R. Dayyani и соавт. [25], 91 мес (7,6 года) — максимальная медиана, отмеченная в канадской серии M.F. Milosevic и соавт., где ряд пациенток после лучевой терапии прожили более 10 лет [13].

Безрецидивная выживаемость представлена не во всех работах, так как чаще авторы указывают частоту рецидивов. Так, D.S. DiMarco и соавт. отметили развитие любого рецидива у 51 % пациенток после операции (в том числе местного — у 28 %, системного — у 23 %) [14]. В современной серии C.C. Peyton и соавт. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 44 %, локальный рецидив отмечен у 31 % пациенток, отдаленные метастазы — у 25 % [11]. В ряде исследований акцент был сделан на частоте местных рецидивов после органосохраняющего лечения. Так, при дистальных меланоммах женской уретры после ча-

стичной уретрэктомии местный рецидив достигал 71 % [42, 43]. В целом для рака уретры характерен высокий риск локального рецидивирования опухоли, который составляет порядка 30–50 % в течение первых 2–3 лет практически во всех сериях. Это обосновывает необходимость агрессивной тактики с широким иссечением уретры и прилежащих тканей.

Ряд работ предоставил ценные сведения о прогностических факторах. Во всех исследованиях худший прогноз ассоциирован с более высокой стадией заболевания (глубиной инвазии и поражением лимфатических узлов). Так, S. Nazzani и соавт. при анализе базы SEER выявили, что наличие положительных лимфатических узлов увеличивает риск смерти примерно на 30 % по сравнению с N0 (относительный риск 1,3; $p < 0,01$), а отдаленные метастазы — в 3 раза (риск 3,1; $p < 0,001$) [33]. I. Aleksic и соавт. также показали, что 5-летняя РСВ стремительно снижается с 80 % при локализованной опухоли до 30 % при наличии регионарных метастазов и до 10 % при M1 [38].

Влияние пола и гистологического типа на исход оценивалось противоречиво. В ряде исследований (например, в работах F. Rabbani и соавт., G. Gakis и соавт.) не выявлено достоверной разницы в выживаемости между мужчинами и женщинами при стратификации по стадиям [18, 29]. Однако некоторые данные указывают на то, что женщины могут иметь несколько более высокую скорректированную выживаемость вследствие того, что у них чаще встречаются дистальные опухоли с более ранней диагностикой.

Что касается гистологического типа, уротелиальный и плоскоклеточный рак уретры в целом характеризуются схожим прогнозом при прочих равных. Аденокарцинома, напротив, часто ассоциируется с меньшей специфической выживаемостью. В частности, J.W. Derksen и соавт. отметили 5-летнюю РСВ лишь 31 % при аденокарциноме против 55 % в среднем по выборке [22]. Меланома уретры однозначно выделяется как крайне злокачественный вариант с неблагоприятным течением, так как даже при радикальных операциях большинство больных погибают в течение 2–3 лет [44].

Сводные результаты и метаанализ

Мы объединили данные 28 исследований, в которых были доступны показатели 5-летней ОВ, для оценки суммарной 5-летней выживаемости. На рис. 2 представлен forest plot метаанализа 5-летней ОВ. Суммарная оценка (модель случайных эффектов) показала, что объединенная 5-летняя ОВ пациентов с первичным раком уретры составляет 44,8 % (95 % доверительный интервал 41,5–48,1). Следует отметить значительную гетерогенность между работами ($I^2 = 74 %$; $p < 0,001$), что ожидаемо при столь разнородных данных. На рис. 2 визуально видно, что оценки выживаемости в крупных

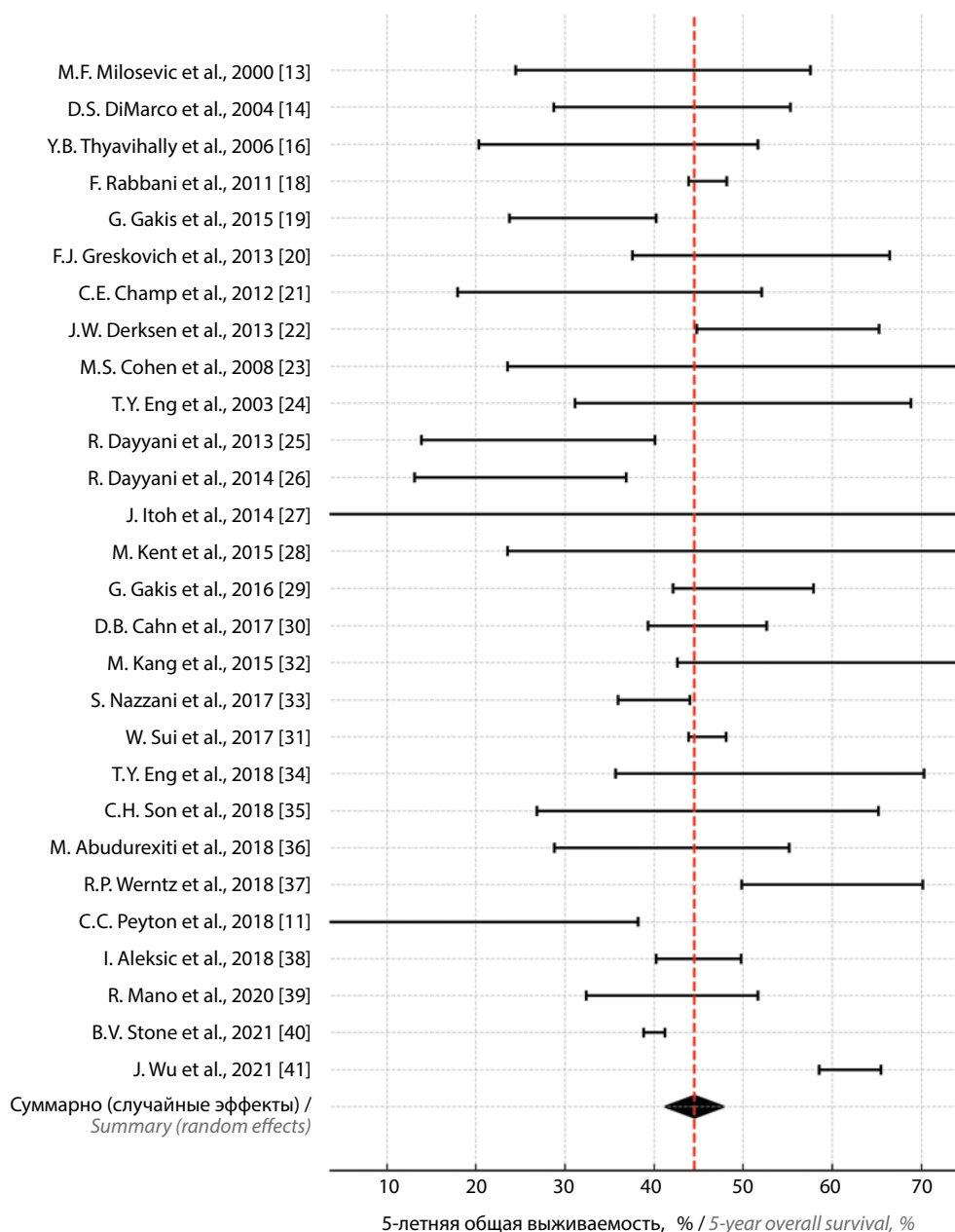


Рис. 2. Forest plot метаанализа 5-летней общей выживаемости. Для каждой работы показана оценка общей выживаемости в виде 95 % доверительного интервала (горизонтальная линия). Ромб внизу изображает суммарную 5-летнюю общую выживаемость. Вертикальная пунктирная линия — средний эффект

Fig. 2. Forest plot of the meta-analysis of 5-year overall survival. For each study, the estimated overall survival is presented with a 95 % confidence interval (horizontal line). The diamond at the bottom represents the pooled 5-year overall survival estimate. The vertical dashed line indicates the overall pooled effect

популяционных исследованиях обычно сгруппированы вокруг 40–50 %, тогда как в небольших клинических сериях разброс значительно больше.

Данных для полноценного метаанализа 5-летней РСВ было меньше (5-летняя РСВ явно указана лишь в 14 из 30 работ). Таким образом, сводная 5-летняя РСВ по модели случайных эффектов составила 51,5 % (95 % доверительный интервал 45,8–57,2). При этом отмече-

на выраженная гетерогенность ($I^2 = 88,7$ %, $Q = 114,9$, $df = 13$; $p < 0,001$), что отражает разнородность включенных когорт по стадиям, лечению и гистологическому профилю. Разница между ОВ и РСВ свидетельствует о том, что значительная часть пациентов (особенно пожилых) умирают в течение 5 лет по причинам, не связанным с раком уретры. Визуальный анализ воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3)

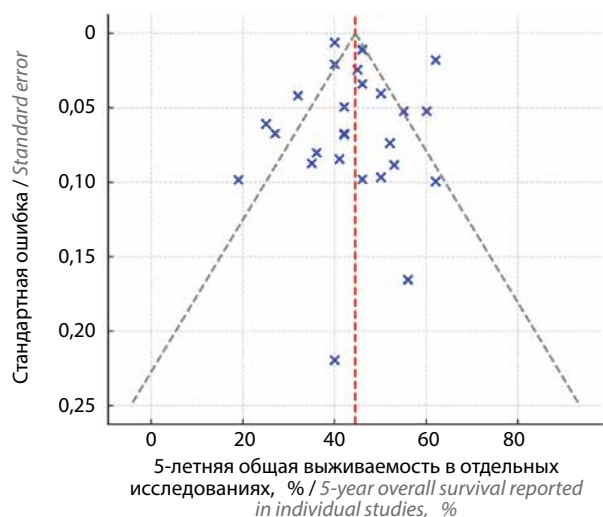


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения. Серые линии очерчивают ожидаемый «конус» 95 % доверительного интервала вокруг суммарной общей выживаемости (красная пунктирная линия). Точки небольших исследований (большая стандартная ошибка) разбросаны шире, но расположены относительно симметрично по обе стороны от 5-летней общей выживаемости, что указывает на отсутствие систематического перекоса публикаций

Fig. 3. Funnel plot for assessment of publication bias. The gray lines delineate the expected 95 % confidence interval “funnel” around the pooled overall survival estimate (red dashed line). Smaller studies (with larger standard errors) show wider dispersion but are distributed relatively symmetrically on both sides of the pooled 5-year overall survival, indicating no evidence of significant publication bias

не выявил значимого публикационного перекоса. Точки, соответствующие отдельным исследованиям, относительно симметрично распределены вокруг суммарной оценки. Это говорит об отсутствии существенного отчетного смещения: в литературе представлены как успешные, так и менее успешные результаты лечения. Формальный тест Эггера также не показал асимметрии ($p = 0,28$).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что прогноз при первичном раке уретры остается относительно неблагоприятным. Наши оценки суммарной выживаемости согласуются с данными крупных популяционных исследований. Например, в анализе SEER I. Aleksic и соавт. 5-летняя PCV составила 50 %, а в исследовании W. Sui и соавт. аналогичный показатель находился в диапазоне 45–50 % [28, 31]. Таким образом, даже в эпоху современных методов лечения существенного прорыва в улучшении отдаленных результатов не достигнуто.

В ходе обзора выявлены ключевые прогностические факторы. Прежде всего это распространенность опухоли. Локализованный рак уретры на ранних стадиях излечим у значительной доли пациентов: при от-

сутствии метастазов 5-летняя выживаемость может достигать 60–70 %. Напротив, регионарно-распространенный процесс (метастазы в лимфатических узлах) резко ухудшает прогноз. По агрегированным данным, 5-летняя ОВ в этой группе составляет 30–40 %. Появление отдаленных метастазов практически не оставляет шансов на долгосрочное выживание: суммарная 5-летняя ОВ при M1 обычно меньше 10 %. Эти наблюдения подчеркивают необходимость максимально ранней диагностики рака уретры — до развития метастазов.

Другим важным фактором является тактика лечения. Хотя прямое сравнение методов затруднено из-за отсутствия рандомизированных испытаний, совокупные данные указывают на преимущество активного локального лечения. В нашем анализе пациенты, которым была выполнена радикальная операция (уретрэктомия с необходимым объемом резекции прилежащих структур), имели значительно более высокую выживаемость, чем пациенты без операции. Это согласуется с результатами одного из исследований, продемонстрировавшего снижение риска смерти на 50–60 % при выполнении хирургического вмешательства [41]. У мужчин важным компонентом лечения является паховая лимфаденэктомия при дистальных плоскоклеточных опухолях: ее положительное влияние на снижение частоты рецидивов и увеличение выживаемости подтверждено ретроспективно [37]. В отношении лучевой терапии данные противоречивы: с одной стороны, ряд центров демонстрирует сопоставимые с хирургией результаты при органосохраняющем облучении ранних опухолей [20]; с другой стороны, при больших инвазивных опухолях одной лучевой терапии недостаточно, и без хирургического удаления многие пациенты в последующем перенесли локальное прогрессирование. Вероятно, оптимальным является мультимодальный подход, включающий сочетание хирургии с адъювантной или неадъювантной терапией (лучевой и/или химиотерапией) у пациентов группы высокого риска.

Отдельно следует отметить некоторые особенности биологии рака уретры. Наш обзор подтвердил наблюдение, что женщины с раком уретры в целом не имеют существенно лучшего прогноза, несмотря на более дистальную локализацию опухолей. Хотя женские опухоли чаще удается удалить органосохраняюще, они нередко представляют собой аденокарциномы дивертикула, склонные к раннему распространению по окружающим тканям [9, 22]. У мужчин половина случаев опухолей — уротелиальный рак, по свойствам схожий с инвазивным раком мочевого пузыря, другая значительная часть — плоскоклеточный рак, связанный с хроническим воспалением. Прогноз уротелиального и плоскоклеточного рака уретры оказался сопоставимым при контроле по стадии, что говорит

в пользу единого подхода к их лечению по аналогии с раком мочевого пузыря. Аденокарцинома уретры выделяется более агрессивным поведением, так как хотя число таких случаев невелико, в нескольких исследованиях отмечена более низкая специфическая выживаемость при аденокарциноме. Это согласуется с известными данными об аденокарциноме периуретральных желез, которая часто диагностируется на поздних стадиях. Меланома уретры – казуистическая форма, при которой даже расширенные операции и иммунотерапия пока не приводят к удовлетворительным результатам, а медиана жизни составляет около 2 лет [15, 42–44]. Вероятно, требуются новые таргетные подходы для данной подгруппы пациентов.

Интересно, что недавнее молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию гена *RAD54L* при мюллеровской аденокарциноме уретры, а также ряд потенциальных мишеней для терапии при разных гистологических подтипах опухоли [45]. В будущем применение таргетных препаратов или иммунотерапии (по аналогии с лечением рака мочевого пузыря) может улучшить прогноз для части пациентов.

Подгрупповой анализ 5-летней ОВ приведен в табл. 2. Оценка риска систематической ошибки включенных нерандомизированных исследований по ROBINS-I [46] представлена в табл. 3. Сводная оценка достоверности доказательств по подходу GRADE [47] приведена в табл. 4.

Таблица 2. Подгрупповой анализ 5-летней общей выживаемости

Table 2. Subgroup analysis of 5-year overall survival

Фактор Factor	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	5-летняя общая выживаемость, группа 1, % 5-year overall survival, group 1, %	5-летняя общая выживаемость, группа 2, % 5-year overall survival, group 2, %	p
Пол Gender	Женщины Female	Мужчины Male	46	39	0,12
Стадия Stage	M0	M1	50	8	NR
Метод лечения Treatment method	Без хирургии Without surgery	С хирургией With surgery	35–40	45–50	NR

Примечание. NR – данные не представлены.

Note. NR – data not reported.

Таблица 3. ROBINS-I (оценка риска систематической ошибки в нерандомизированных исследованиях вмешательств)

Table 3. ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions)

Автор, год Author, year	Смещение из-за сме- щения Confounding	Отбор Selec- tion	Классификация вмешательства Classification of intervention	Отклонения Deviations	Пропущенные данные Missing data	Измерение исходов Measurement of outcome	Отчетность Reported result
M.F. Milosevic et al., 2000 [13]	У M	У M	У M	У M	У M	У M	У M
D.S. DiMarco et al., 2004 [14]	У M	У M	У M	У M	У M	У M	У M
D.S. DiMarco et al., 2004 (меланома) [15] D.S. DiMarco et al., 2004 (melanoma) [15]	У M	У M	У M	У M	У M	У M	У M
Y.B. Thyaviahally et al., 2006 [16]	У M	У M	У M	У M	У M	У M	У M
L.L. Hertzog et al., 2012 [17]	У M	У M	У M	У M	У M	У M	У M
F. Rabbani et al., 2011 [18]	У M	У M	У M	У M	У M	У M	У M
G. Gakis et al., 2015 [19]	У M	У M	У M	У M	С S	У M	У M

Автор, год Author, year	Смещение из-за сме- щения Confounding	Отбор Selec- tion	Классификация вмешательства Classification of intervention	Отклонения Deviations	Пропущенные данные Missing data	Измерение исходов Measurement of outcome	Отчетность Reported result
F.J. Greskovich et al., 2013 [20]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
C.E. Champ et al., 2012 [21]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
J.W. Derksen et al., 2013 [22]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
M.S. Cohen et al., 2008 [23]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
T.Y. Eng et al., 2003 [24]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
R. Dayyani et al., 2013 [25]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
R. Dayyani et al., 2014 [26]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	С М
J. Itoh et al., 2014 [27]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
M. Kent et al., 2015 [28]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
G. Gakis et al., 2016 [29]	У М	У М	У М	У М	С М	У М	У М
D.B. Cahn et al., 2017 [30]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
W. Sui et al., 2017 [31]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
M. Kang et al., 2015 [32]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
S. Nazzani et al., 2017 [33]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
T.Y. Eng et al., 2018 [34]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
C.H. Son et al., 2018 [35]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
M. Abudurexiti et al., 2018 [36]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
R.P. Werntz et al., 2018 [37]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
C.C. Peyton et al., 2018 [11]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
I. Aleksic et al., 2018 [38]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
R. Mano et al., 2020 [39]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
B.V. Stone et al., 2021 [40]	У М	У М	У М	У М	У М	У М	У М
J. Wu et al., 2021 [41]	С М	У М	У М	У М	У М	У М	У М

Примечание. У – умеренный риск систематической ошибки; С – серьезный риск систематической ошибки.
Note. M – moderate risk of bias; S – serious risk of bias.

Таблица 4. Краткое изложение результатов (GRADE)

Table 4. Summary of Findings (GRADE)

Исход Outcome	Количество исследований Number of studies	Эффект Effect	Достоверность Confidence	Основание Reason
5-летняя общая выживаемость 5-year overall survival	28	44,8 % (95 % доверительный интервал 41,5–48,1) 44.8 % (95 % confidence interval 41.5–48.1)	Низкая Low	Ретроспективные данные, $I^2 = 74$ % Retrospective data, $I^2 = 74$ %
5-летняя раковоспецифическая выживаемость 5-year cancer-specific survival	14	51,5 % (95 % доверительный интервал 45,8–57,2) 51.5 % (95 % confidence interval 45.8–57.2)	Низкая Low	Разнородность, неполные данные, $I^2 = 88,7$ % Heterogeneity, incomplete data, $I^2 = 88.7$ %

Заключение

Первичный рак уретры — редкое и агрессивное злокачественное новообразование с неблагоприятным отдаленным прогнозом. По данным нашего систематического обзора 30 исследований, суммарная 5-летняя ОВ пациентов составляет 44,8 %, а 5-летняя РСВ — 51,5 %. Ключевые факторы, влияющие на прогноз, — локальная распространенность опухоли и наличие метастазов. При локализованных стадиях возможно достижение 5-летней выживаемости более 50 %, тогда

как генерализованный процесс ассоциируется с крайне низкой выживаемостью. Радикальное комбинированное лечение, включающее хирургическое удаление опухоли, улучшает результаты по сравнению с консервативной тактикой. Наиболее частой причиной неудач лечения является местный рецидив, особенно при органосохраняющих подходах. Необходимы дальнейшие исследования оптимальных методов терапии, включая внедрение новых системных препаратов, для повышения выживаемости при раке уретры.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Visser O., van der Zwan J.M., van Leeuwen F.E. et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(4):456–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.031
- Cheng S.F., Veenema R.J. Topical application of thio-tepa to penile and female urethral carcinoma. *J Urol* 1965;93:515–22. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)63611-5
- Grabstald H., Sherman A.B., Schoenberg H.W. et al. Cancer of the female urethra. *J Urol* 1966;95(5):766–73.
- Лифшиц Б.С., Нечипоренко Н.А. О первичном раке мужской уретры. *Вестник хирургии* 1969;8:45–8. Lifshitz B.S., Nechiporenko N.A. On primary cancer of the male urethra. *Vestnik khirurgii = Bulletin of Surgery* 1969;8:45–8. (In Russ.).
- Sawczuk I., Shapiro C.E., Boretz D., Brown J. Post urethroplasty squamous cell carcinoma. *N Y State J Med* 1986;86(5):261–2.
- Mohanty N.K., Jolly B.B., Saxena S. et al. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. *Urologia Int* 1995;55(2):118–20. DOI: 10.1159/000282765
- Wiener J.S., Walsh P.C., Eisenberger M.A. et al. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res* 1992;52(17):5018–23.
- Cupp M.R., Malek R.S., Goellner J.R., Oesterling J.E. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996;48(4):551–5. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00246-4
- Thomas A.A., Rackley R.R., Lee U. et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol* 2008;180(6):2463–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.040
- Матвеев В.Б., Гриднева Я.В. Результаты комбинированного и лучевого лечения рака уретры. *Вестник Российского онкологического научного центра* 2006;17(1):43–7. Matveev V.B., Gridneva Y.V. Results of combined and radiation therapy of urethral cancer. *Vestnik Rossiiskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra = Bulletin of the Russian Oncology Research Center* 2006;17(1):43–7. (In Russ.).
- Peyton C.C., Azizi M., Chipollini J. et al. Survival Outcomes Associated With Female Primary Urethral Carcinoma: Review of a Single Institutional Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(5):e1003–13. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.05.012
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
- Milosevic M.F., Blend R., Panzarella T. et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;56(1):29–35. DOI: 10.1016/S0167-8140(00)00208-5
- DiMarco D.S., DiMarco C.S., Zincke H. et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22(5):404–9. DOI: 10.1016/S1078-1439(03)00174-1
- DiMarco D.S., DiMarco C.S., Zincke H. et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):765–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000104671.20863.47
- Thyaviahally Y.B., Tongaonkar H.B., Srivastava S.K. et al. Clinical outcome of 36 male patients with primary urethral carcinoma: a single center experience. *Int J Urol* 2006;13(6):716–20. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01392.x
- Abudurexiti M., Wang J., Shao N. et al. Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma. *Cancer Manag Res* 2018;10:6815–22. DOI: 10.2147/CMAR.S184197
- Rabbani F., Leonard M.P., Golabek T. et al. Prognostic factors in male urethral cancer (analysis of SEER data). *Cancer* 2011;117(11):2426–34. DOI: 10.1002/cncr.25787

19. Gakis G., Morgan T.M., Daneshmand S. et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(8):1754–9. DOI: 10.1093/annonc/mdv230
20. Greskovich F.J., Purdy L., Attwood K. et al. Definitive radiation therapy for urethral carcinoma: retrospective review of outcome and toxicity. *Urology* 2013;81(5):1191–5.
21. Champ C.E., Hegarty S.E., Shen X. et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Urology* 2012;80(2):374–81. DOI: 10.1016/j.urol.2012.02.058
22. Derksen J.W., Visser O., de la Rivière G.B. et al. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol* 2013;31(1):147–53. DOI: 10.1007/s00345-012-0882-5
23. Cohen M.S., Triaca V., Billmeyer B. et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol* 2008;179(2):536–41. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.068
24. Eng T.Y., Naguib M., Galang T., Fuller C.D. Retrospective study of the treatment of urethral cancer. *am j clin oncol* 2003;26(6): 558–62. DOI: 10.1097/01.COC.0000037764.72722.07
25. Dayyani F., Pettaway C.A., Kamat A.M. et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013;31(7):1171–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.01.011
26. Dayyani F., Hoffman K., Eifel P. et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014;114(1):25–31. DOI: 10.1111/bju.12630
27. Itoh J., Mitsuzuka K., Kimura S. et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. *Int J Urol* 2014;21(4):422–4. DOI: 10.1111/iju.12333
28. Kent M., Zinman L., Girshovich L. et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol* 2015;193(2):532–7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.105
29. Gakis G., Morgan T.M., Efsthathiou J.A. et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol* 2016;34(1):97–103. DOI: 10.1007/s00345-015-1583-7
30. Cahn D.B., Handorf E., Ristau B.T. et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analysis. *Urol Oncol* 2017;35(12):670.e15–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.07.026
31. Sui W., Miller E.D., Whang G. et al. Outcomes and prognostic factors of primary urethral cancer. *Urology* 2017;100:180–6. DOI: 10.1016/j.urol.2016.09.042
32. Kang M., Jeong C.W., Kwak C. et al. Survival Outcomes and Predictive Factors for Female Urethral Cancer: Long-term Experience with Korean Patients. *J Korean Med Sci* 2015;30(8):1143–9. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.8.1143
33. Nazzani S., Faisal F.A., Sourial M.W. et al. Prognostic determinants in patients with primary urethral carcinoma: a population-based study. *Int J Urol* 2017;24(2):111–6.
34. Eng T.Y., Chen T.W., Patel A.J. et al. Treatment and Outcomes of Primary Urethra Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41(9):905–8. DOI: 10.1097/COC.0000000000000391
35. Son C.H., Liauw S.L., Hasan Y. et al. Optimizing the Role of Surgery and Radiation Therapy in Urethral Cancer Based on Histology and Disease Extent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):304–13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.011
36. Abudurexiti M., Wang J., Shao N. et al. Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma. *Cancer Manag Res* 2018;10:6815–22. DOI: 10.2147/CMAR.S184197
37. Wernitz R.P., Riedinger C.B., Fantus R.J. et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36(12):526.e1–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.09.014
38. Aleksic I., Hudson M.A., Djebbar T. et al. Primary urethral carcinoma: a SEER data analysis identifying predictors of cancer-specific survival. *Urol Ann* 2018;10(2):170–4. DOI: 10.4103/UA.UA_136_17
39. Mano R., Vertosick E.A., Sarcona J. et al. Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes. *BJU Int* 2020;126(3):359–66. DOI: 10.1111/bju.15095
40. Stone B.V., Hill S.C., Moses K.A. The effect of centralization of care on overall survival in primary urethral cancer. *Urol Oncol* 2021;39(2):133.e17–26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.09.020
41. Wu J., Wang Y.C., Luo W.J. et al. Primary tumor surgery improves survival in non-metastatic primary urethral carcinoma patients: a large population-based investigation. *BMC Cancer* 2021;21:857.
42. Oliva E., Quade B.J., Dover G.J. et al. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(6):785–96. DOI: 10.1097/0000478-200006000-00003
43. Van der Zwan A.J., van Dijk M.R., Willemse P.H. et al. Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: a clinical analysis of 19 cases. *Urology* 2005;65(3):593–7.
44. Гриднева Я.В. Меланома уретры (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Онкоурология* 2005;(1):40–2. Gridneva Ya.V. Melanoma of the urethra (clinical observation and literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2005;(1):40–2. (In Russ.).
45. Deng H., Zhang J., Alam R. et al. Novel association of RAD54L mutation with Müllerian adenocarcinoma of urethra: comprehensive genomic profiling of a case. *JCO Precis Oncol* 2024;8:e2200504.
46. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
47. Wu J., Wang Y.C., Luo W.J. et al. Primary tumor surgery improves survival in non-metastatic primary urethral carcinoma patients: a large population-based investigation. *BMC Cancer* 2021;21:857.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Воробьев / V.A. Vorobev: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
А.Р. Фарганов / A.R. Farganov: <https://orcid.org/0009-0005-4019-9602>
К.М. Су-Янз / K.M. Su-Yanz: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>
А.И. Сырова / A.I. Syrova: <https://orcid.org/0009-0003-0616-3257>
А.И. Сырова / A.I. Syrova: <https://orcid.org/0009-0001-9400-1738>

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: 03.01.2026. **Принята к публикации:** 10.03.2026. **Опубликована онлайн:** 29.06.2026.
Article submitted: 03.01.2026. **Accepted for publication:** 10.03.2026. **Published online:** 29.06.2026.

Трехмерная реконструкция и моделирование данных компьютерной томографии в предоперационном планировании хирургического лечения рака почки: обзор литературы

С.В. Попов^{1,2}, Р.Г. Гусейнов^{1,3}, К.В. Сивак^{1,4}, Т.А. Лелявина^{1,5}, П.В. Вязовцев¹, К.Е. Чернов¹, Е.А. Малышев¹, А.Х. Бештоев¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Ахмед Хатауович Бештоев akhmed.beshtoev@gmail.com

Трехмерная реконструкция и моделирование данных компьютерной томографии в последние годы широко используются для предоперационного планирования при опухолях почки. В настоящем обзоре проанализированы 42 публикации, посвященные применению виртуальных 3D-моделей, 3D-печати и голографической реконструкции для оценки индивидуальной анатомо-топографической картины, включая особенности почечной сосудистой архитектоники и взаимоотношения опухоли с ключевыми структурами. По данным литературы, использование 3D-моделей может улучшить понимание анатомии, влиять на выбор хирургической тактики и потенциально оптимизировать отдельные периоперационные показатели (время операции, объем кровопотери, параметры ишемии). Отдельно обсуждаются направления, в которых применяются методы искусственного интеллекта (прежде всего автоматизированная сегментация и ускорение постобработки изображений), а также ограничения внедрения цифровых технологий в клиническую практику (стандартизация, валидация, организационно-правовые вопросы).

Ключевые слова: рак почки, предоперационное планирование, 3D-реконструкция, виртуальное моделирование, 3D-печать, голографическая реконструкция

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Сивак К.В. и др. Трехмерная реконструкция и моделирование данных компьютерной томографии в предоперационном планировании хирургического лечения рака почки: обзор литературы. Онкоурология 2026;22(1):120–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-120-127>

Three-dimensional reconstruction and CT-based modeling in preoperative planning of surgical treatment for kidney cancer: a literature review

S.V. Popov^{1,2}, R.G. Guseynov^{1,3}, K.V. Sivak^{1,4}, T.A. Lelyavina^{1,5}, P.V. Vyazovtsev¹, K.E. Chernov¹, E.A. Malyshev¹, A.Kh. Beshtoev¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁴A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia; 15/17 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Akhmed Khatauovich Beshtoev akhmed.beshtoev@gmail.com

Three-dimensional reconstruction and CT-based modelling are increasingly used for preoperative planning in renal tumour surgery. This narrative review summarizes 42 publications focused on virtual 3D models, 3D printing and holographic reconstruction to assess patient-specific anatomy, including renal vascular architecture and tumour relationships. The literature suggests that 3D models may improve anatomical understanding, influence surgical strategy, and potentially optimize selected perioperative outcomes (operative time, blood loss, ischemia parameters). The review also outlines areas where artificial intelligence methods may be applied (primarily automated segmentation and faster image post-processing) and discusses limitations of implementation (standardization, validation, organizational and legal issues).

Keywords: kidney cancer, preoperative planning, 3D reconstruction, virtual modelling, 3D printing, holographic reconstruction

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Sivak K.V. et al. Three-dimensional reconstruction and CT-based modeling in preoperative planning of surgical treatment for kidney cancer: a literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):120–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-120-127>

Введение

Рак почки (РП) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний во всем мире. Более 90 % случаев РП составляет почечно-клеточный рак — в мире в 2020 г. было диагностировано 431 288 новых случаев этого заболевания и 179 368 случаев смерти от него [1]. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости РП, что во многом связано с современными достижениями в методах визуализации и морфологической верификации, которые позволяют обнаруживать опухоли на самых ранних стадиях [2]. Так, если в 2012 г. в России распространенность РП составляла 84,6 случая на 100 тыс. населения, то в 2022 г. аналогичный показатель оказался равным 136,3 случая на 100 тыс. населения, причем 66,8 % было диагностировано на I–II стадиях заболевания [3].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями ведущим методом лечения локализованных и местно-распространенных форм РП остается хирургическое вмешательство, выполняемое открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом [4]. Внедрение малоинвазивных технологий существенно расширило возможности органосохраняющего лечения, однако частичная и радикальная нефрэктомия по-прежнему относятся к технически сложным вмешательствам, требующим детального предоперационного планирования.

Ключевым элементом подготовки пациента к операции является комплексная оценка индивидуальных анатомо-топографических особенностей почки, опухолевого очага и сосудистой архитектоники. Традиционная двухмерная визуализация, основанная на анализе серийных компьютерно-томографических (КТ) и магнитно-резонансных срезов, не всегда позволяет в полной мере отразить пространственные взаимоотношения анатомических структур, особенно при сложных и центрально расположенных опухолях. В литературе отмечено, что трехмерные (3D) виртуальные реконструкции более точно воспроизводят анатомию

почки и опухолевого очага, улучшая понимание пространственных взаимоотношений и клиническую полезность для предоперационного планирования [5]. Более того, 3D-печать и моделирование на основе данных КТ и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) успешно воспроизводят анатомические структуры и могут использоваться для планирования сложных хирургических процедур, что связано с потенциальным снижением риска осложнений и сокращением продолжительности операции по сравнению с использованием только двухмерных изображений [6].

Развитие цифровых медицинских технологий, включая автоматизированную обработку изображений и методы искусственного интеллекта (ИИ), создало предпосылки для совершенствования процессов сегментации, визуализации и анализа лучевых данных [7, 8]. В частности, методы машинного и глубокого обучения используются для автоматического выделения паренхимы почки, сосудистых структур и опухолевых образований на КТ-изображениях [9, 10]. Вместе с тем в большинстве клинических работ основное внимание уделяется практической ценности 3D-моделей как инструментов хирургического планирования, тогда как применение ИИ-компонентов чаще носит вспомогательный характер и направлено на повышение точности и воспроизводимости построения моделей [6, 9, 10].

Показано, что методы ИИ могут использоваться в онкоурологии для решения различных задач — от анализа изображений до прогнозирования исходов лечения и стратификации риска осложнений [11, 12]. В ряде исследований продемонстрированы возможности машинного обучения в оценке послеоперационных результатов и характеристик опухолей почки [13–16]. Однако в контексте предоперационного планирования основное практическое значение в настоящее время сохраняют технологии 3D-реконструкции, виртуального моделирования и персонализированной визуализации анатомических структур.

В связи с этим представляется актуальным систематизировать данные современной литературы, посвященной применению 3D-реконструкции и моделирования КТ-данных в хирургии РП с учетом возможностей и ограничений использования методов ИИ на отдельных этапах обработки изображений.

Цель работы — изучить данные современной литературы о применении 3D-реконструкции и моделирования КТ-данных в предоперационном планировании хирургического лечения РП.

Материалы и методы

В научных базах PubMed, Google Scholar, Scopus и eLIBRARY.RU выполнен поиск публикаций на русском и английском языках, посвященных применению 3D-реконструкции и моделирования КТ-данных в предоперационном планировании хирургического лечения опухолей почки. Использовали ключевые слова и их комбинации: «рак почки», «почечно-клеточный рак», «предоперационное планирование», «3D-реконструкция», «трехмерная модель», «виртуальное моделирование», «виртуальная реальность», «3D-печать», «patient-specific model», «three-dimensional reconstruction», «CT-based modeling», «virtual reality», «3D printing», «partial nephrectomy». Дополнительно применялись поисковые термины, отражающие использование методов автоматизации построения моделей (в том числе алгоритмов машинного/глубокого обучения) на этапах сегментации и постобработки изображений: «segmentation», «deep learning», «artificial intelligence».

Критерии включения: оригинальные клинические исследования (ретроспективные и проспективные), сравнительные работы, рандомизированные исследования, систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации, в которых оценивались возможности 3D-визуализации (виртуальные модели, 3D-печать, голографическая визуализация) при планировании операций на почке и анализировались клинически значимые показатели (изменение тактики, время операции, объем кровопотери, параметры ишемии, осложнения).

Критерии исключения: тезисы конференций, единичные клинические случаи, диссертационные работы, письма в редакцию. В итоговый анализ включены 42 публикации.

Результаты и обсуждение

Предоперационная визуализация почек имеет первостепенное значение при планировании хирургического лечения, поскольку дает хирургу полное понимание анатомии и топографии почек, верхних мочевыводящих путей и почечных сосудов конкретного пациента [17]. Возможность точного предсказания целесообразности применения той или иной оперативной техники позволяет уменьшить ненужное

рассечение тканей и, как следствие, время операции, а также объем интраоперационной кровопотери. Однако традиционные методы двухмерной визуализации почек не дают в полной мере оценить анатомические особенности пациента, что может ухудшить результаты операции и способствовать развитию осложнений [18].

Важно подчеркнуть, что в большинстве клинических исследований оценивалась прежде всего эффективность 3D-визуализации как инструмента планирования вмешательства, а описание конкретных вычислительных методов построения модели (классические алгоритмы или ИИ-подходы) приводилось не всегда. В практическом смысле для хирурга ключевым являются качество сегментации и воспроизводимость отображения сосудов и опухоли; применение ИИ-подходов может повышать скорость и устойчивость этих этапов, однако не является обязательным компонентом каждой системы 3D-реконструкции [6, 9, 10].

3D-моделирование

Большое количество исследований последних лет посвящено изучению эффективности 3D-планирования хирургического вмешательства при РП с помощью технологий виртуальной реальности, которые предоставляют хирургу 3D-изображение почки до операции и позволяют определить наиболее оптимальную хирургическую тактику. Трехмерное хирургическое планирование подразумевает разработку виртуальных или физических моделей для конкретного пациента, которые можно использовать как основу при определении стратегии лечения, создании хирургической карты [19, 20]. Кроме того, предоперационную модель почки хирург может использовать во время операции, чтобы лучше ориентироваться в анатомии почечных сосудов и опухоли [21].

Так, М. McDonald и J.D. Shirk проанализировали 15 случаев роботизированной лапароскопической частичной нефрэктомии. Всем пациентам перед операцией проводились рутинная КТ и/или МРТ, на основе которых были созданы 3D-модели почек с помощью виртуальной реальности, послужившие основой плана оперативного вмешательства. На основании 3D-изображений были изменены 6 хирургических подходов: 2 хирургических доступа были заменены с чреабрюшинного на забрюшинный, 2 — с забрюшинного на чреабрюшинный доступ, еще у 2 пациентов были выявлены индивидуальные особенности почечной сосудистой сети, не распознанные при обычном сканировании, что позволило избежать интраоперационных осложнений [18].

Представляет интерес исследование R. Bertolo и соавт., которые сопоставили заключения 108 врачей-урологов при оценке КТ-снимков и соответствующих им 3D-реконструкций очень сложных опухолей почек [22]. По данным анализа 542 КТ-изображений пока-

зания к роботизированной частичной нефрэктомии были определены в 256 (47,2 %) случаях. Однако после просмотра соответствующих 3D-реконструкций тех же пациентов в 148 случаях респонденты изменили свое мнение, и показания к операции были определены в 404 (74,5 %) случаях ($p < 0,001$), причем изменение мнения не зависело от хирургического стажа врача.

Е. С. Von Rundstedt и соавт. описали собственный опыт применения тканеподобных моделей почек, созданных с помощью технологии 3D-печати, в предоперационном планировании у 10 пациентов со сложной анатомией опухолей почек, которым впоследствии была успешно выполнена роботизированная лапароскопическая частичная нефрэктомия [23].

J.K. Kim и соавт. в проспективном исследовании продемонстрировали, что применение предоперационной 3D-модели почки в качестве хирургического навигатора при роботизированной частичной нефрэктомии у пациентов со сложными опухолями почек позволяет сократить время операции примерно на 20 % по сравнению с хирургическим вмешательством, перед которым проводилось рутинное предоперационное планирование (64,6 мин против 78,5 мин; $p = 0,001$) [24].

Схожие результаты были получены в рандомизированном контролируемом исследовании, представленном J.D. Shirk и соавт., в котором 44 и 48 пациентов были рандомизированы соответственно в группу виртуальной 3D-модели почки и контрольную группу (использование только КТ и/или МРТ в предоперационном планировании). Авторы сообщили, что в группе виртуальной 3D-модели почки по сравнению с контрольной группой сократилось не только время операции, но и предполагаемый объем интраоперационной кровопотери, время пережатия сосудов и продолжительность пребывания в стационаре [25].

Известно, что пережатие сосудов во время частичной нефрэктомии является одним из факторов, способствующих нарушению функции почек в послеоперационном периоде [26]. Современная концепция роботизированной и лапароскопической частичной нефрэктомии с «нулевой» ишемией требует глубокого понимания анатомии реноваскулярных опухолей. Согласно данным авторов из Италии, ишемия почки наблюдалась у значительно меньшего числа пациентов, которым перед операцией выполнялась сверхточная 3D-реконструкция почки по сравнению с теми, кому она не выполнялась, — 24 % против 80 % соответственно ($p < 0,01$) [27, 28]. Схожие данные представлены в публикации R. Schiavina и соавт. [29].

Клинический случай, описанный R. Campi и соавт., наглядно демонстрирует возможности сверхточных виртуальных 3D-моделей в предоперационном планировании. У мужчины 74 лет были выявлены

2 сложных новообразования в левой части подковообразной почки. Изображения КТ с контрастным усилением в формате DICOM были обработаны с использованием специального программного обеспечения для создания виртуальных реконструкций. Полученная 3D-модель позволила успешно провести роботизированную частичную нефрэктомию. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. При гистопатологическом анализе обе почечные опухоли представляли собой светлоклеточный почечно-клеточный рак. В течение 7 мес наблюдения не было выявлено признаков местного или системного рецидива [30].

Кроме того, показатели нефрометрии, рассчитанные с помощью 3D-моделей, предсказывают осложнения после роботизированной частичной нефрэктомии по поводу РП с более высокой точностью, чем традиционная двухмерная визуализация [31].

По сравнению со стандартными подходами предоперационной визуализации, в отдельных пилотных сообщениях показано, что сочетание 3D-печати с методами глубокого обучения, применяемыми на этапах построения и уточнения модели, может повышать качество планирования и выполнения вмешательства; однако переносимость этих результатов на онкоурологическую практику требует дальнейшего подтверждения [32].

С позиций пациент-ориентированной медицины немаловажно, что персонализированная 3D-печатная модель почки позволяет повысить уровень знаний и понимание пациентов о характере своего заболевания и возможных методах лечения, тем самым обеспечивая оптимальный комплаенс, особенно у пожилых больных [33].

Отечественный опыт в области 3D-технологий при операциях на почке представлен в монографии «3D-технологии при операциях на почке» под редакцией П.В. Глыбочко и Ю.Г. Аляева. В монографии подробно обсуждаются этапы создания компьютерных 3D-моделей почки и патологических изменений на основе данных КТ, а также их практическое применение при виртуальном планировании хирургических пособий, включая органосохраняющие операции при РП. Авторы подчеркивают, что 3D-моделирование позволяет хирургу заранее получить исчерпывающее представление о пространственных взаимоотношениях анатомических структур, оценить возможные варианты оперативного вмешательства и выбрать оптимальный доступ и объем резекции конкретно для данного пациента. Использование таких моделей может способствовать снижению риска осложнений и повышению качества хирургического лечения за счет более точной предоперационной оценки анатомии и кровоснабжения почки [34].

3D-волюметрия

Перспективным направлением в прогнозировании послеоперационного снижения функции почек является 3D-волюметрия – технология, использующая КТ для оценки объема коры почек, которая отражает функционирующую массу нефронов [35]. Успешное применение метода 3D-волюметрии до операции в целях оценки риска снижения функции почки после робот-ассистированной частичной нефрэктомии по поводу РП продемонстрировано в ретроспективном исследовании Y. Mitsui и соавт. [36]. Авторы считают, что объемная оценка, включающая край резецированной области, является альтернативой скинтиграфии для прогнозирования послеоперационного нарушения функции почек.

В свою очередь, D. Motoyama и соавт. с помощью метода 3D-объемной оценки показали, что на продолжительность и сложность робот-ассистированной частичной нефрэктомии влияет также объем около-нефральной жировой клетчатки [37].

Голограмма

Голографическая реконструкция – это инновационная технология, которая сочетает в себе полный и захватывающий опыт 3D-визуализации, интерактивности и универсальности, что позволяет хирургам лучше оценить анатомию конкретного пациента. Метод помогает врачам точно идентифицировать и локализовать кровеносные сосуды, окружающие почку органы и собственно почку, что облегчает планирование режима и объема операции. Однако данная технология находится на ранней стадии своего развития, и в научной литературе имеется ограниченное количество исследований по ее использованию в урологической области.

Так, исследование A. Antonelli и соавт. показало, что голографическая реконструкция ассоциирована с более высоким согласием между наблюдателями по всем анатомическим деталям по сравнению с традиционной КТ. Кроме того, время оценки было меньше при голографической реконструкции по сравнению с КТ-изображениями – в среднем 1,7 мин против 3,4 мин соответственно ($p < 0,0001$). Все опрошенные авторами эксперты заявили, что голографическая реконструкция существенно облегчает предоперационное планирование перед частичной нефрэктомией [38].

Ретроспективное исследование S. Zeng и соавт. показало, что использование технологии голографической реконструкции было связано с более коротким временем операции и меньшей частотой периоперационных осложнений, и поэтому такие операции были более безопасными и эффективными у пациентов с опухолями почек по сравнению с роботизированной

частичной нефрэктомией без использования голографической реконструкции [39]. Среднее время операции при использовании голографической реконструкции составило $115,3 \pm 20,3$ мин, время почечной ишемии – $18,7 \pm 3,9$ мин, а расчетный объем кровопотери – $98,8 \pm 18,7$ мл. Во всех случаях были определены отрицательные хирургические границы.

Ограничения внедрения технологий 3D-визуализации и методов искусственного интеллекта

Несмотря на продемонстрированную клиническую эффективность 3D-визуализации и перспективность применения методов ИИ на отдельных этапах обработки медицинских изображений, их широкое внедрение в клиническую практику сопряжено с рядом технических, организационных и правовых ограничений [6, 40, 41].

К числу основных ограничений технологий 3D-реконструкции и виртуального моделирования относятся зависимость качества построения моделей от параметров КТ, разрешающей способности изображений и протоколов сканирования, а также необходимость трудоемкой ручной или полуавтоматической сегментации анатомических структур. В ряде случаев создание высокоточной 3D-модели требует значительных временных затрат и участия специалистов с соответствующей подготовкой, что может ограничивать ее рутинное использование в условиях высокой клинической нагрузки.

Дополнительными факторами, сдерживающими внедрение 3D-визуализации, являются высокая стоимость специализированного программного обеспечения и оборудования, необходимость регулярного обновления программных платформ, а также отсутствие единых стандартов формирования и интерпретации виртуальных моделей в клинической практике.

Ограничения, связанные с применением методов ИИ, включают необходимость формирования стандартизированных и валидизированных обучающих выборок для минимизации ошибок алгоритмов, определение допустимой степени автономности интеллектуальных систем при принятии клинических решений, а также решение правовых и этических вопросов, связанных с ответственностью за возможные программные сбои или некорректную интерпретацию данных [6, 40, 41].

Кроме того, эффективное использование цифровых технологий требует дополнительной подготовки медицинского персонала и формирования междисциплинарного взаимодействия между клиницистами, специалистами по медицинской визуализации и разработчиками программного обеспечения, что в ряде учреждений может быть затруднено.

Заключение

Технологии 3D-реконструкции и моделирования КТ-данных являются важным инструментом предоперационного планирования хирургического лечения РП. Использование виртуальных 3D-моделей, 3D-печати и голографической визуализации позволяет более точно оценивать индивидуальные анатомо-топографические особенности почки, сосудистой архитектоники и взаиморасположение опухолевого очага, что может способствовать оптимизации выбора хирургической тактики и повышению безопасности оперативных вмешательств.

Методы ИИ в настоящее время преимущественно применяются на этапах автоматизированной сегментации и постобработки изображений, повышая воспроизводимость и скорость формирования 3D-моделей, однако не заменяют клиническое мышление врача и должны рассматриваться как вспомогательный инструмент [42]. С учетом существующих технических и организационных ограничений дальнейшее развитие данных технологий требует проведения многоцентровых исследований с унифицированными критериями оценки их клинической эффективности.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- 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;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence. *Curr Opin Urol* 2018;28:62–79. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000454
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* 2022;82:399–410. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.006
- Moldovanu C.G., Lebovici A., Buruiian M.M. A systematic review of the clinical value and applications of three-dimensional virtual reconstructions in renal tumors. *Med Pharm Rep* 2022;95(1):11–23. DOI: 10.15386/mpr-2129
- Sun Z., Liu D. A systematic review of clinical value of three-dimensional printing in renal disease. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(3):311–25. DOI: 10.21037/qims.2018.03.09
- Поряева Е.П., Евстафьева В.А. Искусственный интеллект в медицине. *Вестник науки и образования* 2019;6–2(60):15–8. Poryaeva E.P., Evstafieva V.A. Artificial intelligence in medicine. *Vestnik nauki i obrazovaniya* = Bulletin of Science and Education 2019;6–2(60):15–8. (In Russ.).
- Ward T.M., Mascagni P., Madani A. et al. Surgical data science and artificial intelligence for surgical education. *J Surg Oncol* 2021;124:221–30. DOI: 10.1002/jso.26496
- Черненко И.М., Черненко М.М., Фиев Д.Н., Сирота Е.С. Сегментация почечных структур по изображениям контрастной компьютерной томографии с помощью сверточной нейронной сети. *Сеченовский вестник* 2023;14(1):39–49. Chernenky I.M., Chernenky M.M., Fiev D.N., Sirotia E.S. Segmentation of renal structures from contrast-enhanced computed tomography images using convolutional neural network. *Sechenovskiy vestnik* = Sechenov Herald 2023;14(1):39–49. (In Russ.).
- Shah M., Naik N., Somani B.K., Hameed B.M.Z. Artificial intelligence (AI) in urology – current use and future directions: an iTRUE study. *Turk J Urol* 2020;46(Suppl. 1):27–39. DOI: 10.5152/tud.2020.20117
- Bhinder B., Gilvary C., Madhukar N.S., Elemento O. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine. *Cancer Discov* 2021;11(4):900–15. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0090
- Shimizu H., Nakayama K.I. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci* 2020;111(5):1452–60. DOI: 10.1111/cas.14377
- Aminsharif A., Irani D., Tayebi S. et al. Predicting the postoperative outcome of percutaneous nephrolithotomy with machine learning system: software validation and comparative analysis with Guy’s Stone Score and the CROES nomogram. *J Endourol* 2020;34:692–9. DOI: 10.1089/end.2019.0475
- Kocak B., Yardimci A., Bektas C. et al. Textural differences between renal cell carcinoma subtypes: machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis with independent external validation. *Eur J Radiol* 2018;107:149–57. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.08.014
- Bhandari M., Nallabasannagari A.R., Reddiboina M. et al. Predicting intra-operative and postoperative consequential events using machine-learning techniques in patients undergoing robot-assisted partial nephrectomy: a Vattikuti Collective Quality Initiative database study. *BJU Int* 2020;126(3):350–8. DOI: 10.1111/bju.15087
- Feng Z., Rong P., Cao P. et al. Machine learning-based quantitative texture analysis of CT images of small renal masses: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2018;28:1625–33. DOI: 10.1007/s00330-017-5118-z
- Hughes-Hallett A., Mayer E.K., Marcus H.J. et al. Quantifying innovation in surgery. *Ann Surg* 2014;260(2):205–11. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000662
- McDonald M., Shirk J.D. Application of three-dimensional virtual reality models to improve the pre-surgical plan for robotic partial nephrectomy. *J Soc Laparoendosc Surg* 2021;25 DOI: 10.4293/JLSLS.2021.00011
- Melnik R., Oppenheimer D., Ghazi A.E. How specific are patient-specific simulations? Analyzing the accuracy of 3D-printing and modeling to create patient-specific rehearsals for complex urological procedures. *World J Urol* 2022;40(3):621–6. DOI: 10.1007/s00345-021-03797-0
- Gurung P.M.S., Melnyk R., Holler T. et al. Application of IRIS three-dimensional anatomical models as preoperative surgical planning tools in the management of localized renal masses. *J Endourol* 2021;35(3):383–9. DOI: 10.1089/end.2020.0405
- Hughes-Hallett A., Vale J., Mayer E. Editorial Comment to Feasibility and accuracy of computational robot-assisted partial nephrectomy planning by virtual partial nephrectomy analysis. *Int J Urol* 2015;22(5):446. DOI: 10.1111/iju.12736
- Bertolo R., Autorino R., Fiori C. et al. Expanding the indications of robotic partial nephrectomy for highly complex renal tumors: urologists’ perception of the impact of hyperaccuracy three-dimensional reconstruction. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29(2):233–9. DOI: 10.1089/lap.2018.0486
- Von Rundstedt F.C., Scovell J.M., Agrawal S. et al. Utility of patient-specific silicone renal models for planning and rehearsal of complex tumour resections prior to robot-assisted laparoscopic

- partial nephrectomy. *BJU Int* 2017;119(4):598–604. DOI: 10.1111/bju.13712
24. Kim J.K., Ryu H., Kim M. et al. Personalised three-dimensional printed transparent kidney model for robot-assisted partial nephrectomy in patients with complex renal tumours (R.E.N.A.L. nephrometry score ≥ 7): a prospective case-matched study. *BJU Int* 2021;127:567–74. DOI: 10.1111/bju.15275
25. Shirk J.D., Thiel D.D., Wallen E.M. et al. Effect of 3-dimensional virtual reality models for surgical planning of robotic-assisted partial nephrectomy on surgical outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2019;2(9):e1911598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.11598
26. Bravi C.A., Vertosick E., Benfante N. et al. Impact of acute kidney injury and its duration on long-term renal function after partial nephrectomy. *Eur Urol* 2019;76(3):398–403. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.040
27. Porpiglia F., Bertolo R., Checcucci E. et al. Development and validation of 3D printed virtual models for robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy: urologists' and patients' perception. *World J Urol* 2018;36(2):201–7. DOI: 10.1007/s00345-017-2126-1
28. Porpiglia F., Fiori C., Checcucci E. et al. Hyperaccuracy three-dimensional reconstruction is able to maximize the efficacy of selective clamping during robot-assisted partial nephrectomy for complex renal masses. *Eur Urol* 2018;74(5):651–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.12.027
29. Schiavina R., Bianchi L., Borghesi M. et al. Three-dimensional digital reconstruction of renal model to guide preoperative planning of robot-assisted partial nephrectomy. *Int J Urol* 2019;26(9):931–2. DOI: 10.1111/iju.14038
30. Campi R., Sessa F., Rivetti A. et al. Case report: optimizing pre- and intraoperative planning with hyperaccuracy three-dimensional virtual models for a challenging case of robotic partial nephrectomy for two complex renal masses in a horseshoe kidney. *Front Surg.* 2021;8:665328. DOI: 10.3389/fsurg.2021.665328
31. Bianchi L., Schiavina R., Bortolani B. et al. Interpreting nephrometry scores with three-dimensional virtual modelling for better planning of robotic partial nephrectomy and predicting complications. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2021;39:836. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.07.024.e1-9
32. Gao Y., Tang Y., Ren D. et al. Deep learning plus three-dimensional printing in the management of giant (>15 cm) sporadic renal angiomyolipoma: an initial report. *Front Oncol* 2021;11:724986. DOI: 10.3389/fonc.2021.724986
33. Teishima J., Takayama Y., Iwaguro S. et al. Usefulness of personalized three-dimensional printed model on the satisfaction of preoperative education for patients undergoing robot-assisted partial nephrectomy and their families. *Int Urol Nephrol* 2018;50(6):1061–6. DOI: 10.1007/s11255-018-1881-2
34. 3D-технологии при операциях на почке: от хирургии виртуальной к реальной. Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 295 с.
- 3D technologies for kidney surgery: from virtual to real surgery. Eds.: P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 295 p.
35. Fiev D., Proskura A., Khokhlachev S. et al. A prospective study of novel mathematical analysis of the contrast-enhanced computed tomography vs. renal scintigraphy in renal function evaluation. *Eur J Radiol* 2020;130. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109169
36. Mitsui Y., Sadahira T., Araki M. et al. The 3-D Volumetric Measurement Including Resected Specimen for Predicting Renal Function After Robot-assisted Partial Nephrectomy. *Urology* 2019;125:104–10. DOI: 10.1016/j.urology.2018.12.020
37. Motoyama D., Matsushita Y., Watanabe H. et al. Significant impact of three-dimensional volumetry of perinephric fat on the console time during robot-assisted partial nephrectomy. *BMC Urol* 2019;19(1):132. DOI: 10.1186/s12894-019-0567-0
38. Antonelli A., Vecchia A., Palumbo C. et al. Holographic reconstructions for preoperative planning before partial nephrectomy: a head-to-head comparison with standard CT scan. *Urol Int* 2019;102:212–7. DOI: 10.1159/000495618
39. Zeng S., Zhou Y., Wang M. et al. Holographic reconstruction technology used for intraoperative real-time navigation in robot-assisted partial nephrectomy in patients with renal tumors: a single center study. *Transl Androl Urol* 2021;10(8):3386–94. DOI: 10.21037/tau-21-473
40. Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В., Петров С.Б. 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., Petrov S.B. Artificial intelligence in oncology. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2021;14(2):46–51. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51
41. Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта. Качественная клиническая практика 2021;1:70–84. Khokhlov A.L., Belousov D.Yu. Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = Quality Clinical Practice 2021;1:70–84. (In Russ.).
42. Heller N., Weight C. "The algorithm will see you now": the role of artificial (and real) intelligence in the future of urology. *Eur Urol Focus* 2021;7:669–71. DOI: 10.1016/j.euf.2021.07.010

Вклад авторов

С.В. Попов: определение научного интереса – 20 %;
Р.Г. Гусейнов: разработка дизайна исследования, сбор клинических данных – 20 %;
К.В. Сивак: разработка дизайна исследования, написание фрагмента статьи – 10 %;
Т.А. Лелявина: написание фрагмента статьи, редактирование текста статьи – 10 %;
П.В. Вязовцев: написание фрагмента статьи, редактирование текста статьи – 10 %;
К.Е. Чернов: обработка данных, написание фрагмента статьи – 10 %;
Е.А. Малышев, А.Х. Бештоев: выполнение исследования, написание фрагмента статьи – 20 %.

Authors' contributions

S.V. Popov: definition of scientific interest – 20 %;
R.G. Guseynov: development of study design, collection of clinical data – 20 %;
K.V. Sivak: research design development, writing a fragment of the article – 10 %;
T.A. Lelyavina: writing a fragment of an article, article editing – 10 %;
P.V. Vyazovtsev: writing a fragment of an article, article editing – 10 %;
K.E. Chernov: data processing, writing a fragment of the article – 10 %;
E.A. Malyshev, A.Kh. Beshtoev: carrying out research, writing a fragment of an article – 20 %.

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>

К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

Т.А. Лелявина / T.A. Lelyavina: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>

П.В. Вязовцев / P.V. Vyazovtsev: <https://orcid.org/0000-0003-3105-5947>

К.Е. Чернов / K.E. Chernov: <https://orcid.org/0000-0001-9150-1473>

Е.А. Малышев / E.A. Malyshev: <https://orcid.org/0000-0001-6294-6182>

А.Х. Бештоев / A.Kh. Beshtoev: <https://orcid.org/0009-0004-6436-3860>

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: 27.02.2026. Принята к публикации: 10.03.2026. Опубликовано онлайн: 29.06.2026.

Article submitted: 27.02.2026. Accepted for publication: 10.03.2026. Published online: 29.06.2026.

Влияние пищевых продуктов на развитие рака предстательной железы

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Согласно результатам метаанализов, риск развития рака предстательной железы (РПЖ) снижен у вегетарианцев и pescetarianцев, при регулярном употреблении зеленого чая, сои и при высоком уровне витамина D. Повышенный риск РПЖ ассоциирован с частым использованием в пищу мяса и трансжирных кислот. В данном обзоре описаны молекулярные и эпигенетические механизмы противоопухолевого влияния на развитие РПЖ компонентов, содержащихся в зеленом чае, сое, кунжуте, корице, имбире, куркуме, рыбе, цитрусовых и зеленом луке. Их потребление не только способно снизить риск РПЖ, но также повышает эффективность проводимого лечения. Описан потенцирующий эффект полифенолов зеленого чая на действие доксорубина и доцетаксела, компонентов имбиря – на устойчивость к доцетакселу. Помимо воздействия на специфические сигнальные пути, рецепторы андрогенов и эстрогенов, компоненты пищевых продуктов оказывают эпигенетические эффекты, влияя на деметилазы ДНК, деацетилазы и метилтрансферазы гистонов и на экспрессию специфических микроРНК в клетках РПЖ. Поэтому подробное исследование компонентов пищевых продуктов перспективно для проектирования таргетной терапии и преодоления лекарственной устойчивости РПЖ.

Ключевые слова: диета, микроРНК, пищевые продукты, рак предстательной железы, эпигенетический фактор

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние пищевых продуктов на развитие рака предстательной железы. Онкоурология 2026;22(1):128–36.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-128-136>

Effect of foods on prostate cancer development

R.N. Mustafin

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

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

According to the results of meta-analyses, the risk of prostate cancer (PCa) development is lower in vegetarians and pescatarians, people regularly drinking green tea, eating soy, and people with high vitamin D levels. Elevated PCa risk is associated with frequent meat and trans fatty acid consumption. This review describes molecular and epigenetic mechanisms of antitumor effect of components of green tea, soy, sesame, cinnamon, ginger, curcuma, fish, citrus, and green onion on development of PCa. Their consumption not only can decrease the risk of PCa but also increase treatment efficacy. Potentiating effect of green tea polyphenols on the effect of doxorubicin and docetaxel, ginger components on docetaxel resistance are described. Apart from the effect on specific signaling pathways, androgen and estrogen receptors, components of foods have epigenetic effect through interaction with DNA demethylases, histone deacetylases and methyltransferases, and affect expression of specific microRNAs in PCa cells. Therefore, this study of food components can be used for targeted therapy planning and overcoming PCa drug resistance.

Keywords: diet, microRNA, foods, prostate cancer, epigenetic factor

For citation: Mustafin R.N. Effect of foods on prostate cancer development. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(1):128–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-128-136>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — 2-е по распространенности злокачественное новообразование в мире с наибольшей заболеваемостью в странах Карибского бассейна, Австралии, Европе, Южной и Северной Америке. Помимо наследственности, пола и старения факторами развития РПЖ являются курение, профессиональные вредности, гиподинамия и неправильное питание [1]. Поэтому коррекция диеты может играть важную роль в снижении риска РПЖ в общей популяции, а также в комплексном лечении РПЖ. Это связано с ролью нутриентов в повышении восприимчивости РПЖ к проводимой терапии, что было показано в отношении полифенолов зеленого чая при лечении доцетакселом кастрационно-резистентного РПЖ [2] и компонентов имбиря при лечении доцетаксел-резистентного РПЖ [3]. У вегетарианцев и пескетарианцев [4], у регулярно потребляющих сою [5, 6] и зеленый чай [7] людей определен более низкий риск развития РПЖ.

По данным метаанализа, строгое соблюдение средиземноморской диеты обеспечивает достоверную защиту от заболеваемости не только РПЖ, но и другими злокачественными новообразованиями и смертности от них [8]. Также имеет значение потребление определенных пищевых продуктов, поскольку в сравнении с западными странами заболеваемость РПЖ в Азии, где значительную часть рациона составляют соевые продукты, на 30 % ниже [9]. Определена роль диеты, имитирующей голодание, в усилении противоопухолевого иммунитета при различных злокачественных новообразованиях, в том числе РПЖ [10]. Данный метод включает ограничение калорийности пищи до 50 % от суточной нормы путем значительного снижения потребления углеводов и умеренного потребления жиров и белков в течение 5 дней. Данный курс повторяется раз в месяц и через полгода [11].

Важное значение имеет используемая для приготовления пищи посуда, поскольку политетрафторэтилен (тефлон) — антипригарное покрытие многих кастрюль и сковород, представляющее потенциальную опасность для развития РПЖ [12]. Более низкий риск развития РПЖ у вегетарианцев [4] можно объяснить канцерогенным действием мяса, при приготовлении которого под воздействием высокой температуры образуются бензопирен, 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин, 2-амино-3,8-диметилимидазо[4,5-*f*]хиноксалин, 2-амино-3,4,8-триметилимидазо[4,5-*f*]хиноксалин: DiMeIQx [13]. Из них 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин способствует воспалительным процессам и стимуляции канцерогенеза РПЖ [14]. Бензопирен приводит к ковалентным модификациям ДНК с нарушением регуляции экспрессии генов за счет специфического изменения метилирования цитозина [15].

При жарке мяса образуются полициклические ароматические углеводороды, которые гидролизуются до дигидродiolов и диолэпоксидов, вызывая формирование ДНК-аддуктов и мутаций генов. Полициклические ароматические углеводороды также изменяют уровни прогестерона, 17 β -эстрадиола и тестостерона, экспрессию ферментов, метаболизирующих эстрогены [16]. Проведенный в 2022 г. метаанализ подтвердил ассоциацию повышенного потребления мяса и мясных продуктов с риском РПЖ [17]. Трансжирные кислоты (ТЖК) производятся путем частичной гидрогенизации растительных масел. Согласно недавнему метаанализу, определен высокий риск РПЖ при частом потреблении ТЖК. Основными источниками ТЖК являются торты, печенье, крекеры, маргарин, жареный картофель, картофельные чипсы, попкорн, мясо и молочные продукты [18]. Механизм действия связан с провоспалительными и иммуномодулирующими эффектами ТЖК [19]. Исследование механизмов действия нутриентов перспективно не только для рекомендаций по снижению риска РПЖ, но также для разработки новых способов лечения и определения механизмов развития РПЖ, в том числе эпигенетических.

Механизмы противоопухолевого влияния компонентов пищевых продуктов на рак предстательной железы

Снижение риска РПЖ при употреблении зеленого чая [7] можно объяснить влиянием содержащихся в чае компонентов, к которым относятся полифенол эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГГ) [20] и галловая кислота (достигает 1 % сухого веса и играет важную роль во вкусе чая) [21]. ЭГГ является прямым антагонистом действия андрогенов, напрямую взаимодействуя с лигандсвязывающим доменом андрогеновых рецепторов и подавляя рост клеток РПЖ [20]. Галловая кислота способствует генерации активных форм кислорода с индукцией опосредованного митохондриями апоптоза, активацией онкосупрессорных протеинкиназ Chk1 и Chk2 и ингибированием онкогенов *Cdc25C* и *Cdc2* [22]. Низкий риск РПЖ у потребляющих сою [5, 6] обусловлен содержанием в соевых бобах изофлавонов, которые являются селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов ER β , так как имеют схожую химическую структуру с эстрогеном [23]. Кроме того, генистеин сои в опухолевых клетках повышает концентрацию активных форм кислорода, усиливая деполяризацию и дисфункцию митохондрий с ингибированием образования аденозинтрифосфата. Генистеин повышает экспрессию p53 и активность каспазы 3/7, а также вызывает апоптоз путем ингибирования VEGF, STAT3 и других близкородственных онкогенных киназ (p38, ERK, Akt) [24].

Одной из причин эффекта средиземноморской диеты на снижение риска РПЖ [4] может быть потре-

бление вместо мяса рыбы, богатой витамином D, который влияет на андрогеновые рецепторы [25]. Воздействие 1,25-(OH)2D3 на рецептор витамина D (VDR) способствует транслокации VDR в ядро со стимуляцией транскрипции генов-онкосупрессоров *CDKN1A*, *CDH1*, *C-MYC*, *LRP6*, *FoxM1*, *DKK4* [26]. В кунжуте содержится фуурофран-лигнан сезамин – антагонист TRPM8 (транзитный рецепторный потенциал меластатина 8, который является кальциевым ионным каналом, необходимым для роста раковых клеток), оказывающий ингибирующее действие на клетки РПЖ (HEK293/TRPM8) [27].

Корица содержит монофенолы эвгенол, коричный альдегид и коричную кислоту, которые ингибируют протеасомную активность, подавляя пролиферацию клеток РПЖ и индуцируя апоптоз. В результате повышаются уровни белков IκBα (ингибитор NF-κB) и p27 (супрессор опухоли) и ингибируется экспрессия протоонкогена *FoxM1* с ангиогенными факторами. Соединения корицы повышают транскрипцию генов, связанных с реакцией на стресс эндоплазматического ретикулума, а также необходимых для активации каспазы 8 в аутофагосомах генов *Beclin1*, *p62*, *ATG5*, *LC3B* в клетках РПЖ [28]. Компонент имбиря 6-S оказывает антиметастатическое действие за счет повышения экспрессии гена-супрессора опухоли *PTEN* и подавления сигнальных путей *CXCL12/CXCR4*, *PI3K/Akt/mTOR* и *Ras/Raf/MAPK*. В результате снижается экспрессия N-кадгерина, виментина и матриксных металлопротеиназ 2 и 9, ограничивая подвижность клеток, вызывая эффект, сопоставимый с действием паклитаксела [29]. Другой компонент имбиря зерубон индуцирует апоптоз и аутофагию кастрационно-резистентного РПЖ посредством связывания с тубулином, нарушения функции митохондрий и эндоплазматической сети раковых клеток [30]. Определены многообразные эффекты куркумина, включая подавление экспрессии Bcl-2, циклина D1, андрогеновых рецепторов, NF-κB, AP-1 (activating protein-1), сигнальных путей Wnt/β-катенина и *PI3K/Akt/mTOR* [31].

Содержащийся в коже цитрусовых флавоноид нобилетин ингибирует развитие РПЖ посредством подавления сигнальных путей *TLR4/TRIF/IRF3* и *TLR9/IRF7* и высвобождения интерферонов α и β [32]. Содержащийся в репчатом луке [11] кверцетин в экспериментах на клеточных линиях РПЖ (LAPC-4, LNCaP) совместно с арктигенином оказывал антипролиферативный эффект, связанный с ингибированием сигнальных путей андрогеновых рецепторов и *PI3K/Akt* [33]. В капусте брокколи, белокочанной и цветной капусте содержится мощный ингибитор РПЖ 3,3'-дииндолил (DIM) [34]. Механизм действия DIM связан с влиянием на метаболизм эстрогенов и антиандрогенным действием за счет снижения экспрессии простатического специфического антигена. Кроме того,

DIM инактивирует NF-κB и Akt, индуцирует апоптоз путем снижения уровней онкогенов *BCLXL* и Bcl-2 и стимулирования BAX (BCL-2-associated X protein) [35]. В диете пескетарианцев присутствует красное вино [11], являющееся источником противоопухолевого полифенола тригидроксистильбена (ресвератрола), что согласуется с низким риском РПЖ [4]. Ресвератрол содержится в высоких концентрациях в красном вине (14 мг/л), винограде (до 3,54 мг/г), арахисе и ягодах [36]. Его противоопухолевый эффект обусловлен воздействием на TGFβ (трансформирующий фактор роста β) и подавление экспрессии E-кадгерина [37], уменьшением ядерной транслокации NF-κB субъединицы p65, снижением активности NF-κB и фосфорилированием IκBα [38].

Эпигенетические механизмы влияния нутриентов на развитие рака предстательной железы

Изотиоцианат, образуемый из глюкозинолатов капусты брокколи, ингибирует ДНК-метилтрансферазы DNMT1 и ацетилтрансферазы гистонов HDAC3 [39]. Эффект ресвератрола обусловлен активацией ацетилирования сиртуина 1 (SIRT1), что увеличивает выживаемость нормальных клеток и стимулирует SIRT-зависимое ацетилирование белка p53, что помимо противоопухолевого действия замедляет процессы старения. Сиртуин в свою очередь деацетирует гистоны [40]. Это свидетельствует о влиянии нутриентов на эпигенетические факторы, к которым относятся модификации гистонов, метилирование ДНК и РНК-интерференция с участием некодирующих РНК [41]. В развитии злокачественных опухолей важную роль играет ингибирование генов-супрессоров опухолей как за счет патогенных вариантов, так и путем эпигенетического сайленсинга [41]. Поэтому перспективен поиск компонентов пищевых продуктов, оказывающих обратный эффект, для повышения эффективности проводимой терапии РПЖ. Действительно, описана роль флаваноидов сои в восстановлении функции генов-супрессоров опухолей за счет их деметилирования при РПЖ [9]. Перспективно изучение влияния пищевых продуктов на микроРНК, воздействие на которые с помощью миметиков и антисмысловых нуклеотидов позволит восстанавливать нарушенные эпигенетические процессы при канцерогенезе [42].

Гранатовый сок содержит лютеолин, пуническую и эллаговую кислоты, замедляет прогрессирование РПЖ, вызывая гибель гормонорезистентных клеток РПЖ и снижая их миграцию. Данные компоненты повышали уровни онкосупрессорных микроРНК (let-7d, miR-1, miR-7, miR-15a, miR-34c, miR-122, miR-124, miR-127, miR-133b, miR-144, miR-181a, miR-200c, miR-215, miR-335) и снижали экспрессию онкогенных микроРНК (miR-9, miR-20a, miR-21, miR-29b, miR-181b) [43]. Модифицированный компонент капусты DIM,

названный BR-DIM (BioResponse-DIM), стимулирует экспрессию miR-200b, miR-200c и let-7. В свою очередь let-7 ингибирует метилтрансферазу гистонов EZH2, которая подавляет экспрессию генов-супрессоров опухолей, тем самым стимулируя канцерогенез [34]. Капуста брокколи богата также содержащими серу глюкозинолатами, которые в кишечнике расщепляются до биоактивной формы – фенетилизотиоцианата, участвующего в эпигенетическом контроле сигналинга андрогеновых рецепторов (подавление их транскрипционной активности, стимулированной дигидротестостероном) и в стимуляции экспрессии miR-17 (мишенью является PCAF – p300/CBP-ассоциированный фактор) [44].

Определена роль куркумина и его аналога EF24 в индукции апоптоза клеток РПЖ за счет ингибирования экспрессии miR-21 с повышением уровней супрессора опухолей *PTEN* [45]. Куркумин ингибирует пролиферацию и миграцию клеток РПЖ за счет подавления транскрипции онкогенных miR-19, miR-208 и miR-21 и усиления экспрессии miR-215, miR-192-5p,

miR-186, miR-181b, miR-34a, miR-15a [46]. В сельдерее содержится флавоноид лютеолин, подавляющий циклин-G-ассоциированную киназу (GAK) за счет усиления экспрессии miR-630 и miR-570 в клетках РПЖ PC3. GAK является ключевым участником мембранного транспорта, опосредованного клатрином, и положительно коррелирует с индексом Глисона при РПЖ [47]. Генистеин сои проявляет противоопухолевый эффект в клетках РПЖ путем ингибирования экспрессии онкогенных miR-1260b [48], miR-151 [49], miR-221 и miR-222 [50].

Ресвератрол ингибирует РПЖ за счет стимуляции онкосупрессорных miR-17, miR-106b, miR-106a, miR-20b и miR-20a [51] и miR-200 [52]. В зеленом чае обнаружен гомогенный полисахарид (GTP) с молекулярной массой 7×10^4 Da, ингибирующий онкогенную для РПЖ miR-93 [53]. ЭГГ чая подавляет экспрессию онкогенной miR-21 и стимулирует онкосупрессорную miR-330 [20]. Показана способность содержащегося в репчатом луке кверцетина [11] ингибировать экспрессию онкогенных miR-19b, miR-21, miR-148a [33]. Определены также

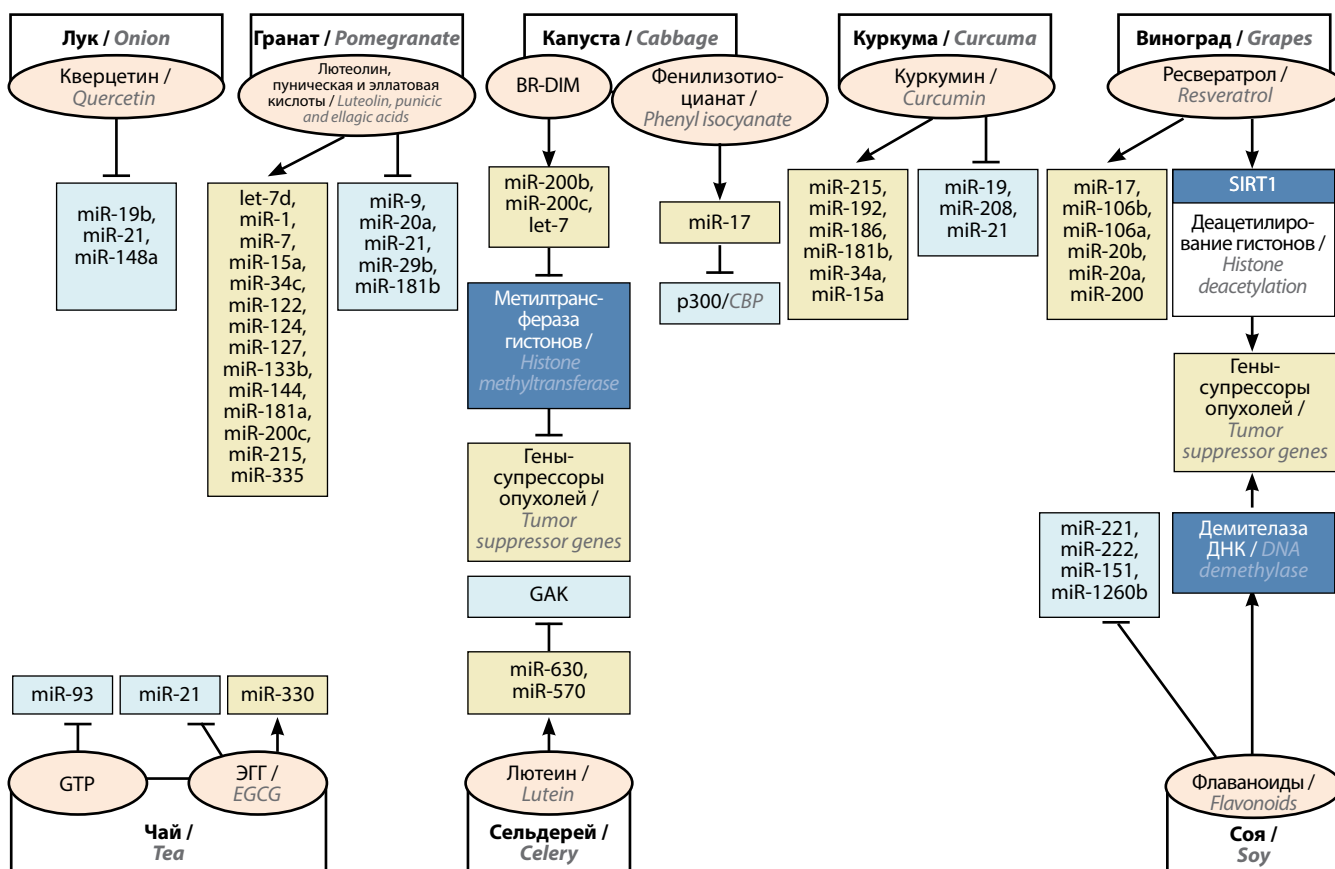


Рис. 1. Механизмы эпигенетического воздействия продуктов питания на развитие рака предстательной железы. GTP – гомогенный полисахарид; ЭГГ – эпигаллокатехин-3-галлат. Желтым фоном обозначены онкосупрессорные микроРНК, голубым фоном – онкогенные. Знак ↓ – стимулирующее воздействие, знак ⊥ – ингибирование

Fig. 1. Mechanisms of epigenetic effects of foods on prostate cancer development. GTP – homogeneous polysaccharide; EGCG – epigallocatechin-3-gallate. Tumor suppressor microRNAs are shown against the yellow background, tumor promoting microRNAs against the blue. ↓ symbol corresponds to stimulating effect, ⊥ symbol to inhibiting effect

эпигенетические эффекты продуктов питания, стимулирующие канцерогенез. Так, бутилбензилфталат (butyl benzyl phthalate, ВВР), содержащийся в пищевой пленке, ингибирует miR-34a, которая является главной онкосупрессорной микроРНК при РПЖ (регулирует экспрессию онкогена *C-MYC*) [54]. На рис. 1 показаны пути воздействия продуктов питания на эпигенетическую регуляцию канцерогенеза РПЖ.

Клинические и экспериментальные данные о роли нутриентов в развитии рака предстательной железы

Помимо метаанализов, показавших снижение риска РПЖ у вегетарианцев и пескетарианцев [4], у регулярно потребляющих сою [5, 6] и зеленый чай [7] людей, в клинических исследованиях больных рецидивирующим РПЖ показана роль гранатового сока в подавлении развития метастазов [43]. Проведены клинические исследования роли канцерогенов пищи в развитии РПЖ. Так, определен повышенный риск развития РПЖ у лиц, потребляющих жареную во фритюре пищу (картофель фри, жареные курица и рыба,

пончики) [55]. Выявлена обратная ассоциация высокой концентрации витамина D в крови со снижением летальности от РПЖ [25]. В 2013 г. были опубликованы результаты крупномасштабных исследований рабочих, подвергавшихся воздействию тетрафторэтилена, показавших повышенный риск развития РПЖ и других опухолей [12]. Это свидетельствует о потенциальной опасности использования посуды, покрытых тефлоном, которая при воздействии высокой температуры подвергается деполимеризации с выделением тетрафторэтилена [56]. Более того, подтверждена ассоциация повышенных концентраций в крови полифторалкилов, входящих в состав антипригарного покрытия, с развитием РПЖ [57].

Сравнительный анализ опубликованных в научной литературе данных о механизмах действия пищевых продуктов на развитие РПЖ с результатами клинических исследований свидетельствует о необходимости подтверждения влияния кунжута, корицы, имбиря, куркумы, капусты, цитрусовых и репчатого лука (табл. 1) на больных РПЖ в целях возможных рекомендаций

Таблица 1. Влияние пищевых продуктов на развитие рака предстательной железы (РПЖ)

Table 1. Effect of foods on prostate cancer (PCa) development

Пищевой продукт Food	Активный компонент Active component	Механизм действия Mechanism of action	Клинические (экспериментальные) исследования Clinical (experimental) studies
Зеленый чай Green tea	Эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГГ) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)	Антагонист андрогеновых рецепторов Androgen receptor antagonist	Снижение риска РПЖ [7] (клетки DU145 [22], PC3 [2], LNCaP [20]) Decrease of PCa risk [7] (DU145 [22], PC3 [2], LNCaP [20] cells)
	Галловая кислота Gallic acid	Активация Chk1, Chk2, ингибирование <i>Cdc25C</i> и <i>Cdc2</i> , генерация активных форм кислорода Chk1, Chk2 activation, <i>Cdc25C</i> and <i>Cdc2</i> inhibition, active oxygen species generation	
Соя и соевые продукты Soy and soy products	Генистеин Genistein	Модуляция ERβ, генерация активных форм кислорода, ингибирование VEGF, STAT3, Akt, ERK и p38, активация p53, каспазы 3/7, <i>GSTP1</i> , <i>EPHB2</i> Erβ modulation, active oxygen species generation, VEGF, STAT3, Akt, ERK and p38 inhibition, p53, caspase 3/7, <i>GSTP1</i> , <i>EPHB2</i> activation	Снижение риска РПЖ [5, 6] (клетки PC3, DU145, LNCaP [9], DU145 [24]) Decrease of PCa risk [5, 6] (PC3, DU145, LNCaP [9], DU145 [24] cells)
Кунжут Sesame	Сезамин Sesamin	Антагонист TRPM8 TRPM8 antagonist	(клетки HEK293/TRPM8 [27]) (HEK293/TRPM8 cells [27])
Рыба Fish	Витамин D Vitamin D	Антагонист андрогеновых рецепторов, стимулятор онкосупрессоров <i>CDKN1A</i> , <i>CDH1</i> , <i>C-MYC</i> , <i>LRP6</i> , <i>FoxM1</i> , <i>DKK4</i> Androgen receptor antagonist, stimulates tumor suppressors <i>CDKN1A</i> , <i>CDH1</i> , <i>C-MYC</i> , <i>LRP6</i> , <i>FoxM1</i> , <i>DKK4</i>	Снижение риска РПЖ [25] Decrease of PCa risk [25]
Корица Cinnamon	Эвгенол, коричный альдегид и коричная кислота Eugenol, cinnamaldehyde and cinnamic acid	Ингибирование <i>FoxM1</i> и протеасомной активности, активация IκBα и p27 <i>FoxM1</i> and proteasome activity inhibition, IκBα and p27 activation	(клетки LNCaP, PC3 [28]) (LNCaP, PC3 cells [28])

Окончание табл. 1
End of table 1

Пищевой продукт Food	Активный компонент Active component	Механизм действия Mechanism of action	Клинические (экспериментальные) исследования Clinical (experimental) studies
Имбирь Ginger	6-шогаол (6-S) 6-shogaol (6-S)	Активация <i>PTEN</i> , ингибирование Ras/Raf/MAPK, CXCL12/CXCR4, PI3K/Akt/mTOR <i>PTEN</i> activation, Ras/Raf/MAPK, CXCL12/CXCR4, PI3K/Akt/mTOR inhibition	(клетки PC3, DU145 [3, 29]) (PC3, DU145 cells [3, 29])
	Зерумбон Zerumbone	Связывание с тубулином, нарушение функции митохондрий Tubulin binding, disruption of mitochondria function	
Куркума Curcuma	Куркумин Curcumin	Ингибирование путей Wnt/ β -катенина и PI3K/Akt/mTOR, экспрессии андрогеновых рецепторов, Bcl-2, циклина D1, NF- κ B, AP-1 Inhibition of Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt/mTOR pathways, expression of androgen receptors, Bcl-2, cyclin D1, NF- κ B, AP-1	(DU145 [45])
Капуста Cabbage	3,3'-дииндолил (DIM) Diindolylmethane (DIM)	Подавление экспрессии <i>BCLXL</i> , <i>Bcl-2</i> , простатического специфического антигена, инактивация NF- κ B и Akt Suppression of <i>BCLXL</i> , <i>Bcl-2</i> , prostate-specific antigen expression, NF- κ B and Akt inactivation	(клетки PC3, DU145, LNCaP [39]) (PC3, DU145, LNCaP cells [39])
	Изотиоцианат Isocyanate	Подавление DNMT1 и HDAC3 DNMT1 and HDAC3 suppression	
Цитрусовые Citruses	Нобилетин Nobiletin	Ингибирование TLR4/TRIF/IRF3 и TLR9/IRF7 TLR4/TRIF/IRF3 and TLR9/IRF7 inhibition	(клетки LNCaP и PC3 [32]) (LNCaP and PC3 cells [32])
Репчатый лук Onion	Кверцетин Quercetin	Ингибирование сигнальных путей андрогеновых рецепторов и PI3K/Akt Inhibition of androgen receptor and PI3K/Akt pathways	(клетки LAPC-4, LNCaP [33]) (LAPC-4, LNCaP cells [33])
Виноград Grapes	Ресвератрол Resveratrol	Ингибирование TGF β и экспрессии E-кадгерина, NF- κ B Inhibition of TGF β and E-cadherin, NF- κ B expression	(клетки DU145, LNCaP [51]) (DU145, LNCaP cells [51])
Гранат Pomegranate	Лютеолин, пуническая и эллаговая кислоты Luteolin, punicic and ellagic acids	Подавление хемотаксиса раковых клеток к SDF1 Suppression of tumor cell chemotaxis to SDF1	(клетки PC3, DU145 [43, 47]) (PC3, DU145 cells [43, 47])

для их питания в комплексном лечении. Однако был проведен ряд экспериментальных исследований, подтвердивших противоопухолевое действие пищевых продуктов и их компонентов. Так, галловая кислота ингибировала рост клеточных линий DU145 РПЖ, проявляя синергетический эффект с доксорубицином [22]. Полифенолы чая в клеточных линиях PC3 и DU145 усиливали апоптоз и экспрессию p-mTOR, потенцируя противоопухолевый эффект доцетаксела [2]. ЭГГ зеленого чая ингибировал ядерную транслокацию андрогеновых рецепторов со стимуляцией онко-супрессорных и подавление онкогенных микроРНК на клетках LNCaP [20]. Лютеолин, пуническая и эллаговая кислоты гранатового сока подавляли хемотаксис

клеток РПЖ (как гормонозависимых, так и гормоно-резистентных) к стромально-клеточному фактору 1 α (SDF1 α). Последний является важным хемокином метастазирования РПЖ в костную ткань [43]. Определено выраженное снижение жизнеспособности клеток РПЖ PC3 под влиянием лютеолина, особенно при совместном введении с гефитинибом [47].

На линиях клеток РПЖ определено деметилирование промоторных областей генов-супрессоров опухолей *GSTP1* (кодирует глутатино-S-трансферазу P1) и *EPHB2* (кодирует эфрин B2) под влиянием изофлавоноидов сои даидзеина и генистеина [9]. Генистеин способствовал подавлению роста клеток DU145 [24] и их апоптозу с ингибированием пролиферации

и инвазии клеток, а также ингибировал онкогенную miR-1260b (подавляет онкосупрессорные гены *Smad4* и *sFRP1*, уровни которых значительно снижены при РПЖ) [48]. Воздействие ресвератрола значительно снижало экспрессию 23 микроРНК (в том числе кластеров онкогенных miR-17-92 и miR-106ab) и повышало уровни 28 онкосупрессорных микроРНК в клетках РПЖ [51].

Куркумин и его аналог EF24 ингибировали сигнальный путь NF-κB за счет подавления miR-21 с последующим снятием эпигенетического сайленсинга гена *PTEN* на линии клеток РПЖ DU145 [45]. Выделенные из имбиря 6-дегидрогингердион, 6-гингерол, 4-, 6- и 10-шогаолы оказывали антипролиферативный эффект посредством подавления экспрессии MRP1 (кодирует белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью) и GSTπ на клетках, устойчивых к доцетакселу [3]. Острый компонент имбиря 6-шогаол (6-S) подавлял миграцию и инвазию клеток PC3 и DU145 дозозависимым способом [29].

Полисахарид GTP зеленого чая ингибировал рост клеток PC3, индуцируя апоптоз и подавляя экспрессию miR-93, миметики которой ускоряли рост ксенотрансплантации опухолей PC3 у мышей [53]. Под влиянием диеты, богатой томатами и ликопином, у мышей, моделированных по РПЖ, определено изменение экспрессии 25 из 61 дифференциально экспрессируемой

микроРНК (по сравнению с мышами без РПЖ). Из них miR-145 и let-7 ассоциированы с регуляцией андрогенов, miR-98 и miR-125 — с регуляцией белка p53, miR-106a, miR-143/145, miR-200b/c и miR-204 — с MAPK-сигнальными путями [58]. Эксперименты на крысах и мышах подтвердили повышенный риск развития РПЖ под влиянием тетрафторэтилена, из которого синтезируют тефлон в промышленных условиях [12].

Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует о значении диетотерапии в уменьшении риска РПЖ в популяции за счет снижения потребления мяса и мясных продуктов, ТЖК, особенно приготовленных с использованием посуды с тефлоновым покрытием. В данном отношении эффективны также вегетарианская и средиземноморская диеты, регулярное потребление сои, зеленого чая и витамина D. Рассмотрены механизмы действия компонентов граната, винограда, репчатого лука, цитрусовых, капусты, куркумы, имбиря, корицы, рыбы, кунжута, сои и зеленого чая на молекулярном и эпигенетическом уровнях. Употребление данных продуктов может быть предложено в комплексе с проводимой терапией РПЖ, а дальнейшее их исследование перспективно для разработки новых препаратов, в том числе для таргетного воздействия на РПЖ.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K. et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors—A systematic review. *Eur Urol* 2023;84(2):191–206. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.021
- Wang Q., He W.Y., Zeng Y.Z. et al. Inhibiting autophagy overcomes docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer cells. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):675–86. DOI: 10.1007/s11255-018-1801-5
- Liu C.M., Kao C.L., Tseng Y.T. et al. Ginger phytochemicals inhibit cell growth and modulate drug resistance factors in docetaxel resistant prostate cancer cell. *Molecules* 2017;22(9):1477. DOI: 10.3390/molecules22091477
- Parra-Soto S., Ahumada D., Petermann-Rocha F. et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med* 2022;20(1):79. DOI: 10.1186/s12916-022-02257-9
- Applegate C.C., Rowles J.L., Ranard K.M. et al. Soy consumption and the risk of prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(1):40. DOI: 10.3390/nu10010040
- Huang Y., Wang W., Jin J. Association between soy products and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Investig Clin Urol* 2024;65(6):540–50. DOI: 10.4111/icu.20240186
- Liu S., Chen J., Wang Y., Xu Y. Effect of dietary antioxidants on the risk of prostate cancer. Systematic review and network meta-analysis. *Nutr Hosp* 2023;40(3):657–67. DOI: 10.20960/nh.04558
- Capurso C., Vendemiale G. The Mediterranean diet reduces the risk and mortality of the prostate cancer: a narrative review. *Front Nutr* 2017;4:38. DOI: 10.3389/fnut.2017.00038
- Vardi A., Bosviel R., Rabiau N. et al. Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. *In Vivo* 2010;24(4):393–400. PMID: 20668305
- Vernieri C., Fucà G., Ligorio F. et al. Fasting-mimicking diet is safe and reshapes metabolism and antitumor immunity in patients with cancer. *Cancer Discov* 2022;12(1):90–107. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0030
- Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Рекомендации по коррекции питания в лечении атеросклероза. Архив внутренней медицины 2025;15(1):5–16. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-5-16
- Mustafin R.N., Galieva E.A. Recommendations for nutritional correction in the treatment of atherosclerosis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2025;15(1): 5–16. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-5-16
- Consonni D., Straif K., Symons J.M. et al. Cancer risk among tetrafluoroethylene synthesis and polymerization workers. *Am J Epidemiol* 2013;178(3):350–8. DOI: 10.1093/aje/kws588
- Chiavarini M., Bertarelli G., Minelli L., Fabiani R. Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9(5):514. DOI: 10.3390/nu9050514
- Nakai Y., Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol* 2013;20(2):150–60. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03101.x
- Sadikovic B., Rodenhiser D.I. Benzopyrene exposure disrupts DNA methylation and growth dynamics in breast cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;216(3):458–68. DOI: 10.1016/j.taap.2006.06.012
- Gamboa-Loira B., López-Carrillo L., Mar-Sánchez Y. et al. Epidemiologic evidence of exposure to polycyclic aromatic

- hydrocarbons and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere* 2022;290:133237. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.133237
17. Nouri-Majd S., Salari-Moghaddam A., Aminianfar A. et al. Association between red and processed meat consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9:801722. DOI: 10.3389/fnut.2022.801722
 18. Michels N., Specht I.O., Heitmann B.L. et al. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2021;79(7):758–76. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa061
 19. McGee E.E., Kim C.H., Wang M. et al. Erythrocyte membrane fatty acids and breast cancer risk by tumor tissue expression of immuno-inflammatory markers and fatty acid synthase: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):78. DOI: 10.1186/s13058-020-01316-4
 20. Siddiqui I.A., Asim M., Hafeez B.B. et al. Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer. *FASEB J* 2011;25(4):1198–207. DOI: 10.1096/fj.10-167924
 21. Zhou X., Zeng L., Chen Y. et al. Metabolism of gallic acid and its distributions in tea (*Camellia sinensis*) plants at the tissue and subcellular levels. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5684. DOI: 10.3390/ijms21165684
 22. Chen H.M., Wu Y.C., Chia Y.C. et al. Gallic acid, a major component of *Toona sinensis* leaf extracts, contains a ROS-mediated anti-cancer activity in human prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2009;286:161–71. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.05.040
 23. Messina M. Impact of soy foods on the development of breast cancer and the prognosis of breast cancer patients. *Forsch Komplementmed* 2016;23(2):75–80. DOI: 10.1159/000444735
 24. Lee Y.J., Lee C., Choi D. et al. Effect of soy isoflavone on prostate cancer cell apoptosis through inhibition of STAT3, ERK, and AKT. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46(11):12512–26. DOI: 10.3390/cimb46110743
 25. Vaselkiv J.B., Shui I.M., Grob S.T. et al. Intratumoral vitamin D signaling and lethal prostate cancer. *Carcinogenesis* 2024;45(10):735–44. DOI: 10.1093/carcin/bgae055
 26. Wu X., Hu W., Lu L. et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment. *Acta Pharm Sinica B* 2019;9:203–19. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.09.002
 27. Sui Y., Li S., Zhao Y. et al. Identification of a natural compound, sesamin, as a novel TRPM8 antagonist with inhibitory effects on prostate adenocarcinoma. *Fitoterapia* 2020;145:104631. DOI: 10.1016/j.fitote.2020.104631
 28. Gopalakrishnan S., Ismail A. Aromatic monophenols from cinnamon bark act as proteasome inhibitors by upregulating ER stress, suppressing FoxM1 expression, and inducing apoptosis in prostate cancer cells. *Phytother Res* 2021;35(10):5781–94. DOI: 10.1002/ptr.7236
 29. Cai P.J., Chen S.Y., Chen Y.F., Yen G.C. 6-Shogaol inhibits the cell motility of prostate cancer cells by suppressing the PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf/MAPK pathways with comparable effects to paclitaxel treatment. *Food Funct.* 2025;16(11):4315–24. DOI: 10.1039/d5fo00798d
 30. Chan M.L., Liang J.W., Hsu L.C. et al. Zerumbone, a ginger sesquiterpene, induces apoptosis and autophagy in human hormone-refractory prostate cancers through tubulin binding and crosstalk between endoplasmic reticulum stress and mitochondrial insult. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015;388(11):1223–36. DOI: 10.1007/s00210-015-1152-z
 31. Abd Wahab N.A., Lajis N.H., Abas F. et al. Mechanism of anti-cancer activity of curcumin on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer. *Nutrients* 2020;12(3):679. DOI: 10.3390/nu12030679
 32. Deveci Ozkan A., Kaleli S., Onen H.I. et al. Anti-inflammatory effects of nobiletin on TLR4/TRIF/IRF3 and TLR9/IRF7 signaling pathways in prostate cancer cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020;42(2):93–100. DOI: 10.1080/08923973.2020.1725040
 33. Wang P., Phan T., Gordon D. et al. Arctigenin in combination with quercetin synergistically enhances the antiproliferative effect in prostate cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2015;59(2):250–61. DOI: 10.1002/mnfr.201400558
 34. Kong D., Heath E., Chen W. et al. Loss of let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM. *PLoS One* 2012;7(3):e33729. DOI: 10.1371/journal.pone.0033729
 35. Le H.T., Schaldach C.M., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. Plant-derived 3,3'-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2003;278(23):21136–45. DOI: 10.1074/jbc.M300588200
 36. Rauf A., Imran M., Butt M.S. et al. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58(9):1428–47. DOI: 10.1080/10408398.2016.1263597
 37. Ji Q., Liu X., Han Z. et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGFβ1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression. *BMC Cancer* 2015;15:97.
 38. Wang Z., Zhang L., Ni Z. et al. Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF-κB signaling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity. *Tumour Biol* 2015;36(12):9499–510.
 39. Bosutti A., Zanconati F., Grassi G. et al. Epigenetic and miRNAs dysregulation in prostate cancer: the role of nutraceuticals. *Anticancer Agents Med Chem* 2016;16(11):1385–402. DOI: 10.2174/1871520616666160425105257
 40. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003;425(6954):191–6. DOI: 10.1038/nature01960
 41. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе. *Онкоурология* 2022;18(1):136–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
 42. Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
 43. Мустафин Р.Н. Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2023;19(4):158–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166
 44. Mustafin R.N. Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):158–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166
 45. Wang L., Ho J., Glackin C., Martins-Green M. Specific pomegranate juice components as potential inhibitors of prostate cancer metastasis. *Transl Oncol* 2012;5(5):344–55. DOI: 10.1593/tlo.12190
 46. Yu C., Gong A.Y., Chen D. et al. Phenethyl isothiocyanate inhibits androgen receptor-regulated transcriptional activity in prostate cancer cells through suppressing PCAF. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(10):1825–33. DOI: 10.1002/mnfr.201200810
 47. Yang C.H., Yue J., Sims M., Pfeffer L.M. The curcumin analog EF24 targets NF-κB and miRNA-21, and has potent anticancer activity *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e71130. DOI: 10.1371/journal.pone.0071130
 48. Zhou S., Zhang S., Shen H. et al. Curcumin inhibits cancer progression through regulating expression of microRNAs. *Tumour Biol* 2017;39(2):1010428317691680. DOI: 10.1177/1010428317691680
 49. Sakurai M.A., Ozaki Y., Okuzaki D. et al. Gefitinib and luteolin cause growth arrest of human prostate cancer PC-3 cells via inhibition of cyclin G-associated kinase and induction of miR-630. *PLoS One* 2014;9(6):e100124. DOI: 10.1371/journal.pone.0100124
 50. Hirata H., Hinoda Y., Shahryari V. et al. Genistein downregulates onco-miR-1260b and upregulates sFRP1 and Smad4 via demethylation and histone modification in prostate cancer cells. *Br J Cancer* 2014;110(6):1645–54. DOI: 10.1038/bjc.2014.48

49. Chiyomaru T., Yamamura S., Zaman M.S. et al. Genistein suppresses prostate cancer growth through inhibition of oncogenic microRNA-151. *PLoS One* 2012;7(8):e43812. DOI: 10.1371/journal.pone.0043812
50. Chen Y., Zaman M.S., Deng G. et al. MicroRNAs 221/222 and genistein-mediated regulation of ARHI tumor suppressor gene in prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(1):76–86. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0167
51. Dhar S., Hicks C., Levenson A.S. Resveratrol and prostate cancer: promising role for microRNAs. *Mol Nutr Food Res* 2011;55(8):1219–29. DOI: 10.1002/mnfr.201100141
52. Fu J., Shrivastava A., Shrivastava S.K. et al. Triacetyl resveratrol upregulates miRNA-200 and suppresses the Shh pathway in pancreatic cancer: a potential therapeutic agent. *Int J Oncol* 2019;54(4):1306–16. DOI: 10.3892/ijo.2019.4700
53. Yang K., Gao Z.Y., Li T.Q. et al. Anti-tumor activity and the mechanism of a green tea (*Camellia sinensis*) polysaccharide on prostate cancer. *Int J Biol Macromol* 2019;122:95–103. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.101
54. Zhu M., Wu J., Ma X. et al. Butyl benzyl phthalate promotes prostate cancer cell proliferation through miR-34a downregulation. *Toxicol In Vitro* 2019;54:82–8. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.09.007
55. Stott-Miller M., Neuhaus M.L., Stanford J.L. Consumption of deep-fried foods and risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(9):960–9. DOI: 10.1002/pros.22643
56. Bruk M.A., Spirin A.V., Khatipov S.A., Kozlova N.V. Radiation-enhanced thermal depolymerization of polytertrafluoroethylene. *High Energy Chemistry* 2004;38(4):239–45.
57. Troeschel A.N., Teras L.R., Hodge J.M. et al. A case-cohort study of per- and polyfluoroalkyl substance concentrations and incident prostate cancer in the cancer prevention Study-II LifeLink cohort study. *Environ Res* 2024;259:119560. DOI: 10.1016/j.envres.2024.119560
58. Wan L., Thomas-Ahner J.M., Pearl D.K. et al. Orchestration of miRNA patterns by testosterone and dietary tomato carotenoids during early prostate carcinogenesis in TRAMP mice. *J Nutr* 2023;153(7):1877–88. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.05.015

ORCID автора / ORCID of author

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Trends and hotspots in genetic and therapeutic research on kidney renal clear cell carcinoma: a comprehensive bibliometric study

Danang Prasetyaning Amukti¹, Nurul Kusumawardani¹, Daru Estiningsih¹, Emelda¹, Moch Saiful Bachri²,
Ria Indah Pratami²

¹Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Alma Ata University; Yogyakarta, Indonesia;

²Faculty of Pharmacy, Ahmad Dahlan University; Yogyakarta, Indonesia

Contacts: Danang Prasetyaning Amukti danangpa@almaata.ac.id

Introduction. Kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) is the most common subtype of kidney cancer, making up about 70–80 % of all cases. This cancer displays high molecular heterogeneity and responds poorly to standard therapies. Over the past decade, research on KIRC has shifted significantly toward genetically based treatments and precision medicine.

Aim. To analyze global trends in KIRC genetics and treatment research through a bibliometric review of the Scopus database from 2009 to 2025.

Materials and methods. The method involved collecting documents with the keyword “Kidney Renal Clear Cell Carcinoma” in English. The data were analyzed using VOSviewer software for keyword network visualization and Bibliometrix (R Studio) for descriptive analysis, including publication growth, international collaborations, affiliations, and citations. Analysis was also conducted on thematic clustering and the identification of the most influential authors and institutions.

Results. There were 870 publications across 285 sources, with an annual growth rate of 28.31 %. International collaborations made up only 9.66 %, highlighting the dominance of domestic partnerships. The most active author was Wang Y, with 58 publications and 773 citations. Three main thematic groups were identified: gene-based prognostic models, pan-cancer approaches, and molecular mechanisms of tumors. Topics like immunotherapy, multi-omics, and artificial intelligence experienced notable increases in citations.

Conclusion. KIRC global research advanced quickly toward integrating genetically based precision therapies. This study provided a strategic foundation for research planning, funding, and international collaboration in molecular oncology.

Keywords: kidney renal clear cell carcinoma, bibliometric analysis, precision oncology, genetic biomarkers, multi-omics integration

For citation: Amukti D.P., Kusumawardani N., Estiningsih D. et al. Trends and hotspots in genetic and therapeutic research on kidney renal clear cell carcinoma: a comprehensive bibliometric study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):137–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-137-148>

Тренды и популярные направления в генетических и терапевтических исследованиях светлоклеточного почечно-клеточного рака: детальное библиометрическое исследование

Danang Prasetyaning Amukti¹, Nurul Kusumawardani¹, Daru Estiningsih¹, Emelda¹, Moch Saiful Bachri², Ria Indah Pratami²

¹Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Alma Ata University; Джокьякарта, Индонезия;

²Faculty of Pharmacy, Ahmad Dahlan University; Джокьякарта, Индонезия

Контакты: Danang Prasetyaning Amukti danangpa@almaata.ac.id

Введение. Светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР) является наиболее распространенным типом рака почки и составляет 70–80 % всех случаев. Данное новообразование характеризуется высокой молекулярной гетерогенностью и плохо отвечает на стандартные методы терапии. За последнее десятилетие исследования скПКР существенно сместились в сторону генетически обоснованных методов лечения и персонализированной медицины.

Цель исследования – провести анализ глобальных тенденций в исследованиях генетики и лечения скПКР с помощью библиометрического обзора базы данных Scopus за период с 2009 по 2025 г.

Материалы и методы. Был проведен поиск публикаций по ключевой фразе “Kidney Renal Clear Cell Carcinoma” на английском языке. Данные анализировали с использованием программного обеспечения VOSviewer для визуализации сетей ключевых слов и Bibliometrix (R Studio) для описательного анализа, включая рост числа публикаций, международное сотрудничество, аффилиации и цитируемость. Также были проведены анализ тематической кластеризации и идентификация наиболее влиятельных авторов и учреждений.

Результаты. Было найдено 870 публикаций в 285 источниках, при этом каждый год количество публикаций увеличивалось в среднем на 28,31 %. Международные коллаборации составили лишь 9,66 %, что подчеркивает преобладание сотрудничества внутри стран. Наиболее активным автором был Y. Wang, имеющий 58 публикаций и 773 цитирования. Были выделены 3 основные тематические группы: прогностические модели на основе генов, панраковые подходы и молекулярные механизмы развития опухолей. Такие темы, как иммунотерапия, мультиомика и искусственный интеллект, продемонстрировали заметный рост цитируемости.

Заключение. Глобальные исследования скПКР быстро движутся в направлении интеграции генетически обоснованных персонализированных терапевтических подходов. Данная работа обеспечивает стратегическую основу для планирования исследований, финансирования и международного сотрудничества в области молекулярной онкологии.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, библиометрический анализ, прецизионная онкология, генетические биомаркеры, интеграция мультиомики

Для цитирования: Amukti D.P., Kusumawardani N., Estiningsih D. и др. Тренды и популярные направления в генетических и терапевтических исследованиях светлоклеточного почечно-клеточного рака: детальное библиометрическое исследование. Онкоурология 2026;22(1):137–48. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-137-148>

Introduction

Kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) is the most common histological subtype of renal cell carcinoma, making up about 70–80 % of all kidney cancers worldwide [1, 2]. Characterized by significant molecular heterogeneity, high metastatic potential, and limited response to conventional chemotherapy, KIRC presents substantial therapeutic challenges, especially in advanced stages [3, 4]. The rising worldwide cases of KIRC, caused by aging populations, lifestyle choices, and better diagnostic tools, highlight the need for prompt and accurate clinical treatment [5]. In recent years, we have witnessed a paradigm shift from uniform treatment approaches to molecularly guided therapies tailored to the patient’s genetic and transcriptomic landscape. As such, the integration of precision medicine in KIRC management has become central to improving patient outcomes and reducing mortality [6]. Genetic and molecular research has played a pivotal role in advancing the understanding of KIRC pathogenesis [7]. The availability of large-scale omics datasets, such as those provided by The Cancer Genome Atlas (TCGA), has enabled researchers to identify key genetic mutations (VHL, PBRM1, SETD2) and dysregulated pathways (hypoxia signaling, chromatin remodeling) involved in KIRC progression [8]. These discoveries have facilitated the development of targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors, revolutionizing treatment strategies in the last decade [9]. Concurrently, predictive models based on gene signatures and machine learning algorithms have emerged as risk-stratification and prognostic evaluation tools in clinical settings. Nevertheless, despite these advances, there remains a wide gap between

genomic discoveries and their clinical translation, necessitating further investigation into the global research landscape and collaborative efforts [10, 11].

In recent years, the concept of integrating multi-omics data, combining genomics, transcriptomics, epigenomics, and proteomics, has gained momentum in KIRC research. This approach allows for a more comprehensive understanding of tumor biology and aids in uncovering new therapeutic targets and biomarkers. Additionally, pan-cancer analyses and cross-cohort comparisons have identified shared and unique molecular features between KIRC and other cancer types, indicating potential for drug repurposing or the development of broader targeted therapies [15]. Therefore, the integration of bioinformatics, computational biology, and clinical oncology has become a key feature of modern KIRC research. Monitoring how these areas develop in scientific literature is essential to identify knowledge gaps, guide future research directions, and improve translational outcomes in both academic and clinical environments [16, 17]. Despite these advances, there is still a wide gap between genomic discoveries and their clinical implementation, and further studies into the global research map and collaboration are warranted. Such a gap is especially large in nations like Indonesia, where access to advanced molecular diagnosis and tailored therapy is still restricted.

Bibliometric analysis has become a strong quantitative method to map scientific output, evaluate publication trends, identify key authors and institutions, and spot emerging research frontiers in specific areas of domains [18, 19]. When used in cancer research, bibliometrics helps visualize knowledge networks and identify clusters of related

themes, enabling researchers and policymakers to track scientific progress and allocate funding effectively. As one of the most extensive and popular abstract and citation databases, Scopus offers a reliable resource for bibliometric assessments in biomedical sciences. Using tools like VOSviewer and Bibliometrix, scholars can analyze citation trends, the evolution of keywords, and international collaborations over time. However, bibliometric studies specifically focused on KIRC are still limited, particularly those that address genetic research and treatment innovations from a global standpoint [20].

This study aims to address this gap by performing a comprehensive bibliometric analysis of global research on genetics and treatment of KIRC published between 2009 and 2025, using data extracted from the Scopus database [21]. Specifically, we aim to identify key research themes and keyword clusters, assess the development of focus areas such as gene-based prognostic models, molecular mechanisms, and therapeutic advancements, and map the geographic and institutional distribution of influential research outputs. This study offers a comprehensive view of the global knowledge structure in KIRC research through co-authorship, co-citation, and keyword co-occurrence analyses. The insights gained are expected to aid strategic decision-making in oncology research planning, promote interdisciplinary collaboration, and outline the trajectory of precision oncology related to kidney cancer.

Materials and methods

This study used a quantitative bibliometric method to examine global trends in genetics and treatment of KIRC from 2009 to 2025. Data were gathered from the Scopus database using the keyword “Kidney Renal Clear Cell Carcinoma”, with the requirement that documents be written in English [22]. The analysis was performed using VOSviewer for keyword network visualization and thematic clustering, and Bibliometrix through R Studio for descriptive analysis, including publication growth, average citations per document, and bibliometric metrics such as h-index and g-index [23, 24]. This study identified the most influential authors, primary publication sources, and leading institutional affiliations (author local impact). Additionally, geographic distribution mapping was conducted by analyzing the countries of origin of the corresponding authors, scientific output by country, and nations with the most citations. To conclude the analysis, the most cited documents were also identified to highlight the most influential works in this field [25].

Results

Bibliometric analysis retrieved 870 documents related to genetics and treatment of KIRC from 2009 to 2025, dispersed across 285 sources (journals, books, and others). The annual publication growth rate reached 28.31 %,

indicating a significant increase in scientific interest in this field. The average age of the documents was 3.15 years, with an average of 11.64 citations per document, reflecting their relevance and influence within the scientific community. The total number of keywords automatically identified (Keywords Plus) was 5,965, while the keywords provided by the authors (Author's Keywords) totaled 1,534, highlighting the variety of discussed topics. A total of 2,623 authors contributed to publishing these documents, with only seven authors publishing single-authored works. The average number of authors per document was 6.96, demonstrating the prevalence of collaboration in KIRC research. International collaboration was recorded at 9.66 %, suggesting most publications resulted from national or institutional partnerships. The most common document type was research articles (808 documents), followed by conference papers (19), reviews (13), letters to the editor (14), errata (4), with book chapters, editorials, conference reviews, and retracted papers each consisting of one document. These findings indicate that the scientific literature on KIRC is mainly composed of original research articles, with limited contributions from other publication types.

According to Table 1, the predominance of research articles (808 documents) over other publication types, such as conference papers and reviews, shows that original research is the main focus in KIRC studies. This trend highlights the importance of generating new data and findings to advance understanding and treatment of KIRC. With 2,623 authors involved and only seven producing single-authored works, it is clear that KIRC research is highly collaborative. This collaboration improves research quality by bringing together diverse expertise, which is vital for addressing complex diseases like KIRC.

Keyword co-occurrence analysis

The keyword co-occurrence network visualization created with VOSviewer (Fig. 1) revealed three major clusters in the literature on KIRC genetics and treatment from 2009 to 2025. Hundreds of terms formed complex, interconnected thematic relationships based on co-occurrence frequency. The Red Cluster focused on prognostic models and algorithmic approaches, with keywords such as signature, risk score, and survival. This cluster reflected the research trend of using machine learning to develop gene-based prediction models. The Green Cluster represented pan-cancer approaches, including terms like pan-cancer, mutation, and TCGA, indicating a growing interest in comparing KIRC with other cancers to find common biomarkers. The Blue Cluster pertains to molecular mechanisms, featuring keywords such as invasion, migration, and miRNA. Key terms located at the network's center showed that all clusters revolve around KIRC. The research combines bioinformatics, predictive modeling, and cross-cancer analysis, forming the foundation of KIRC studies.

Table 1. Summary of key bibliometric information related to kidney renal clear cell carcinoma genetics and therapeutics research (2009–2025)

Таблица 1. Краткий обзор ключевой библиометрической информации, касающейся генетических исследований и методов лечения светлоклеточного почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

Description	Results
Main information about data	
Timespan	2009–2025
Sources (journals, books, etc.)	285
Documents	870
Annual growth rate, %	28.31
Document average, age	3.15
Average citations per doc	11.64
References	0
Document contents	
Keywords Plus (ID)	5965
Author's Keywords (DE)	1534
Authors	
Authors	2623
Authors of single-authored docs	7
Authors Collaboration	
Single-authored docs	9
Co-Authors per Doc	6.96
International co-authorships, %	9.655
Document types	
Articles	808
Article article	8
Book chapter	1
Conference paper	19
Conference review	1
Editorial	1
Error	4
Letter	14
Retracted	1
Review	13

Based on Fig. 1, KIRC research trends did not only rely on transcriptomic data, but also increasingly used multi-omics approaches. Recent research emphasized multi-omics integration and experimental validation, as demonstrated in studies identifying novel immunotherapy targets like *BRD9*.

Annual scientific production

Annual scientific output in KIRC genetics and medicine showed a significant increasing trend (Fig. 2). At the beginning of the decade (2009–2014), the number of publications was relatively low and stable, averaging fewer than 10 articles per year. However, starting in 2016, there was a gradual rise, followed by a sharp spike between 2019 and peaking in 2021 with over 200 articles published. This dramatic increase reflects global scientific interest in molecular approaches and precision therapies for treating KIRC. After 2021, there was a gradual decline in publication numbers, although they remained higher than at the start of the decade. This decline likely indicates a shift in research focus toward more specific or multidisciplinary topics, or could be influenced by external factors such as changes in research funding and the post-pandemic impact on global scientific productivity [26].

Most relevant authors

Bibliometric analysis of the most productive authors in genetics and medicine research on KIRC shows the dominance of several key figures who contribute significantly to the global literature (Fig. 3). The authors with the highest number of publications are Y. Wang, who has published 58 works from 2009 to 2025, followed by X. Wang with 49 documents, and Y. Liu with 43. The prevalence of common surnames like Wang, Li, and Liu reflects the substantial contribution of researchers from China to this field, aligning with the trend of East Asian predominance in molecular oncology publications over the last decade. Identifying influential authors helps highlight productivity and is vital for fostering potential scientific collaborations, meta-analyses, and mapping intellectual influence within KIRC research community [27, 28].

Most relevant affiliations

Analysis of the most productive institutions in publications related to genetics and medicine, KIRC, shows that the largest contribution comes from academic institutions in China (Fig. 4). Central South University ranked highest with 82 articles, followed by Huazhong University of Science and Technology with 63 articles. The dominance of Chinese institutions reflects the country's central role in genome-based cancer research, along with increasing national investment in precision medicine and bioinformatics. The data can also be used as a basis for mapping international collaborations and identifying centers of excellence in global KIRC research [29, 30].

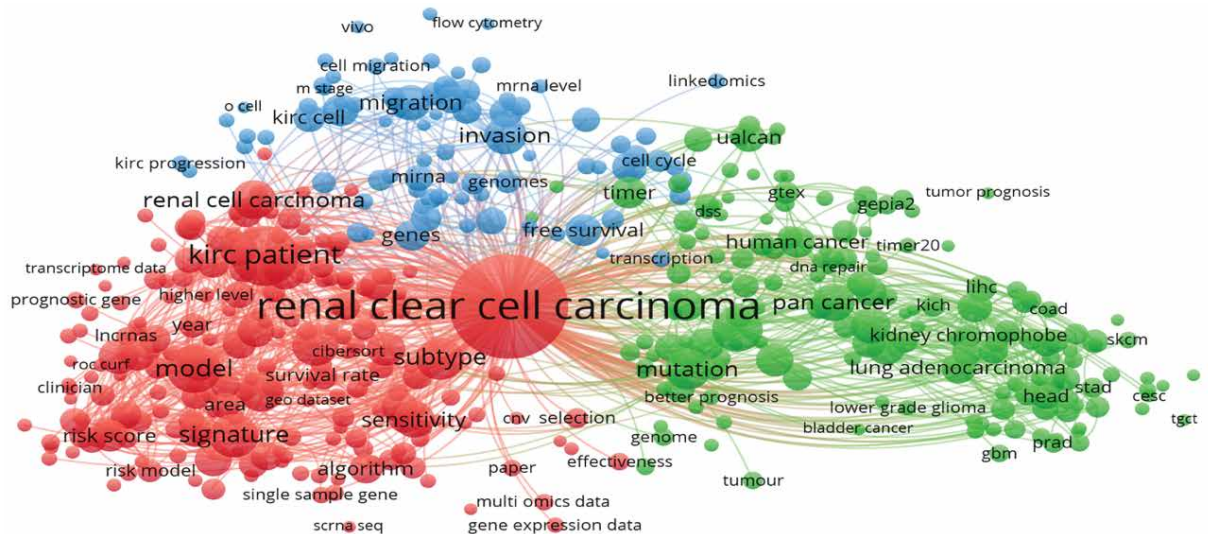


Fig. 1. Keyword co-occurrence map in kidney renal clear cell carcinoma literature (2009–2025) based on VOSviewer

Рис. 1. Карта совместной встречаемости ключевых слов в литературе по светлоклеточному почечно-клеточному раку (2009–2025 гг.) на основе VOSviewer

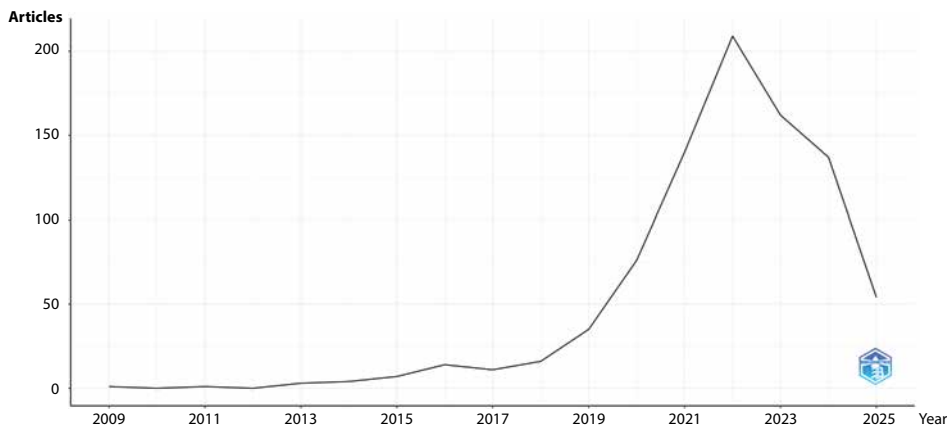


Fig. 2. Annual scientific production trends in kidney renal clear cell carcinoma research (2009–2025)

Рис. 2. Ежегодные тенденции научной деятельности в области исследований светлоклеточного почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

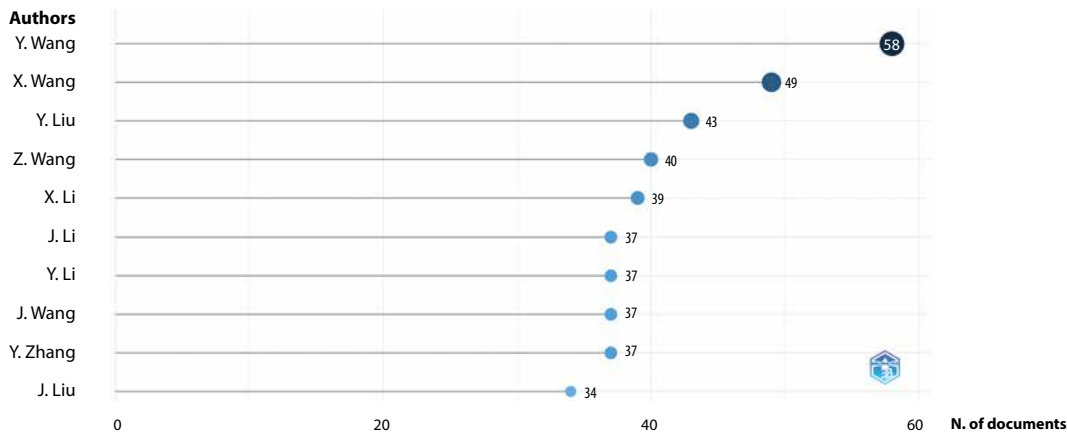


Fig. 3. Most relevant authors based on number of publications in kidney renal clear cell carcinoma research (2009–2025)

Рис. 3. Наиболее значимые авторы по количеству публикаций в области исследований светлоклеточного почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

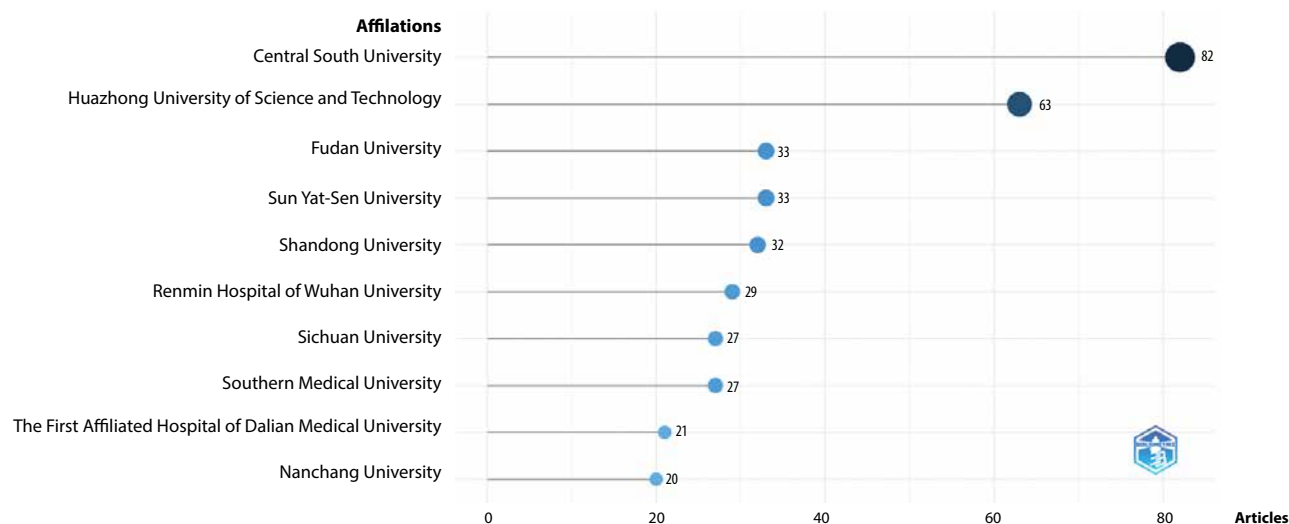


Fig. 4. Institutions with the most publications in kidney renal clear cell carcinoma research (2009–2025)

Рис. 4. Учреждения с наибольшим количеством публикаций по исследованиям светлоклеточного почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

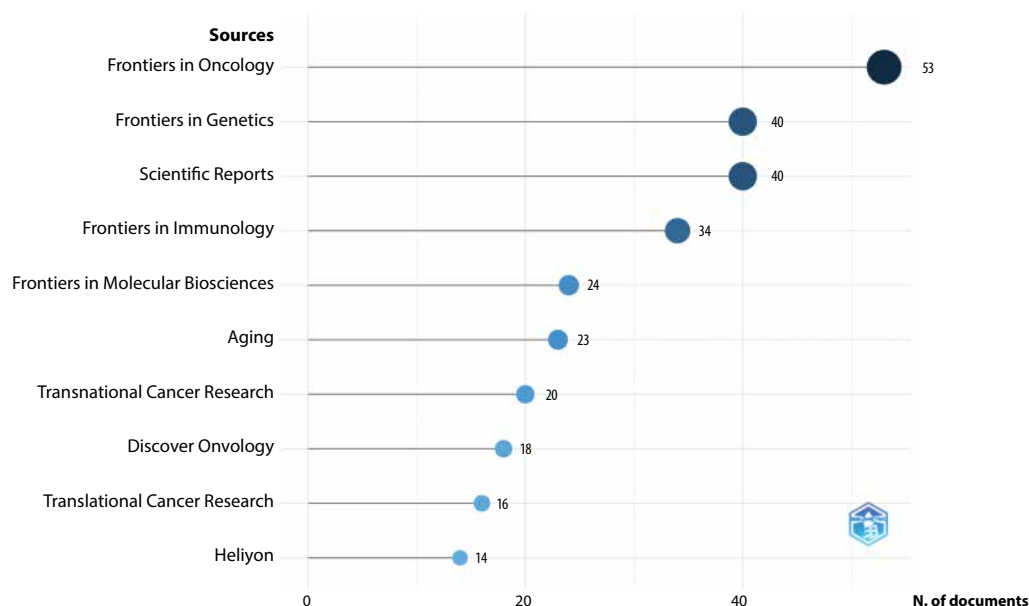


Fig. 5. Most relevant journals or publication sources in kidney renal clear cell carcinoma research (2009–2025)

Рис. 5. Наиболее актуальные журналы или источники публикаций по исследованию светлоклеточного почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

Most relevant sources

In a bibliometric analysis of the most productive publication sources in genetics and medicine studies, KIRC found that multidisciplinary and molecular-based journals play a significant role in disseminating scientific literature (Fig. 5). The leading journal is Frontiers in Oncology, which has 53 articles, making it the top outlet for KIRC publications. It is followed by Frontiers in Genetics and Scientific Reports,

each with 40 articles, reflecting a trend toward publishing in open-access journals focused on genetics and basic cancer science. The prominence of the Frontiers series and open access indicates that the publication trend in KIRC is shifting toward open data access, interdisciplinarity, and systemic approaches in cancer research. This also offers increased opportunities for global dissemination and cross-country collaboration [31].

Table 2. Local impact index of kidney renal clear cell carcinoma research related authors (2009–2025)

Таблица 2. Локальный индекс влияния исследований почечно-клеточного рака, проведенных соответствующими авторами (2009–2025 гг.)

Author	h_index	g_index	m_index	TC (total citations)	NP (number of publications)	PY_start (initial year of KIRC-related publications)
Y. Wang	15	25	1.5	773	58	2016
X. Wang	14	23	1.75	605	49	2018
J. Zhang	12	20	1.5	456	33	2018
H. Li	11	19	1	393	22	2015
J. Liu	11	20	1,375	448	34	2018
S. Chen	10	12	1.25	149	17	2018
J. Li	10	17	1.11	335	37	2017
X. Li	10	17	1	345	39	2016
Y. Li	10	18	1	387	37	2016
Z. Li	10	16	1.43	286	26	2019

Author local impact

The evaluation of the local impact of authors was conducted by measuring several key bibliometric metrics, namely h-index, g-index, m-index, total citations (TC), number of publications (NP), and the initial year of KIRC-related publications (PY_start). The analysis results show that some authors are productive and have high influence based on the number of citations and bibliometric indices (Table 2). The author with the highest impact is Y. Wang, who has an h-index of 15, a g-index of 25, and a total of 773 citations from 58 publications since 2016. Followed by X. Wang with an h-index of 14, but recorded the highest m-index (1.75), indicating high consistency in impactful publications since the beginning of his contribution in 2018.

Authors such as J. Zhang, J. Liu, and H. Li also show a strong combination of publication quantity and citation impact. Although some authors have the same h-index value (J. Li, X. Li, and Y. Li each have an h-index of 10), differences in m-index and total citations indicate variations in the consistency and quality of their academic influence [29, 30].

Geographical distribution of corresponding authors

The geographic distribution of corresponding authors offers important insights into the global research hub for KIRC genetics and therapy. Based on the visualization in Fig. 6, China leads as the country of origin for corresponding authors, with over 600 publications. This highlights China's

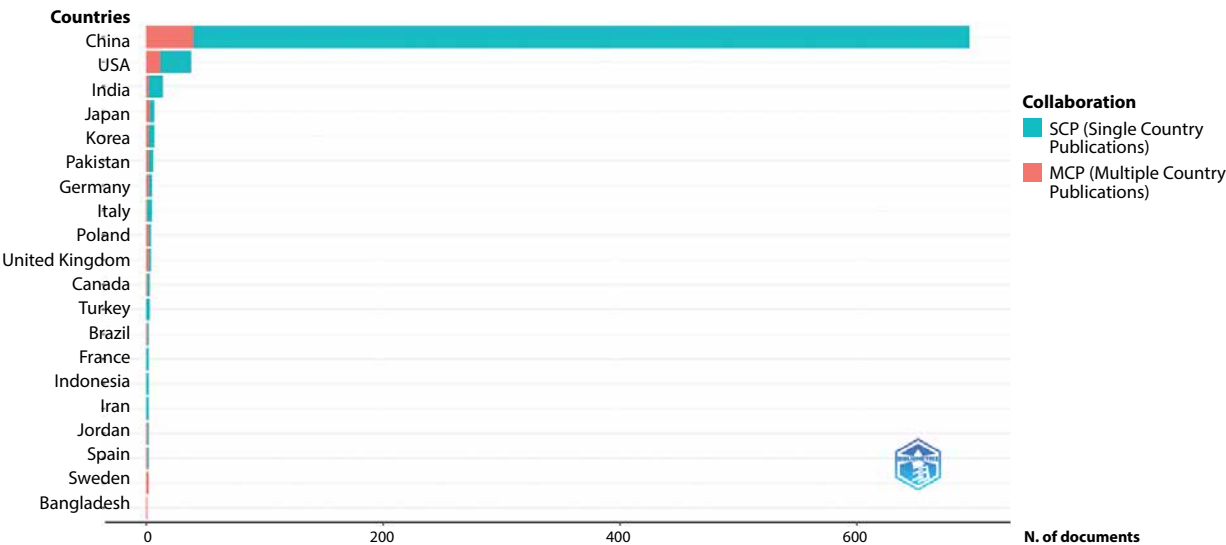


Fig. 6. Distribution of country of origin of corresponding authors in kidney renal clear cell carcinoma publications (2009–2025)

Рис. 6. Распределение стран происхождения авторов-корреспондентов в публикациях, посвященных светлоклеточному почечно-клеточному раку (2009–2025 гг.)

prominent role in the global KIRC research landscape, both in collaborative and independent studies. Other high-ranking countries, though with fewer publications, include the United States (USA), India, Japan, South Korea, and Pakistan. Several European countries, such as Germany, Italy, Poland, and the United Kingdom, also contribute, but on a smaller scale. The graph distinguishes between Single Country Publications (SCP) and Multiple Country Publications (MCP), especially in collaborations. China not only produces the most publications overall but also has a high proportion of international collaborations (MCP), marked in pink on the graph. This shows an openness to cross-country collaborations, though domestic contributions (SCP) still dominate. The prominence of Asia, especially China, aligns with previous findings that highlight significant contributions from institutions and authors in the region. These data offer strategic insights into the geographic concentration of KIRC research and the potential for expanding global scientific collaboration [32].

Distribution of scientific production by country (country scientific production)

The distribution of publications by country shows that China is the main contributor to KIRC genetics and therapeutics research, with 2,265 papers, far surpassing other countries. The United States ranks second with 231 publications, followed by Pakistan (34), India (33), and South Korea (30). Other countries such as Canada, Japan, Germany, the United Kingdom, and Italy also contribute, albeit in relatively small numbers. The global distribution map (Fig. 7) illustrates China's dominance through intense coloring, visually indicating the highest publication volume. This phenomenon emphasizes East Asia's central role in leading the KIRC research trend.

In addition, contributions from developing countries such as Pakistan and India indicate increasing participation in global cancer research [33].

Most cited countries

Analysis of the countries with the highest number of citations in KIRC publications offers insights into each country's global scientific impact, not only in the volume of publications but also in their quality and influence within the academic community. As shown in Fig. 8, China again leads with 6,403 citations, establishing it as the country with the greatest academic influence in this field. Hungary and the United States follow in second and third place, with 710 and 711 citations respectively, reflecting a notable contribution from highly cited articles, despite having a lower publication volume than China. Other countries that demonstrate significant citation impact include India, South Korea, Canada, Turkey, Spain, Poland, and Japan. Although these countries have relatively few publications, their high citation counts suggest their research is of high quality and relevance in the international scientific arena. This pattern indicates that high productivity (quantity) does not necessarily mean high citation rates (quality or impact), emphasizing the importance of considering both factors when assessing a country's scientific influence contribution [34].

Most cited documents

Analysis of the most cited documents provided valuable insights into articles that significantly influenced the development of KIRC genetics and medicine. Table 3 summarizes the top 10 most cited publications from 2009 to 2025, including data on total citations, average citations per year (TC per Year), and normalized citations

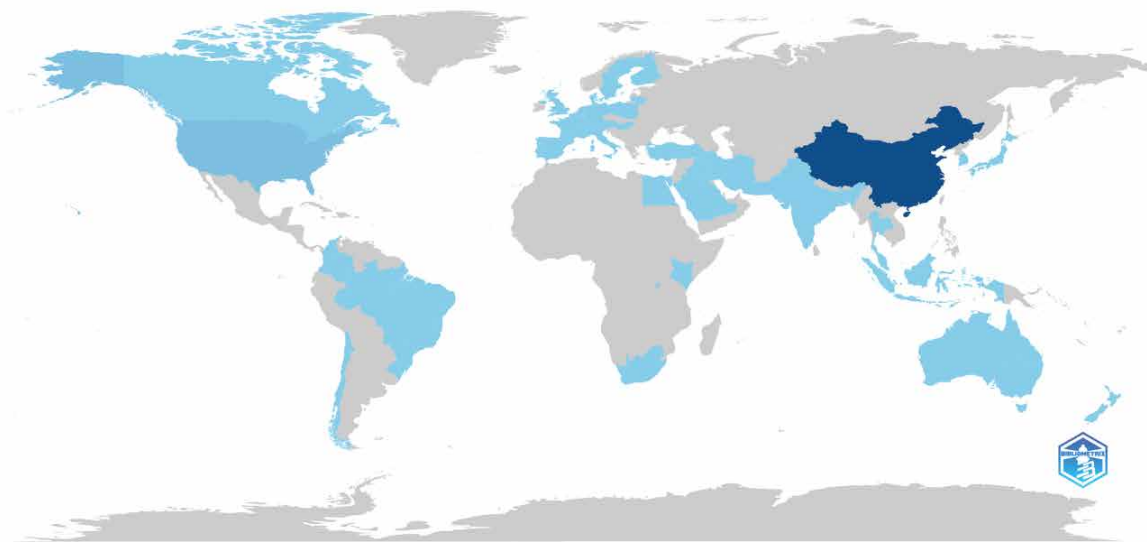


Fig. 7. Map of scientific production by country in kidney renal clear cell carcinoma research (2009–2025)

Рис. 7. Карта научной продукции по странам в области исследований светлоклеточного почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

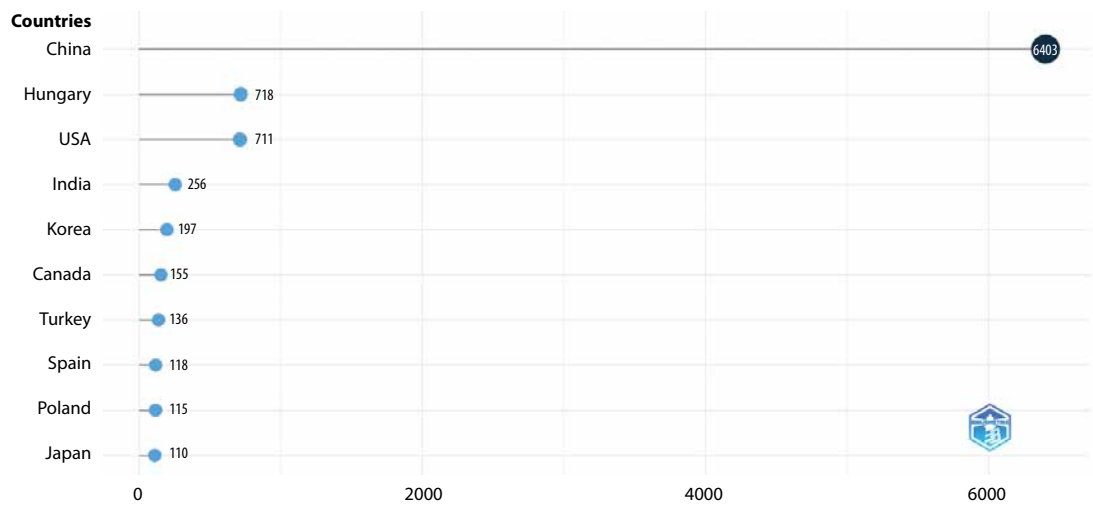


Fig. 8. Countries with the highest number of citations in the kidney renal clear cell carcinoma literature (2009–2025)
Рис. 8. Страны с наибольшим количеством цитирований в литературе по светлоклеточному почечно-клеточному раку (2009–2025 гг.)

(Normalized TC). The study by Nagy (2021), published in Scientific Reports, ranked first with 718 citations and an average of 143.6 citations per year, indicating a remarkable impact in the scientific community. Other articles with significantly impact include Chang S (2019) and Zhang Y (2022), with 168 and 122 citations respectively, and high Normalized TC values, indicating strong thematic relevance and research quality. Several articles stand out for being published in highly reputable journals such as Nature, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, and Bioinformatics,

showing that KIRC research findings have expanded into broader scientific fields like immunotherapy, bioinformatics, and artificial intelligence [35, 36].

Discussion

The findings of this study showed a significant rise in the number of publications related to the genetics and treatment of KIRC from 2009 to 2025, with an annual growth rate exceeding 28 %. This suggests that KIRC has become a major focus in global kidney cancer research, with

Table 3. List of the 10 most cited documents in kidney renal clear cell carcinoma research (2009–2025)

Таблица 3. Список 10 наиболее цитируемых исследований почечно-клеточного рака (2009–2025 гг.)

Paper	DOI	TC (total citations)	TC per year (average citations per year)	Normalized TC
Á. Nagy, 2021, Sci Rep	10.1038/s41598-021-84787-5	718	143.6	39.42
S. Chang, 2019, Exp Mol Med	10.1038/s12276-019-0230-6	168	24	4.84
Y. Zhang, 2022, J Immunother Cancer	10.1136/jitc-2021-004210	122	30.5	11.5
F. Martínez-Jiménez, 2023, Nature	10.1038/s41586-023-06054-z	108	36	22.12
L. Peng, 2019, Cancer Med	10.1002/cam4.2583	108	15.43	3.11
Khalifa Nem, 2020, Ieee Access	10.1109/ACCESS.2020.2970210	100	16.67	4.67
Y. Kong, 2018, Bioinformatics	10.1093/bioinformatics/bty429	100	12.5	3.34
B. Kocak, 2019, Am J Roentgenol	10.2214/AJR.18.20443	98	14	2.82
J.A. Guerrero-Martínez, 2018, Sci Rep	10.1038/s41598-018-20217-3	97	12,125	3.24
S. Kalra, 2020, NPJ Digit Med	10.1038/s41746-020-0238-2	91	15.17	4.25

growing attention to molecular-based therapeutic approaches [37]. This increase also aligns with the development of sequencing technology and access to multi-omics databases like TCGA and GTEx, which enabled detailed exploration of genetic mutations, transcriptomic profiles, and molecular pathways involved in the pathogenesis of KIRC [38, 39]. Bibliometric visualization in this study showed that terms such as “risk score,” “prognostic signature,” and “immune infiltration” have become increasingly common over the past decade. Keyword clustering emphasizes a main theme centered on developing gene-based predictive models and pan-cancer approaches, demonstrating the integration of bioinformatics disciplines with clinical oncology [40]. One of the main trends was applying machine learning to develop predictive models for the prognosis of KIRC patients based on the expression of specific genes [41]. This was supported by the rise of publications that use algorithms like LASSO-Cox, Random Forest, and Support Vector Machine to select genetic features. Conversely, cross-cancer approaches reflect an effort to identify universal or specific biomarkers that can be applied across various neoplastic entities. This indicates a shift in the research paradigm from a single-dimensional approach to a broader molecular mapping [42].

The dominant trend in Chinese research shown in this analysis reflects the country's steady research policy of promoting precision science and publishing in international journals. Central South University and Huazhong University of Science and Technology have become key contributing centers [43]. This geographical dominance is evident from the volume of publications and bibliometric metrics like citation counts and h and g indices, which are relatively high. However, the share of international collaboration remains low, below 10 %. This highlights the need to strengthen global research networks, especially between low-resource countries and established research centers, to improve the generalizability of findings. The bibliometric data indicated that highly cited articles focused on immunotherapy, bioinformatics, and multi-omics integration [44]. This indicated that integrative and innovative approaches are gaining significant attention and are becoming the future direction of KIRC research. Gene expression-based models, microRNA analysis, and single-cell mapping are increasingly becoming the main methods for identifying new therapeutic targets. These findings reinforce precision medicine as a key framework for KIRC therapy development. Therefore, continued research through multidisciplinary collaboration and the use of artificial intelligence to analyze large-scale data will be crucial in supporting the translation of laboratory results into effective and adaptive clinical application practice.

The study showed that international collaborations made up only 9.96 % of publications. Strengthening global research networks, especially between countries with lower research capacities and established centers, could

improve the diversity and influence of findings. This may lead to more comprehensive studies and wider dissemination. The analysis revealed strong interest in immunotherapy, bioinformatics, and multi-omics approaches. Future research should continue exploring these innovative fields, as they are gaining momentum and could lead to breakthroughs in KIRC treatment. Promoting interdisciplinary studies that combine these themes might provide valuable insights. Facilitating open access to research data and findings can promote collaboration and enable researchers to build on each other's work. This could include creating centralized databases for KIRC research that are accessible worldwide, fostering a more collaborative research community. The study also indicated that gene expression-based prognosis models and artificial intelligence are becoming increasingly important. Encouraging collaboration among oncologists, geneticists, bioinformaticians, and data scientists can lead to more robust research results and new therapeutic strategies. As therapies become more genetically targeted, securing additional funding for precision medicine in KIRC research could speed up the development of targeted treatments. This may involve partnerships with government and private organizations to support research focused on personalized therapies. Conducting meta-analyses and systematic reviews can synthesize existing research and identify gaps in the literature, clarifying the current state of KIRC research. This can guide future research questions and direct funding toward underexplored areas. Raising awareness about KIRC and its research among the public and healthcare professionals can improve patient outcomes and increase participation in clinical trials. Educational initiatives can bridge the gap between research discoveries and clinical practice.

Conclusion

This study effectively mapped global trends in genetic research and medicine, focusing on KIRC from 2009 to 2025 based on data from Scopus. The results show a significant increase in publications with an annual growth rate of 28.31 %, mainly contributed by researchers and institutions in China. The most influential authors in this field include Wang Y, who authored 58 publications with a total of 773 citations and an h-index of 15, reflecting a high level of academic influence in the KIRC research community. Keyword analysis identified three major clusters: gene-based predictive models, pan-cancer approaches across different tumor types, and exploration of tumor molecular biological mechanisms. Scientific collaboration remains predominantly national, with an international collaboration rate of only 9.66 %. The majority of documents are original research articles, averaging 6.96 authors per publication, indicating a high level of collaborative effort in KIRC research. Visualization of keyword co-occurrence networks emphasizes current research priorities such as personalized therapy,

immunotherapy, and multi-omics data integration. The most cited articles generally cover topics in bioinformatics, cancer immunology, and precision therapy, pointing to future directions in the field. Overall, the findings provide

a strategic foundation for research planning, funding allocation, and cross-country collaboration to enhance innovation in molecular-based kidney cancer diagnosis and therapy.

Reference / Л и т е р а т у р а

- Ren H., Chen X., Ji M. et al. CRYAB is upregulated and predicts clinical prognosis in kidney renal clear cell carcinoma. *IUBMB Life* 2025;77(1):e2938. DOI: 10.1002/iub.2938
- Zhang J., Zou B., Geng Y. et al. TRIM36 serves as a prognostic indicator linked to immune infiltration in KIRC. *Heliyon* 2025;11(4):e42540. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e42540
- Jia C., Wang T., Cui D. et al. A metagene-based similarity network fusion approach for multi-omics data integration identified novel subtypes in renal cell carcinoma. *Brief Bioinform* 2024;25(6):bbae606. DOI: 10.1093/bib/bbae606
- Kim I.H., Lee H.J. The frontline immunotherapy-based treatment of advanced clear cell renal cell carcinoma: current evidence and clinical perspective. *Biomedicines* 2022;10(2):251. DOI: 10.3390/biomedicines10020251
- Wang J., Chang H., Su M. et al. Identification of HGD and GSTZ1 as biomarkers involved metabolic reprogramming in kidney renal clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4583. DOI: 10.3390/ijms23094583
- Xu K., Li D., Ji K. et al. Disulfidptosis-associated LncRNA signature predicts prognosis and immune response in kidney renal clear cell carcinoma. *Biol Direct* 2024;19(1):71. DOI: 10.1186/s13062-024-00517-7
- Li C., Zhang W., Fang T. et al. Identification of the Prognostic value among suppressor of cytokine signaling family members in kidney renal clear cell carcinoma. *Front Mol Biosci* 2021;8:585000. DOI: 10.3389/fmolb.2021.585000
- Mehdi A., Riazalhosseini Y. Epigenome aberrations: emerging driving factors of the clear cell renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1774. DOI: 10.3390/ijms18081774
- Heyliger S.O., Soliman K.F.A., Saulsbury M.D., Reams R.R. The identification of zinc-finger protein 433 as a possible prognostic biomarker for clear-cell renal cell carcinoma. *Biomolecules* 2021;11(8):1193. DOI: 10.3390/biom11081193
- Zhang Z., Chen H., Yan D. et al. Deep learning identifies a T-cell exhaustion-dependent transcriptional signature for predicting clinical outcomes and response to immune checkpoint blockade. *Oncogenesis* 2023;12(1):37. DOI: 10.1038/s41389-023-00482-2
- Ye Z., Zeng D., Zhou R. et al. Tumor microenvironment evaluation for gastrointestinal cancer in the era of immunotherapy and machine learning. *Front Immunol* 2022;13:819807. DOI: 10.3389/fimmu.2022.819807
- Xia Q.D., Li B., Sun J.X. et al. Integrated bioinformatic analysis and cell line experiments reveal the significant role of the novel immune checkpoint TIGIT in kidney renal clear cell carcinoma. *Front Oncol* 2023;13:1096341. DOI: 10.3389/fonc.2023.1096341
- Chen M., Gao Y., Cao H. et al. Comprehensive analysis reveals dual biological function roles of EpCAM in kidney renal clear cell carcinoma. *Heliyon* 2023;10(1):e23505. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23505
- Chen Z., Chen C., Li L. et al. The spliceosome pathway activity correlates with reduced anti-tumor immunity and immunotherapy response, and unfavorable clinical outcomes in pan-cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 2021;19:5428–42. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.09.029
- Amukti D.P., Irham L.M., Surono S. et al. Atherosclerosis research in the genomic era: global trends from 1983 to 2024. *Bulgarian Cardiology [Internet]* 2024;30(4):40–8. Available at: <https://journal.bgcardio.org/article/143367/>
- Irham L.M., Amukti D.P., Adikusuma W. et al. Applied bioinformatics in drug discovery and drug development: Bioinformatic analysis 1996–2024. Eds.: S. Zubaidah, M.F. Saifuddin, G.S. de Carvalho et al. *BIO Web Conf [Internet]* 2024;148:01003. Available at: <https://www.bio-conferences.org/10.1051/bioconf/202414801003>
- Irham L.M., Amukti D.P., Adikusuma W. et al. Trends in drug repurposing for chronic hepatitis-B infection: bibliometric-based approach 1990–2024. In: *BIO Web of Conferences*. EDP Sciences; 2025.
- Prasetyaning A., Muhammad I., Surono S. et al. International developments in atherosclerosis disease research using precision medicine (1994–2024): a bibliometric analysis. *Scr Med (Brno) [Internet]* 2025;56(2):395–404. Available at: <https://scindeks.ceon.rs/Article.aspx?artid=2490-33292502395A>
- Chen S., Ding Y. A bibliometric analysis on the risk factors of cancer. *Genes, Chromosomes, Cancer* 2025;64(1):e70019. DOI: 10.1002/gcc.70019
- Ge Y., Chao T., Sun J. et al. Frontiers and hotspots evolution in psycho-cardiology: a bibliometric analysis from 2004 to 2022. *Curr Probl Cardiol* 2022;47(12):101361. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101361
- Yeerlan J., He B., Hu X., Zhang L. Global research trends and hotspots for ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in Alzheimer's disease from the past to 2023: a combined bibliometric review. *J Alzheimers Dis Rep* 2024;8(1):129–42. DOI: 10.3233/ADR-230092
- Zheng C., Wen X., Zhang L. et al. Research situation, hot spots, and global trends of melasma therapy: Bibliometric insights and visual analysis from 2000 to 2023. *J Cosmet Dermatol* 2024;23(11):3667–83. DOI: 10.1111/jocd.16438
- Yang M., Gong C., Song K. et al. APPL1 is a prognostic biomarker and correlated with Treg cell infiltration via oxygen-consuming metabolism in renal clear cell carcinoma. *Oxid Med Cell Longev* 2023;2023:5885203. DOI: 10.1155/2023/5885203
- Xu T., Wei D., Yang Z. et al. ApoM suppresses kidney renal clear cell carcinoma growth and metastasis via the Hippo-YAP signaling pathway. *Arch Biochem Biophys* 2023 Jul 15;743:109642. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109642
- Luo J., Yi T., Wang Y. et al. ESM1 promote proliferation, invasion and angiogenesis via Akt/mTOR and Ras pathway in kidney renal clear cell carcinoma. *Sci Rep* 2025;15(1):4902. DOI: 10.1038/s41598-024-82400-z
- Lin L., Gong S., Deng C. et al. PTK6: An emerging biomarker for prognosis and immunotherapeutic response in clear cell renal carcinoma (KIRC). *Heliyon* 2024;10(7):e29001. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29001
- Li S., Wang X., Wang Q. et al. Effects and prognostic values of circadian genes *CSNK1E/GNA11/KLF9/THRAP3* in kidney renal clear cell carcinoma via a comprehensive analysis. *Bioengineering (Basel)* 2022;9(7):306. DOI: 10.3390/bioengineering9070306
- Zhang C., Feng X., Wang C. et al. Bibliometric analysis of scientific publications in rheumatology journals from China and other top-ranking countries between 2007 and 2017. *PeerJ* 2019;7:e6825. DOI: 10.7717/peerj.6825
- enbari Oskouie I., Alemi H., Khavandgar N. et al. Global research trends on colorectal cancer (2014–2023): a scientometric and visualized study. *Arch Iran Med* 2024;27(10):563–72. DOI: 10.34172/aim.31944
- Zheng S., Wang Y., Geng J. et al. Global trends in research on MOG antibody-associated disease: bibliometrics

- and visualization analysis. *Front Immunol* 2024;15:1278867. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1278867
31. Hashimoto H., Sekine M., Nishizaki Y et al. Global trends in the value of author order across medical publications: a cross-sectional bibliometric study. *Clin Transl Sci* 2025;18(2):e70157. DOI: 10.1111/cts.70157
 32. Nagy Á., Munkácsy G., Györfy B. Pancancer survival analysis of cancer hallmark genes. *Sci Rep* 2021;11(1):6047. DOI: 10.1038/s41598-021-84787-5
 33. Chang S., Yim S., Park H. The cancer driver genes *IDH1/2*, *JARID1C/KDM5C*, and *UTX/KDM6A*: crosstalk between histone demethylation and hypoxic reprogramming in cancer metabolism. *Exp Mol Med* 2019 Jun 20;51(6):1–17. DOI: 10.1038/s12276-019-0230-6
 34. Qin C., Liu S., Zhou S. et al. PIK3C2A is a prognostic biomarker that is linked to immune infiltrates in kidney renal clear cell carcinoma. *Front Immunol* 2023;14:1114572. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114572
 35. Zhu H., Lu J., Zhao H. et al. Functional long noncoding RNAs (lncRNAs) in clear cell kidney carcinoma revealed by reconstruction and comprehensive analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network. *Med Sci Monit* 2018;24:8250–63. DOI: 10.12659/MSM.910773
 36. Wang J., Chang H., Su M. et al. Identification of HGD and GSTZ1 as biomarkers involved metabolic reprogramming in kidney renal clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4583. DOI: 10.3390/ijms23094583
 37. Li X., Rokohl A.C., Ju X. et al. Global research trends in the treatment of squamous cell carcinoma over the past decade: a bibliometric analysis. *Adv Ophthalmol Pract Res* 2024;4(4):209–15. DOI: 10.1016/j.aopr.2024.08.001
 38. Yang G.H., Ma X.D., Wei X.F. et al. A Novel KIF4A-related model for predicting immunotherapy response and prognosis in kidney renal clear cell carcinoma. *Comb Chem High Throughput Screen* 2025;28(4):691–710. DOI: 10.2174/0113862073296897240212114403
 39. Sun W., Xu P., Gao K. et al. Comprehensive analysis of the interaction of antigen presentation during anti-tumour immunity and establishment of AIDPS systems in ovarian cancer. *J Cell Mol Med* 2024;28(8):e18309. DOI: 10.1111/jcmm.18309
 40. Gao Y., Hou H., Cang Q. et al. Global research trends and future directions for buckwheat as a smart crop: a bibliometric and content analysis. *Foods* 2024;13(24):4068. DOI: 10.3390/foods13244068
 41. Han M., Niu H., Duan F. et al. Research status and development trends of omics in neuroblastoma a bibliometric and visualization analysis. *Front Oncol* 2024;14:1383805. DOI: 10.3389/fonc.2024.1383805

Acknowledgement

The authors acknowledge using the Scopus database, VOSviewer software, and Bibliometrix R package for the bibliometric analysis. They also appreciate the institutional access and technical assistance provided during the research process.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за использование базы данных Scopus, программного обеспечения VOSviewer и пакета Bibliometrix R для библиометрического анализа. Они также выражают признательность за предоставленный институциональный доступ и техническую помощь в процессе исследования.

Authors' contributions

Danang Prasetyaning Amukti: conceived the study, performed the bibliometric analysis, and wrote the first draft;

Nurul Kusumawardani, Daru Estiningsih: contributed to data interpretation and manuscript revision;

Emelda: assisted in data collection and visualization;

Moch Saiful Bachri, Ria Indah Pratami: provided critical revisions and final approval of the manuscript.

All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Вклад авторов

Danang Prasetyaning Amukti: разработка концепции исследования, библиометрический анализ и написание статьи;

Nurul Kusumawardani, Daru Estiningsih: интерпретация данных и редактирование рукописи;

Emelda: сбор и визуализация данных;

Moch Saiful Bachri, Ria Indah Pratami: критические замечания и окончательное утверждение рукописи.

Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи и одобрили ее.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was performed without external funding.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Article submitted: 12.02.2026. Accepted for publication: 28.04.2026. Published online: 29.06.2026.

Статья поступила: 12.02.2026. Принята к публикации: 28.04.2026. Опубликовано онлайн: 29.06.2026.

Моделирование влияния применения препарата авелумаб у пациентов с неоперабельной местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой мочевого пузыря на снижение смертности от злокачественных новообразований в России

Н.А. Авксентьев^{1,2}, Ю.В. Макарова², Р.А. Зуков^{3,4}, И.А. Андреяшкина⁵, С.В. Аверьянова⁶

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

⁶ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 410053 Саратов, Смирновское Ущелье, 1В

Контакты: Николай Александрович Авксентьев NA@health-ma.ru

Введение. В литературе доступны результаты оценки влияния применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) для лечения взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (мр/м УК) на смертность от злокачественных новообразований в России, актуальные по состоянию на 2022 г.

Цель исследования – оценка влияния авелумаба у больных мр/м УК на снижение смертности от злокачественных новообразований в России в рамках фиксированного бюджета на нозологию, в том числе обновление оценки с учетом изменения цен на препараты сравнения, текущей практики терапии, новых эпидемиологических данных, опубликованных в 2024 г. (по состоянию на 2023 г.).

Материалы и методы. Предложенная математическая модель описывает на горизонте 3 лет длительность терапии и исходы лечения мр/м УК с учетом данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования из клинических исследований для сценариев без использования ИКТ (историческая практика), текущей практики терапии другими ИКТ, терапии авелумабом у всех доступных пациентов (предлагаемая практика), а также бюджетно-нейтрального сценария применения авелумаба у части пациентов в рамках фиксированного бюджета на нозологию.

Результаты. Ежегодно в России до 4284 пациентов с мр/м УК могут получить терапию препаратами платины. Переход от «исторической практики» к «текущей практике использования других ИКТ» позволяет за 3 года предотвратить 536 смертей, в то время как переход от текущей практики к полной доступности авелумаба – 2623 смерти. При этом в первом случае стоимость 1 сохраненной жизни составляет 7,9 млн руб., во втором случае – 7,2 млн руб. В рамках бюджетно-нейтрального сценария с фиксированным бюджетом перераспределение средств на обеспечение половины (от максимального доступного уровня) пациентов поддерживающей терапией авелумабом и сохранение оставшихся средств на закупку атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба для использования в 1-й и 2-й линиях терапии позволяют дополнительно сохранить жизни.

Заключение. Назначение поддерживающей терапии авелумабом для лечения пациентов с мр/м УК, в том числе в рамках фиксированного бюджета, позволит снизить смертность от злокачественных новообразований в России.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, авелумаб, общая выживаемость, смертность от злокачественных новообразований

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В., Зуков Р.А. и др. Моделирование влияния применения препарата авелумаб у пациентов с неоперабельной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой мочевого пузыря на снижение смертности от злокачественных новообразований в России. Онкоурология 2026;22(1):149–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-149-164>

Modeling the impact of avelumab use in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial bladder carcinoma on cancer mortality reduction in Russia

N.A. Avksentyev^{1,2}, Yu.V. Makarova², R.A. Zukov^{3,4}, I.A. Andreyashkina⁵, S.V. Averyanova⁶

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation; Build. 2, 3 Nastasinskiy Pereulok, Moscow 127006 Russia;

²Health and Market Access Consulting LLC; Build. 1, 157 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

³Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁴V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireyevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁶Regional Clinical Oncology Dispensary; IV Smirnovskoye Ushcheye, Saratov 410053, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avksentyev NA@health-ma.ru

Background. Published data (as of 2022) demonstrate that immune checkpoint inhibitors (ICIs) contribute to reducing cancer-related mortality among adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) in Russia.

Aim. To evaluate the impact of avelumab use in patients with la/mUC on cancer-related mortality reduction in Russia within a fixed budget allocated to this disease area. The study also updates previous estimates by incorporating changes in comparator drug prices, current treatment practices, and newly published epidemiological data from 2024.

Materials and methods. A three-year mathematical model was developed to describe treatment duration and outcomes for la/mUC, using overall survival and progression-free survival data from clinical trials. The model compares four scenarios: (1) historical practice (without ICIs), (2) current practice (with other ICIs), (3) full availability of avelumab for all eligible patients (proposed practice), and (4) a budget-neutral scenario where avelumab is used for part of the eligible population within a fixed budget.

Results. Up to 4,284 patients with la/mUC in Russia can initiate platinum-based chemotherapy annually. Transitioning from historical practice to current practice with other ICIs could prevent 536 deaths over three years, while switching from current practice to full avelumab availability could prevent up to 2,623 deaths. The cost per life saved was 7.9 million rubles in the first case and 7.2 million rubles in the second. Under a budget-neutral scenario, reallocating funds to provide maintenance avelumab therapy for only half of the eligible patients while retaining the use of atezolizumab, pembrolizumab, and nivolumab in earlier lines could also prevent deaths.

Conclusion. Introducing avelumab maintenance therapy for patients with la/mUC, also within the current budget framework, could reduce cancer mortality in Russia.

Keywords: urothelial carcinoma, avelumab, overall survival, cancer mortality

For citation: Avksentyev N.A., Makarova Yu.V., Zukov R.A. et al. Modeling the impact of avelumab use in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial bladder carcinoma on cancer mortality reduction in Russia. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(1):149–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-149-164>

Введение

По состоянию на 2023 г. в структуре заболеваемости обоих полов рак мочевого пузыря (РМП) занимал 12-е место: на него приходилось 2,6 % всех новых случаев диагностирования злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Уротелиальная карцинома (УК) — наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль мочевого пузыря и/или верхнего мочевыводящего тракта [2, 3]. В настоящее время терапия

1-й линии метастатической УК основывается на комбинациях с платиносодержащей терапией [4, 5]. В свою очередь, при неэффективности такого лечения стандартной терапией 2-й линии являются современные иммуноонкологические препараты — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) атезолизумаб, пембролизумаб и ниволумаб [2]. Для части пациентов (с PD-L1 (лиганд программированной клеточной смерти 1) ≥ 5 % или CPS (Combined Positive Score) ≥ 10 ,

имеющих противопоказание к цисплатину) такая терапия (за исключением ниволумаба) также может быть показана в 1-й линии; кроме того, к классу ИКТ относится авелумаб, применяемый в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины в 1-й линии.

Доступность современной противоопухолевой терапии по большей части обеспечивается за счет средств обязательного медицинского страхования, в том числе в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», являющегося частью национального проекта «Продолжительная и активная жизнь». Кроме того, закупка терапии может осуществляться и из средств региональных бюджетов. При этом, несмотря на положительные результаты федерального проекта, как среди пациентского сообщества, так и среди экспертов здравоохранения доминирует точка зрения об ограниченности бюджетных средств, выделяемых на борьбу с онкологическими заболеваниями [6, 7].

Влияние расширения доступности поддерживающей терапии с применением авелумаба на ключевые показатели федерального онкопроекта (смертность от новообразований (в том числе злокачественных) и одногодичную летальность) было изучено в рамках работы Н.А. Авксентьева и соавт. в 2023 г. [8].

Цель исследования — оценка влияния авелумаба у больных местно-распространенной или метастатической (мр/м) УК на снижение смертности от ЗНО в России в рамках фиксированного бюджета на нозологию, в том числе обновление оценки с учетом изменения цен на препараты сравнения, текущей практики терапии, новых эпидемиологических данных, опубликованных в 2024 г. (по состоянию на 2023 г.).

Материалы и методы

Методология проведения исследования в части определения характеристик и численности целевой популяции пациентов, оценки общей выживаемости (ОВ) пациентов, затрат и числа предотвращенных смертей (сохраненных жизней), а также анализа чувствительности соответствует описанной в 2023 г. в работе Н.А. Авксентьева и соавт. [8]. Основные изменения относятся к актуализации эпидемиологических и ценовых данных, а также набору рассматриваемых сценариев терапии целевой популяции пациентов. Горизонт анализа составил 2025–2027 гг.

Характеристики и численность целевой популяции пациентов

В исследование включались взрослые пациенты с мр/м УК, которым показана химиотерапия (ХТ) препаратами платины. Рассматривался только РМП, составляющий до 90 % всех случаев УК [3]. В анализ включались как впервые выявленные случаи мр/м УК, так и случаи прогрессирования из более ранних стадий (рис. 1). В 2023 г. было зарегистрировано 16 107 новых морфологически подтвержденных случаев РМП [9], из которых до 90 % относились к уротелиальной форме [3]. Пациентам с немышечно-инвазивным РМП (Tis, Ta, T1) проводится трансуретральная резекция [5], при этом примерно у 25 % наблюдается прогрессия до мышечно-инвазивных форм [10], требующей радикальной цистэктомии; у 50–90 % из них (в среднем 70 %) впоследствии развивается мр/м УК [10]. Рецидив после цистэктомии при мышечно-инвазивном РМП (II–IIIa стадии) наблюдается примерно у 50 % пациентов [5].

Согласно экспертной оценке¹, до 84,4 % больных мр/м УК могут получать терапию препаратами платины. Таким образом, численность целевой популяции пациентов с мр/м УК, подходящих для платиносодержащей ХТ, в России оценивается в 4284 человека ежегодно.

Рассматриваемые сценарии терапии

В исследовании рассматриваются следующие сценарии терапии больных из целевой популяции:

- историческая практика (все пациенты в 1-й линии получают ХТ цисплатином или карбоплатином в комбинации с гемцитабином (распределение между указанными вариантами определено экспертным образом); при прогрессировании заболевания у выживших пациентов назначался доцетаксел или паклитаксел) (рис. 2);
- текущая практика использования других ИКТ² (часть пациентов с PD-L1 ≥ 5 % или CPS ≥ 10 , имеющих противопоказания к цисплатину, получают атезолизумаб или пембролизумаб в 1-й линии; атезолизумаб, пембролизумаб или ниволумаб во 2-й линии терапии назначают части больных, не получивших ранее иммунотерапевтические препараты) (рис. 3);
- предлагаемая практика (поддерживающая терапия авелумабом у пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием после платиносодержащей ХТ (при отсутствии признаков прогрессирования); использование во 2-й линии атезолизумаба, пем-

¹Экспертная оценка получена на основании материалов опроса 15 практикующих специалистов (врачей-онкологов, врачей-химиотерапевтов, главных врачей, ведущих научных сотрудников, руководителей координационных центров), суммарно пролечивших более 700 пациентов из 12 субъектов Российской Федерации, проведенного в период с декабря 2024 г. по январь 2025 г.

²Соответствует сценарию «текущая практика» в работе Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8].

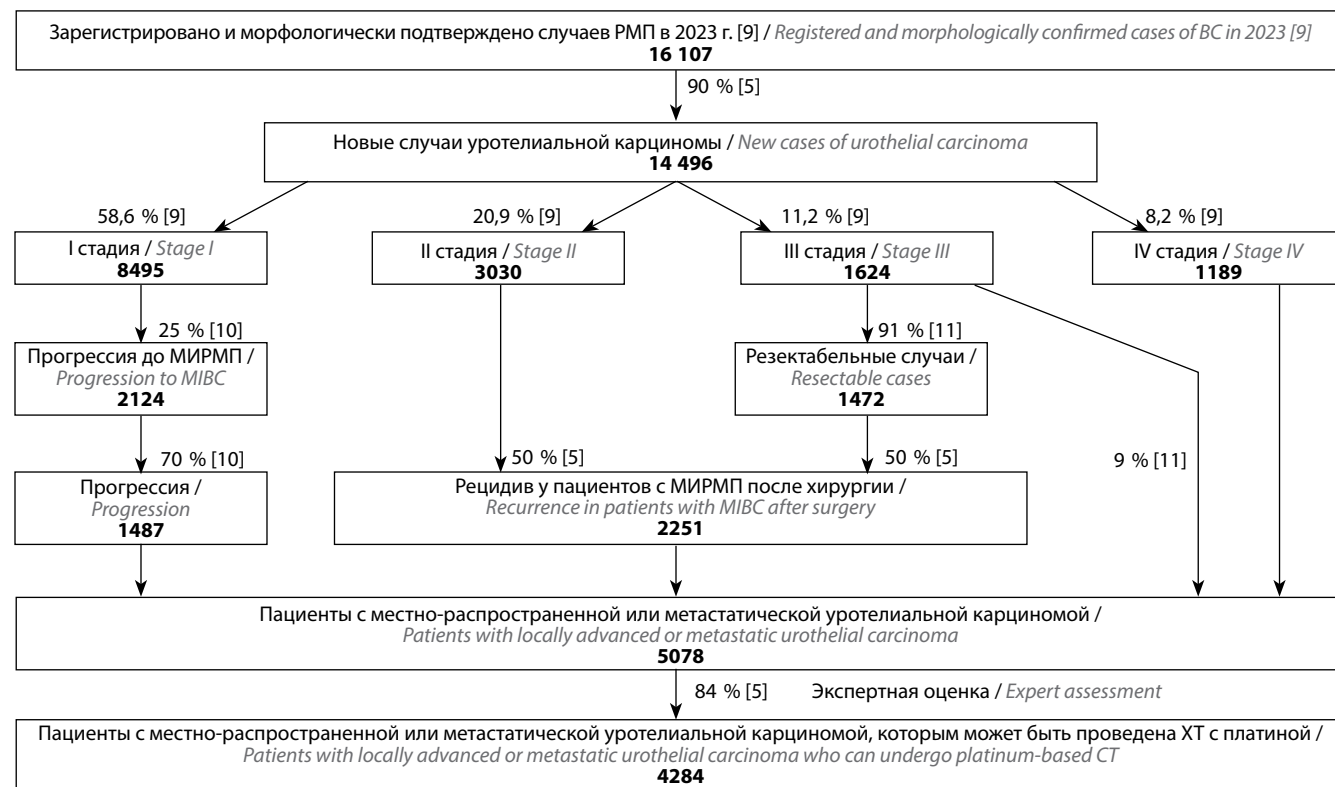


Рис. 1. Оценка численности целевой популяции пациентов. РМП — рак мочевого пузыря; МИРМП — мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; мр/м — местно-распространенная или метастатическая; ХТ — химиотерапия (источники: [3, 5, 9–11])
Fig. 1. Estimation of the size of the target patient population. BC — bladder cancer; MIBC — muscle-invasive bladder cancer; la/m — locally advanced or metastatic; CT — chemotherapy (sources: [3, 5, 9–11])

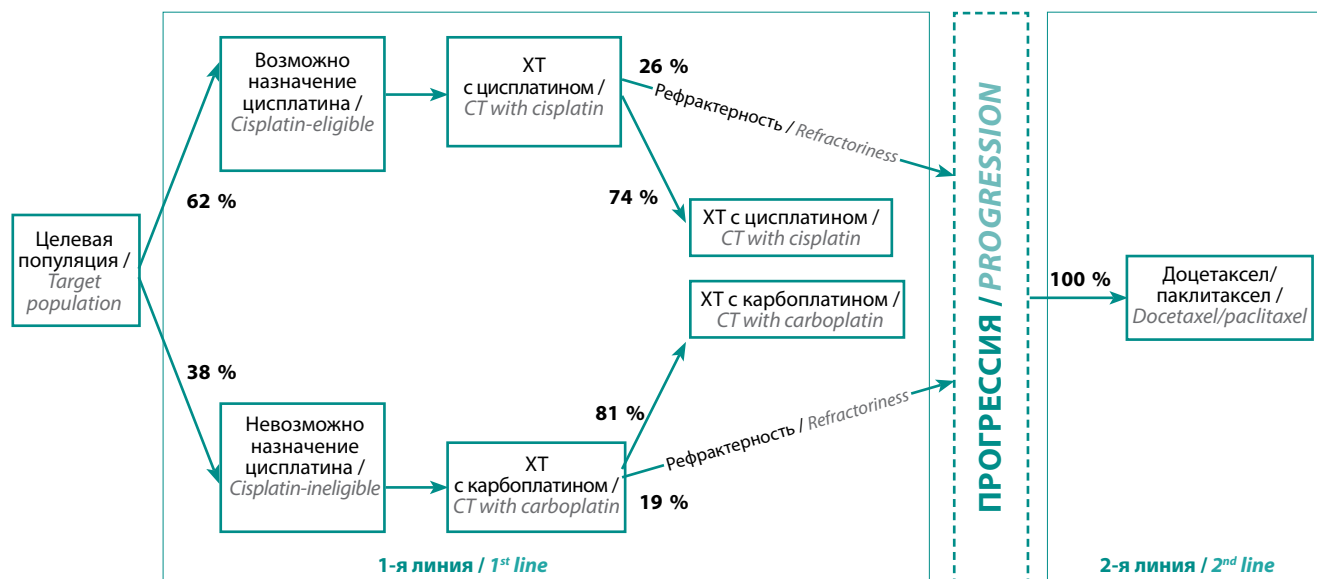


Рис. 2. Сценарий «историческая практика» (обновленный вид)³. ХТ — химиотерапия (составлено авторами)
Fig. 2. “Historical practice” scenario (updated)³. CT — chemotherapy (developed by the authors)

³Дополнительно по сравнению с работой Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8] среди пациентов, получающих ХТ с платиной в 1-й линии терапии, были выделены пациенты с рефрактерностью (чье заболевание прогрессировало на фоне платиносодержащей ХТ) и пациенты, чье заболевание прогрессировало после платиносодержащей ХТ. При этом методика соответствовала подходу, использованному в аналогичной ситуации в рамках сценария «предлагаемая практика».

бролизумаба или ниволумаба у больных с рефрактерностью к препаратам платины⁴) (рис. 4);

- бюджетно-нейтральный сценарий (в 1-й линии цисплатин, карбоплатин, атезолизумаб или пембролизумаб у соответствующих пациентов, поддерживающая терапия авелумабом у части пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием после платиносодержащей ХТ; атезолизумаб, пембролизумаб или ниволумаб во 2-й линии терапии у части больных, не получавших ранее иммунотерапевтические препараты (подробнее см. ниже)) (рис. 5).

Доля пациентов, которым может быть назначена ХТ с цисплатином (62 %), доля пациентов с PD-L1 ≥ 5 % или CPS ≥ 10 (10 %), частоты назначений различных вариантов терапии у пациентов с PD-L1 ≥ 5 % или CPS ≥ 10 были определены на основании данных экспертной оценки. Частоты назначения различных вариантов тера-

пии 2-й линии (во 2-й линии терапии атезолизумаб назначается в 25 % случаев, ниволумаб — в 8 %, пембролизумаб — в 30 %, доцетаксел/паклитаксел⁵ — в 37 %) оценивались аналогично. С учетом соответствующих перенормирований указанные доли были использованы в расчетах.

В рамках нового «бюджетно-нейтрального сценария» рассматривалось применение поддерживающей терапии авелумабом у части пациентов в рамках фиксированного бюджета на нозологию — 2616 млн руб. ежегодно (объем расходов на терапию целевой популяции пациентов в рамках сценария «текущая практика использования других ИКТ»).

Для определения структуры назначений рассматриваемых терапевтических опций мр/м УК в данном сценарии на 1-м этапе были определены параметры «крайнего случая» — отсутствие других ИКТ-препара-

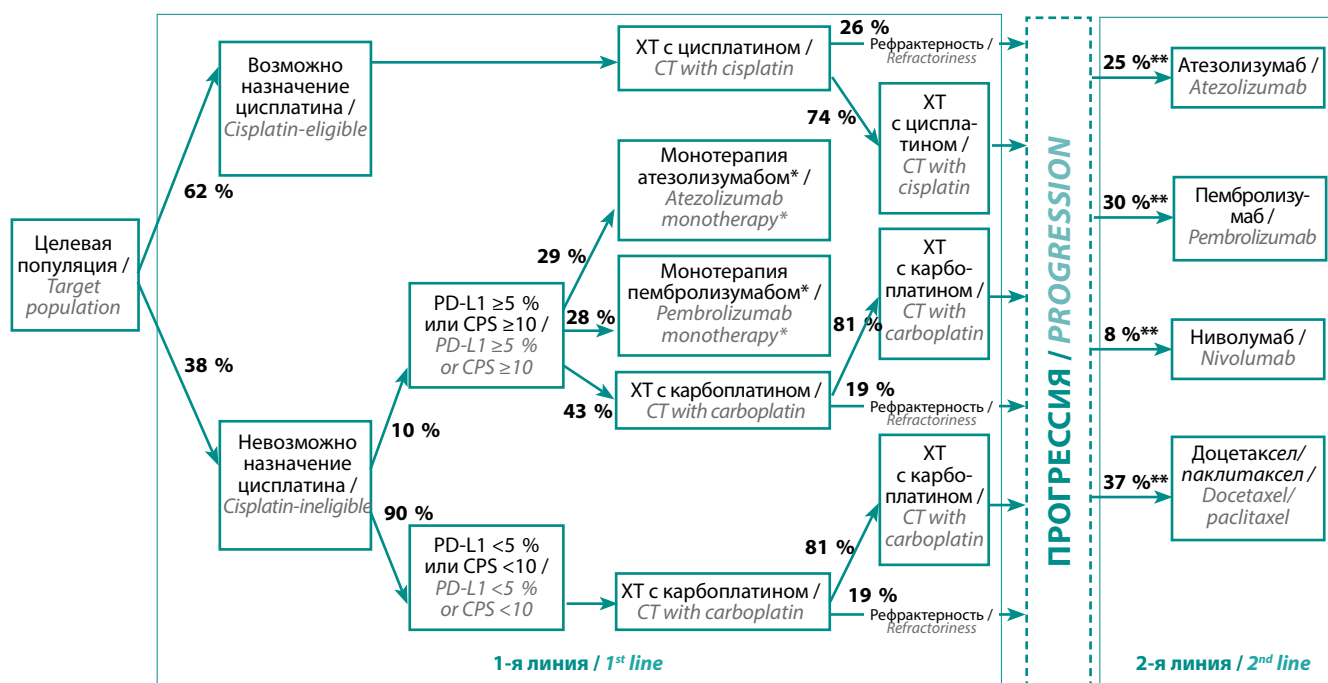


Рис. 3. Сценарий «текущая практика использования других ингибиторов контрольных точек иммунного ответа»⁶. *В случае прогрессирования во 2-й линии предполагается терапия препаратами иного механизма действия. **От числа приступающих к терапии. ХТ — химиотерапия; PD-L1 — лиганд программированной клеточной смерти 1; CPS — Combined Positive Score (составлено авторами)

Fig. 3. “Current practice of administration of other immune checkpoint inhibitors” scenario⁶. *In case of progression during the 2nd line, therapy with drugs with other mechanism of action is prescribed. **Relative to the number of patients starting therapy. CT — chemotherapy; PD-L1 — programmed cell death ligand-1; CPS — Combined Positive Score (developed by the authors)

⁴Доля пациентов, способных перейти на поддерживающую терапию авелумабом, определялась по данным о выживаемости без прогрессирования после 4–6 циклов платиносодержащей ХТ: 74 % после цисплатина (H. von der Maase и соавт. [12]) и 81 % после карбоплатина (Imvigor130 [13]).

⁵В соотношении 62 % доцетаксел и 38 % паклитаксел в соответствии с экспертной оценкой.

⁶Дополнительно по сравнению с работой Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8] среди пациентов, получающих ХТ с платиной в 1-й линии терапии, были выделены пациенты с рефрактерностью (чье заболевание прогрессировало на фоне платиносодержащей ХТ) и пациенты, чье заболевание прогрессировало после платиносодержащей ХТ. При этом методика соответствовала подходу, использованному в аналогичной ситуации в рамках сценария «предлагаемая практика».

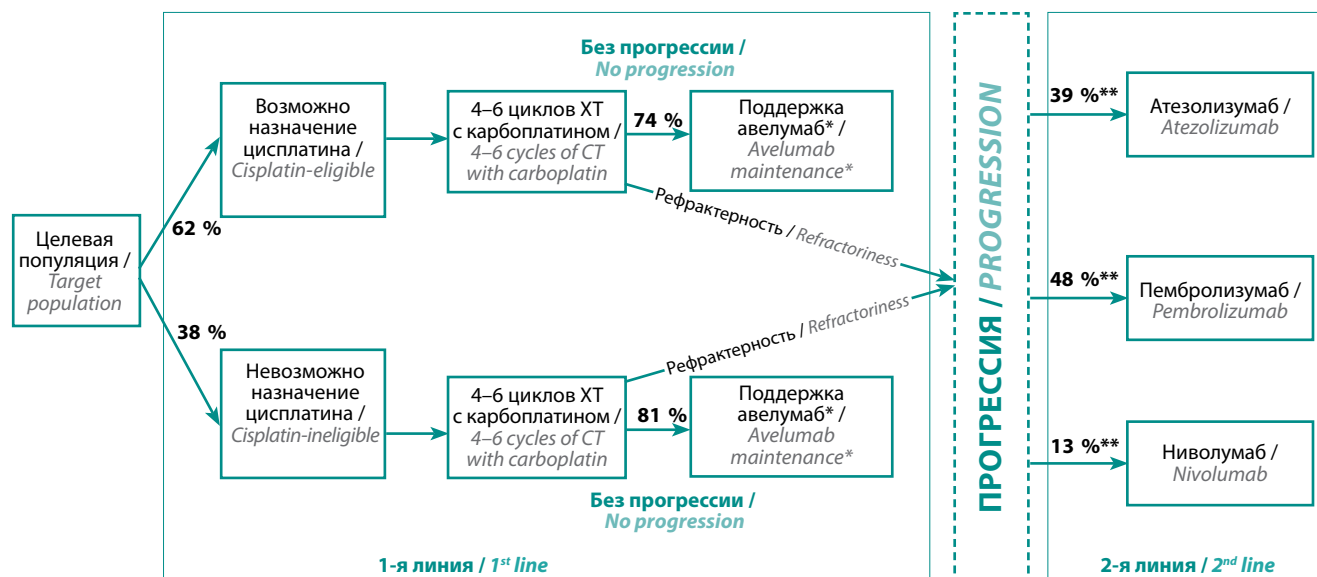


Рис. 4. Сценарий «предлагаемая практика». *В случае прогрессирования во 2-й линии предполагается терапия препаратами иного механизма действия. **От числа приступающих к терапии. ХТ — химиотерапия (составлено авторами)
Fig. 4. “Proposed practice” scenario. *In case of progression during the 2nd line, therapy with drugs with other mechanism of action is prescribed. **Relative to the number of patients starting therapy. CT — chemotherapy (developed by the authors)

тов как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, расходование всех финансовых ресурсов (за исключением необходимых для обеспечения пациентов платиносодержащей ХТ, а также терапией 2-й линии) на обеспечение пациентов без прогрессирования на фоне ХТ 1-й линии поддерживающей терапией авелумабом. Так, согласно проведенной оценке, максимальная доля пациентов без прогрессирования на фоне ХТ с использованием платины, для которых доступна поддерживающая терапия с применением авелумаба, в рамках фиксированного бюджета составила 20 %. При этом, поскольку доля пациентов без прогрессирования на фоне ХТ 1-й линии с использованием цисплатина составляет 74 %, доля пациентов, получающих поддерживающую терапию авелумабом после ХТ с платиной составила $74 \% \times 20 \% = 15 \%$; в свою очередь, поскольку доля пациентов без прогрессирования на фоне ХТ 1-й линии с использованием карбоплатина составляет 81 %, аналогичный показатель для случая поддерживающей терапии авелумабом после ХТ с карбоплатином составил $81 \% \times 20 \% = 16 \%$. Предполагалось, что пациенты без прогрессирования на фоне платиносодержащей ХТ, не получающие поддерживающую терапию авелумабом, продолжают начатую ХТ до момента прогрессирования заболевания, затем переходят ко 2-й линии терапии.

В рамках «бюджетно-нейтрального сценария» (см. рис. 5, рис. 6) предполагалась ситуация, когда поддерживающую терапию авелумабом получают только половина от доступных 20 % пациентов (50 % перераспределения).

Во всех случаях режимы применения лекарственных средств соответствовали клиническим рекомендациям [5] и инструкциям по их медицинскому применению.

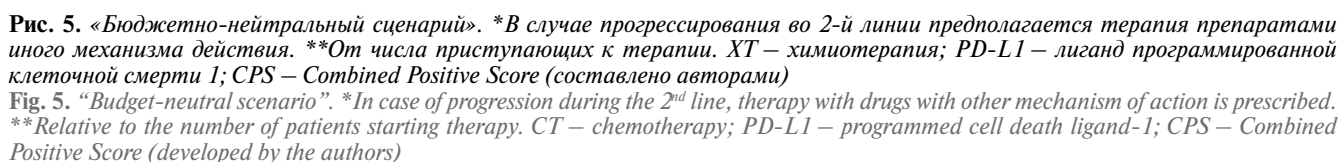
Оценка общей выживаемости пациентов

Методика моделирования ОВ больных при использовании рассматриваемых лекарственных препаратов соответствовала представленной в работе Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8]. Для оценки эффективности терапии в рассматриваемых сценариях была разработана математическая модель, основанная на данных о выживаемости без прогрессирования (использовалась для оценки длительности терапии) и ОВ из клинических исследований (табл. 1). Горизонт моделирования составил 3 года, шаг 1 мес. Для каждого из сценариев предусматривалось 2 линии терапии: на рис. 2–5 представлены схемы последовательности лечения.

Вероятность смерти рассчитывалась на основе данных об ОВ для каждого препарата; доля пациентов вне состояния «смерть» отражает ОВ в каждой терапевтической практике.

Оценка затрат

В качестве расходов учитывались только затраты на лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами. Расходы оценивались в соответствии с режимами применения, указанными в клинических рекомендациях [5]. Цены лекарственных препаратов (табл. 2) определялись как средние значения за единицу измерения для каждого из рассматриваемых международных непатентованных наименований на основании



На рис. 7 представлена графическая иллюстрация методики для гипотетической когорты в 1 тыс. человек, приступающих к терапии вариантами сравнения. На основании оценки ОВ для соответствующего варианта практики можно определить, что до конца

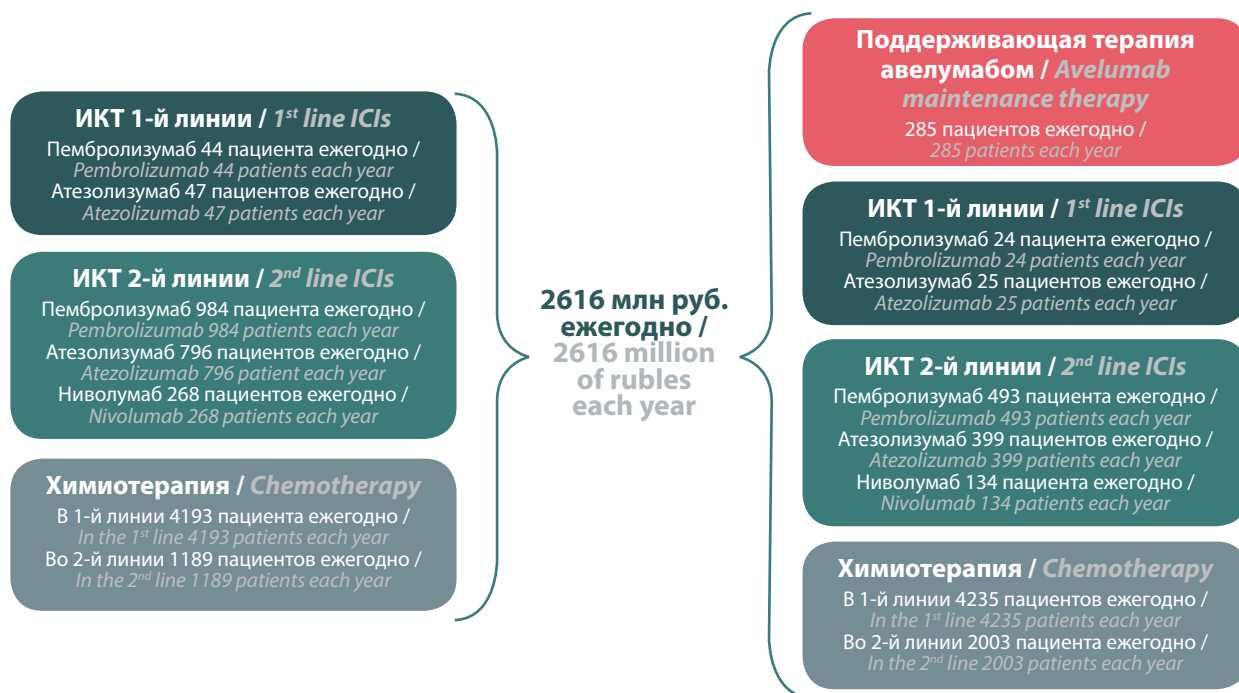


Рис. 6. Графическое отображение принципа бюджетной нейтральности при перераспределении 50 % средств на поддерживающую терапию авелумабом. ИКТ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (составлено авторами)
Fig. 6. Graphic representation of the budget neutrality principle in case of redistribution of 50 % of the resources to avelumab maintenance therapy. ICIs — immune checkpoint inhibitors (developed by the authors)

первого года в рамках «бюджетно-нейтрального сценария» доживут 536 пациентов, в рамках «исторической практики» — 498 пациентов. Таким образом, количество предотвращенных смертей за 1-й год составит: $536 - 498 = 38$ случаев.

В свою очередь, к концу 2-го года в рассматриваемой когорте больных будут живы 216 человек в условиях «бюджетно-нейтрального сценария» и 163 человека в условиях «исторической практики», т. е. в первом случае за 2-й год умрут $536 - 216 = 320$ человек, во втором — $498 - 163 = 335$ человек. Таким образом, количество предотвращенных смертей за 2-й год составит $335 - 320 = 15$ случаев. С учетом числа предотвращенных случаев смерти в рамках «бюджетно-нейтрального сценария» у больных, которые приступили к терапии во 2-й год, всего за 2-й год число предотвращенных смертей составит $15 + 38 = 53$ случая. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет, а также для других пар сравниваемых сценариев.

Оценка вклада в показатель одногодичной летальности осуществлялась на основании анализа снижения смертности в когорте пациентов, выявленных не более года назад (1340 из 4284 человек). Оценка проводилась в сравнении с фактическими показателями летальности на первом году с момента установления диагноза для всех ЗНО и для РМП в 2023 г. (18,3 и 13,3 % соответственно) по данным [9].

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности общего числа сохраненных жизней при переходе к «бюджетно-нейтральному сценарию» (по сравнению с «исторической практикой») проводился при изменении основных предпосылок модели: длительность терапии и эффективность рассматриваемых препаратов по критерию ОВ, частота назначений рассматриваемых препаратов, численность целевой популяции пациентов, а также доля пациентов, переводимых на терапию с использованием авелумаба.

Результаты

Общая выживаемость

Результаты оценки ОВ пациентов в рассматриваемых вариантах терапии представлены на рис. 8. Визуальный анализ графиков позволяет судить о том, что сценарий «предлагаемая практика», предполагающий обеспечение максимальной доступности поддерживающей терапии авелумабом, по-прежнему характеризуется наилучшими результатами в отношении ОВ: медиана составляет около 21 мес, через 3 года терапии в живых остаются треть пациентов.

Медиана ОВ в случаях «исторической практики» и «текущей практики использования других ИКТ» составляет около 12 мес. Значение показателя ОВ к концу 3-го года для сценария «текущая практика использования

Таблица 1. Данные об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для различных вариантов терапии, использованных в исследовании (источники: [12, 14–21])

Table 1. Overall survival and progression-free survival for different types of therapies used in the study (sources: [12, 14–21])

Линия терапии Therapy line	Вариант терапии Therapy variant		Источник данных Data source	
			о длительности терапии on therapy duration	об общей выживаемости on overall survival
1-я 1 st	Цисплатин + гемцитабин Cisplatin + gemcitabine	Перед назначением авелумаба Prior to prescription of avelumab	Расчет* Calculation*	H. von der Maase et al., 2005 [12]
		Без авелумаба Without avelumab	H. von der Maase et al., 2005 [12]	
	Карбоплатин + гемцитабин Carboplatin + gemcitabine	Перед назначением авелумаба Prior to prescription of avelumab	Расчет* Calculation*	EORTC-30986 [14]
		Без авелумаба Without avelumab	EORTC-30986 [14]	
	Поддерживающая терапия авелумабом Avelumab maintenance therapy	После цисплатина After cisplatin	Javelin Bladder 100 [15]	Javelin Bladder 100** [16]
		После карбоплатина After carboplatin	Javelin Bladder 100 [15]	Javelin Bladder 100** [16]
	Атезолизумаб Atezolizumab		IMVigor 210 [17]	
	Пембролизумаб Pembrolizumab		KEYNOTE-052 [18]	
2-я 2 nd	Атезолизумаб Atezolizumab		IMVigor 211 [19]	
	Пембролизумаб Pembrolizumab		KEYNOTE-045 [18]	
	Ниволумаб Nivolumab		Checkmate 275 [20]	Checkmate 275 [21]
	Винфлунин/доцетаксел/паклитаксел Vinflunine/docetaxel/paclitaxel		IMVigor 211 [19]	

*Расчетное значение для 5 циклов (среднее для 4–6 циклов с учетом длительности цикла для рассматриваемого варианта терапии).

**В финальных материалах по рандомизированному контролируемому исследованию Javelin Bladder 100 [16] данные по общей выживаемости включают как период приема химиотерапии (с цисплатином или карбоплатином), так и поддерживающую терапию авелумабом, поэтому данные были скорректированы с учетом соответствующей длительности приема химиотерапии.

***Соответственно для популяций с PD-L1 $\geq 5\%$ (в случае атезолизумаба) и CPS ≥ 10 (в случае пембролизумаба).

*Calculated for 5 cycles (mean for 4–6 cycles considering cycle duration for the therapy).

**In the final report of the Javelin Bladder 100 randomized controlled trial [16], overall survival included periods of both chemotherapy (with cisplatin or carboplatin) and avelumab maintenance therapy. Therefore, the data as corrected considering corresponding duration of chemotherapy administration.

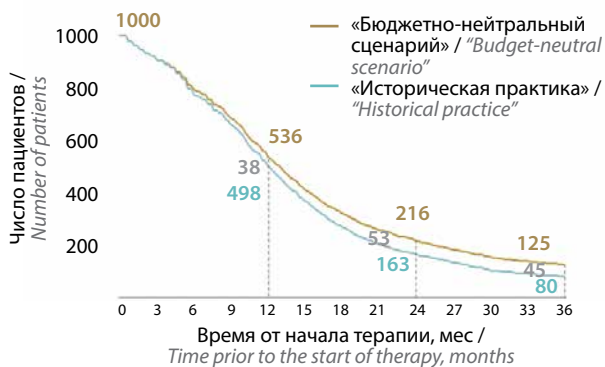
***Respectively, for populations with PD-L1 $\geq 5\%$ (in case of atezolizumab) and CPS ≥ 10 (in case of pembrolizumab).

Таблица 2. Цены лекарственных препаратов

Table 2. Drug prices

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Цена без налога на добавленную стоимость, руб. Price without value-added tax, rubles	Цена с налогом на добавленную стоимость, руб. Price with value-added tax, rubles	Упаковка Packaging
Авелумаб Avelumab	49 800,00	54 780,00	20 мг/мл, 10 мл 20 mg/mL, 10 mL
Цисплатин Cisplatin	128,64	141,50	1 мг/мл, 10 мл 1 mg/mL, 10 mL
Гемцитабин Gemcitabine	706,15	776,77	200 мг, № 1 200 mg, No. 1
Карбоплатин Carboplatin	311,50	342,64	10 мг/мл, 5 мл, № 1 10 mg/mL, 5 mL, No. 1
Атезолизумаб Atezolizumab	217 181,43	238 899,57	1200 мг/20 мл, № 1 1200 mg/20 mL, No. 1
Пембролизумаб Pembrolizumab	117 153,92	128 869,31	25 мг/мл, 4 мл, № 1 25 mg/mL, 4 mL, No. 1
Ниволумаб Nivolumab	31 076,23	34 183,85	10 мг/мл, 4 мл, № 1 10 mg/mL, 4 mL, No. 1
	77 691,35	85 460,49	10 мг/мл, 10 мл, № 1 10 mg/mL, 10 mL, No. 1
Доцетаксел Docetaxel	2503,75	2754,13	10 мг/мл, 2 мл, № 1 10 mg/mL, 2 mL, No. 1
Паклитаксел Paclitaxel	1830,24	2013,26	6 мг/мл, 5 мл, № 1 6 mg/mL, 5 mL, No. 1

Примечание. Составлено авторами на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен и Росздравнадзора [22].
Note. Developed by the authors based on the data from the State Registry of Maximal Selling Prices and the Federal Service for Surveillance in Healthcare [22].



Оценка числа предотвращенных смертей за 3 года /
Estimation of the number of prevented deaths in 3 years

	1-й год / 1 st year	2-й год / 2 nd year	3-й год / 3 rd year
Когорта 1-го года / 1 st year cohort	38	15	-8
Когорта 2-го года / 2 nd year cohort		38	15
Когорта 3-го года / 3 rd year cohort			38
Итого / Total	38	53	45

Рис. 7. Схема оценки вклада авелумаба в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных (расчеты авторов)

Fig. 7. Diagram for evaluation of the impact of an innovative drug on decreased mortality from neoplasms, including malignant (calculations by the authors)

других ИКТ» составляет 14 %. В свою очередь, по истечении 3 лет в сценарии «историческая практика» в живых остаются только 8 % пациентов.

Оценка числа сохраненных жизней и снижения одногодичной летальности

В табл. 3 представлен свод оценок числа сохраненных жизней и снижения одногодичной летальности.

Наибольший эффект в части числа предотвращенных смертей достигается при переходе от «текущей практики использования других ИКТ» к «предлагаемой практике» — 2623 смерти за 3 года. В рамках «текущей практики использования других ИКТ» по сравнению с «исторической практикой» предотвращается 536 смертей за 3 года, в том время как переход от «исторической практики» к «бюджетно-нейтральному сценарию» позволяет спасти 560 жизней (на 24 случая больше).

Аналогичные выводы справедливы и для одногодичной летальности. Наибольший эффект достигается в случае обеспечения максимального доступа к поддерживающей терапии авелумабом в рамках сценария «предлагаемая практика»: по сравнению с «исторической практикой» снижение одногодичной летальности от всех ЗНО составляет 0,0429 процентного пункта (п.п.) (до уровня 18,2571 %), от РМП — 1,6307 п.п. (до уровня 11,6693 %). Аналогичные показатели в слу-

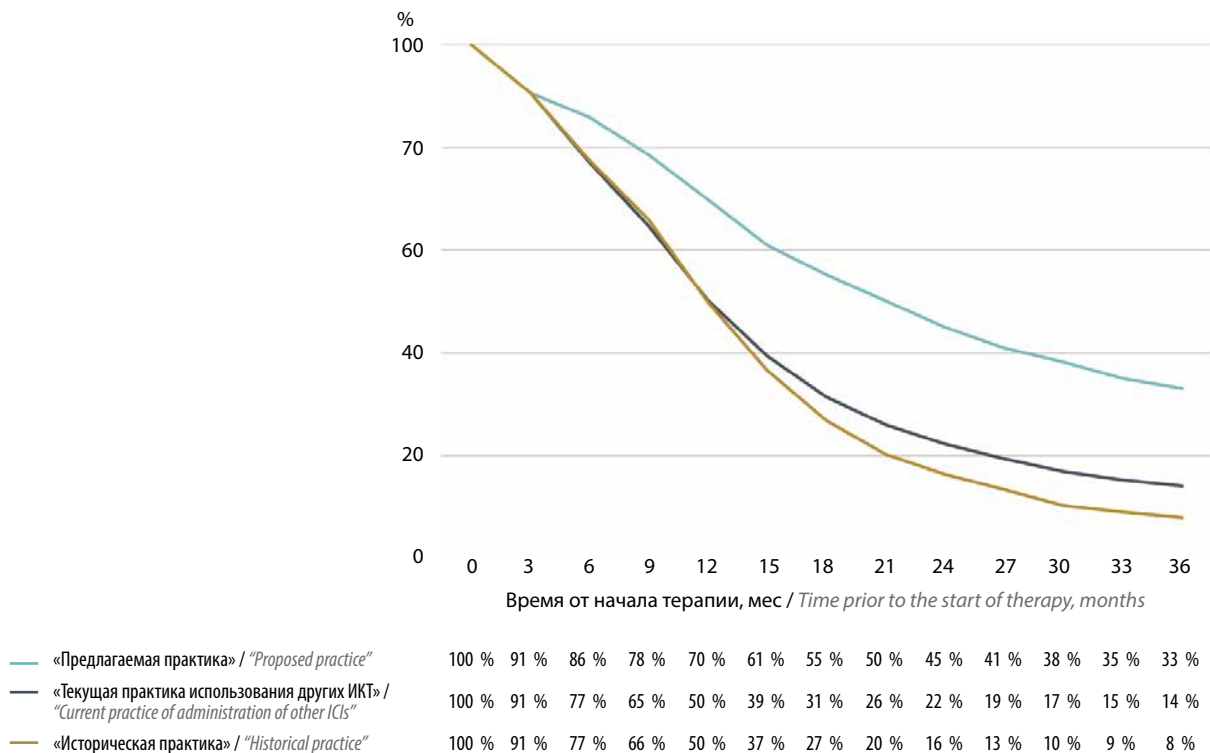


Рис. 8. Прогноз общей выживаемости пациентов, получающих терапию в соответствии с рассматриваемыми сценариями лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карцином. ИКТ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (расчеты авторов)

Fig. 8. Prediction of overall survival of patients receiving therapy in accordance with the treatment scenarios for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. ICIs — immune checkpoint inhibitors (calculations by the authors)

чае «бюджетно-нейтрального сценария» составляют 0,0038 п.п. (до уровня 18,2962 %) для всех ЗНО и 0,1442 п.п. (до уровня 13,1558 %) для РМП.

Экономический эффект

Ежегодные расходы на терапию целевой популяции больных мр/м УК в условиях рассматриваемых сценариев представлены в табл. 4. В сценариях «текущая практика использования других ИКТ», «бюджетно-нейтральный сценарий» расходы на лечение больных выше, чем в «исторической практике» на 118 %, или 1417 млн руб. в год, и составляют 2616 млн руб. Обеспечение полной доступности поддерживающей терапии авелумабом потребует дополнительно к фиксированному бюджету 6276 млн руб. в год.

С учетом оценок числа предотвращенных смертей и потребности в дополнительном финансировании была определена стоимость 1 сохраненной жизни (рис. 9).

Несмотря на то что использование авелумаба у всех пациентов требует наибольших затрат, это позволяет одновременно спасти наибольшее число жизней. В результате стоимость 1 предотвращенной смерти

по сравнению с текущей практикой терапии составляет 7,2 млн руб., что существенно ниже аналогичного показателя при использовании других ИКТ в текущей практике терапии (по сравнению со случаем применения только ХТ) — 7,9 млн руб. Это приводит к тому, что расширение использования авелумаба в рамках фиксированного бюджета (в том числе при сохранении применения других ИКТ у части пациентов) также обеспечивает более низкую стоимость сохраненной жизни по сравнению с «исторической практикой» относительно других ИКТ.

Анализ чувствительности

Наибольшее влияние на число предотвращенных смертей в рамках «бюджетно-нейтрального сценария» по сравнению с «исторической практикой» оказывают предпосылки относительно длительности терапии ХТ с цисплатином в 1-й линии до развития рефрактерности и численности целевой популяции пациентов (рис. 10). Прочие параметры модели практически не влияют на полученные оценки, что позволяет говорить о высокой устойчивости данных результатов.

Таблица 3. Оценка числа предотвращенных смертей и изменения одногодичной летальности (источник: расчеты авторов, данные [9])

Table 3. Estimation of the number of prevented deaths and change in one-year mortality (source: calculations by the authors, data [9])

Сценарий Scenario	Общее число предотвращенных смертей за 3 года Total number of prevented deaths in 3 years	Оценка изменения одногодичной летальности Estimation of changes in one-year mortality					
		Все злокачественные новообразования All malignant neoplasms			Рак мочевого пузыря Bladder cancer		
		Факт 2023, % Fact 2023, %	Значение, % Value, %	Δ п.п. Δ p.p.	Факт 2023, % Fact 2023, %	Значение, % Value, %	Δ п.п. Δ p.p.
Переход от «текущей практики использования других ИКТ» к «предлагаемой практике» Transition from “current practice of administration of other ICIs” to “proposed practice”	2623	18,3	18,2571	−0,0429	13,3	11,6693	−1,6307
Переход от «исторической практики» к «текущей практике использования других ИКТ» Transition from “historical practice” to “current practice of administration of other ICIs”	536		18,2992	−0,0008		13,2678	−0,0322
Переход от «исторической практики» к «бюджетно-нейтральному сценарию» Transition from “historical practice” to “budget-neutral scenario”	560		18,2954	−0,0046		13,1236	−0,1764
Переход от «текущей практики использования других ИКТ» к «бюджетно-нейтральному сценарию» Transition from “current practice of administration of other ICIs” to “budget-neutral scenario”	24		18,2962	−0,0038		13,1558	−0,1442

Примечание. ИКТ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; п.п. — процентные пункты.
Note. ICIs — immune checkpoint inhibitors; p.p. — percentage points.

Таблица 4. Годовые расходы (расчеты авторов)

Table 4. Annual expenses (calculations by the authors)

Сценарий Scenario	Стоимость года терапии, млн руб. Cost of a year of therapy, millions of rubles
Историческая практика Historical practice	1199
Текущая практика использования других ИКТ Current practice of administration of other ICIs	2616
Предлагаемая практика Proposed practice	8892
Бюджетно-нейтральный сценарий Budget-neutral scenario	2616

Примечание. ИКТ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.
Note. ICIs — immune checkpoint inhibitors.



Рис. 9. Оценка стоимости 1 сохраненной жизни (предотвращенной смерти) в среднем за 3 года, руб. ИКТ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (составлено авторами)

Fig. 9. Estimation of the cost of 1 saved life (prevented death), mean over 3 years, rubles. ICIs — immune checkpoint inhibitors (developed by the authors)



Рис. 10. Результаты анализа чувствительности количества предотвращенных смертей за 3 года в рамках «бюджетно-нейтрального сценария» по сравнению с «исторической практикой», число пациентов. ХТ — химиотерапия; ОВ — общая выживаемость; п.п. — процентные пункты; PD-L1 — лиганд программированной клеточной смерти 1; CPS — Combined Positive Score (расчеты авторов)

Fig. 10. Results of sensitivity analysis for the number of prevented deaths over 3 years in the framework of “budget-neutral scenario” compared to historical practice, number of patients. CT — chemotherapy; OS — overall survival; p.p. — percentage points; PD-L1 — programmed cell death ligand-1; CPS — Combined Positive Score (calculations by the authors)

Обсуждение

При интерпретации полученных результатов важно подчеркнуть, что поддерживающая терапия авелумабом уже применяется в реальной клинической практике лечения мр/м УК (именно поэтому нами было принято решение об изменении наименования сценария 2 в работе Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8], обозначенного как «текущая практика»). Однако отсутствие учета использования авелумаба в данном сценарии в настоящем исследовании не является его ограничением, так как мы ставили задачу оценить эффекты от замещения иных ИКТ, применяемых для лечения мр/м УК, авелумабом. Представленные выводы позволяют судить, что это более затратно-эффективная опция терапии, особенно при ослаблении бюджетных ограничений.

В части методологических ограничений настоящее исследование наследует все представленные ранее в работе Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8], поскольку является ее обновлением и дополнением. Различия в результатах по сравнению с представленными в работе Н.А. Авксентьева и соавт. 2023 г. [8] (в отношении оценки числа предотвращенных смертей, влияния на годовичную летальность, объема необходимого дополнительного финансирования и стоимости сохраненной жизни в сценариях «предлагаемая практика» и «текущая практика использования других ИКТ») возникают в силу нескольких причин:

- обновление эпидемиологических данных (число пациентов с мр/м УК, которые могут приступить к терапии рассматриваемыми вариантами, доля пациентов с PD-L1 ≥ 5 % или CPS ≥ 10) и структуры терапии пациентов в 1-й и 2-й линиях изменяют не только единое для всех сценариев число приступающих к терапии 1-й линии, но и показатели эффективности в отношении ОВ пациентов, получающих различные терапевтические опции, длительность и стоимость такой терапии;
- изменение ценовых данных.

Важно также добавить, что выделение пациентов с рефрактерностью среди получающих платиносодержа-

щую ХТ в сценариях «историческая практика», «текущая практика использования других ИКТ» по аналогии со сценарием «предлагаемая практика» повлияло на изменение расходов на терапию 1-й линии (часть пациентов выбывают раньше и переходят к терапии 2-й линии), а также на число пациентов, которые могут приступить к терапии 2-й линии.

Заключение

- Ежегодно в России до 4284 пациентов с мр/м УК могут получить терапию препаратами платины в 1-й линии.
- Переход от «исторической практики» к «текущей практике использования других ИКТ» позволяет за 3 года сохранить 536 жизней, снизить годовичную летальность от всех ЗНО на 0,0008 п.п. (до 18,2992 %), от РМП на 0,0322 п.п. (до 13,2678 %), в то время как переход от «текущей практики» к «предлагаемой практике» — 2623 жизни, снизить годовичную летальность от всех ЗНО на 0,0429 п.п. (до 18,2571 %), от РМП на 1,6307 п.п. (до 11,6693 %). При этом в первом случае стоимость 1 сохраненной жизни составляет 7,9 млн руб., во втором случае — 7,2 млн руб.
- Если в рамках «бюджетно-нейтрального сценария» с фиксированным бюджетом перераспределить средства на обеспечение половины (от максимального доступного уровня) пациентов поддерживающей терапией авелумабом, а оставшиеся средства сохранить на закупку атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба для использования в 1-й и 2-й линиях терапии, за 3 года по сравнению с «текущей практикой» возможно сохранение 24 жизней, снижение показателя годовичной летальности от всех ЗНО на 0,0038 п.п. (до 18,2962 %), от РМП на 0,1442 п.п. (до 13,1558 %).
- Таким образом, назначение поддерживающей терапии авелумабом для лечения пациентов с мр/м УК, в том числе в рамках текущего бюджета, позволит снизить смертность от ЗНО в России.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Шатохина А.С. Длительный контроль метастатической уротелиальной карциномы, резистентной к платиносодержащей терапии (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение 2023;7(6):392–6.
Shatokhina A.S. Long-term control of metastatic urothelial carcinoma resistant to platinum-containing therapy (clinical observation). RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMZh. Medical Review 2023;7(6):392–6. (In Russ.).
3. Котенко Д.В. Применение иммуноонкологических препаратов в лечении местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря в качестве моно- и комбинированной терапии (обзор клинических исследований). Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(6):466–70.

- DOI: 10.17116/onkolog20198061466
 Kotenko D.V. The use of cancer immunology drugs as mono- and combined therapy for locally advanced and metastatic bladder cancer (a review of clinical trials). *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2019;8(6):466–70. (In Russ.).
 DOI: 10.17116/onkolog20198061466
4. Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др. Возможности поддерживающей иммунотерапии уротелиального рака в клинической практике. *Поволжский онкологический вестник* 2023;14(2 (54)):98–106.
 Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I. et al. Possibilities of maintenance immunotherapy of urothelial cancer in clinical practice. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik* = *Volga Region Oncological Bulletin* 2023;14(2 (54)):98–106. (In Russ.).
 5. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/11_3 (дата обращения 20.05.2025).
 Bladder cancer. Clinical guidelines, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/11_3 (accessed 20.05.2025). (In Russ.).
 6. Минздрав ответил на просьбу увеличить финансирование борьбы с раком. Доступно по: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-otvetil-na-prosbu-uvlichit-finansirovanie-borby-s-rakom.html> (дата обращения 24.04.2025).
 The Ministry of Health responded to a request to increase funding for cancer control. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-otvetil-na-prosbu-uvlichit-finansirovanie-borby-s-rakom.html> (accessed 24.04.2025). (In Russ.).
 7. Пациенты просят правительство проиндексировать финансирование федпроекта по борьбе с онкозаболеваниями. Доступно по: <https://remedium.ru/news/patsienty-prosyat-pravitelstvo/> (дата обращения 24.04.2025).
 Patients are asking the government to index funding for the federal cancer treatment project. Available at: <https://remedium.ru/news/patsienty-prosyat-pravitelstvo/> (accessed 24.04.2025). (In Russ.).
 8. Авксентьев Н.А., Алексеев Б.Я., Андреев И.И., Макарова Ю.В. Влияние применения современных противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой на снижение смертности от злокачественных новообразований в России. *Онкоурология* 2023;19(3):80–93.
 DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-80-93
 Avxentyev N.A., Alekseev B.Ya., Andreyashkina I.I., Makarova Yu.V. Impact of using novel antitumor drugs in adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma on reducing cancer mortality in Russia. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2023;19(3):80–93. (In Russ.).
 DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-80-93>
 9. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
 State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
 10. Старцев В.Ю., Балашов А.Е., Мерзляков А.С. и др. Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека. *Онкоурология* 2021;17(3):130–9.
 DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139
 Startsev V.Yu., Balashov A.E., Merzlyakov A.S. et al. Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2021;17(3):130–9. (In Russ.).
 DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139
 11. David K.A., Milowsky M.I., Ritchey J. et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178(2):451–4. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.101
 12. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757
 13. Galsky M.D., Arranz A.J., 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
 14. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
 15. Powles T., Park S.H., Caserta C. et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3486–92. DOI: 10.1200/JCO.22.01792
 16. Sridhar S.S. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival from start of 1L chemotherapy. 2023 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (February 16–18, 2023). San Francisco, CA, 2023, 21 p.
 17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
 18. Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3):289–99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.012
 19. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
 20. 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
 21. Galsky M.D., Sazi 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-19-4162
 22. Сведения о лекарственных средствах, вводимых в гражданский оборот в Российской Федерации. Доступно по: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (дата обращения 22.02.2025).
 Information on medicinal products introduced into civil circulation in the Russian Federation. Available at: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (accessed 22.02.2025). (In Russ.).

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

И.А. Андреяшкина / I.A. Andreyashkina: <https://orcid.org/0000-0003-2646-499X>

С.В. Аверьянова / S.V. Averyanova: <https://orcid.org/0009-0008-3023-4023>

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Клинически значимые риски развития межлекарственных взаимодействий у пациентов с прогрессирующими формами рака предстательной железы на фоне терапии ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения: междисциплинарный анализ проблемы

С.М. Жучкова¹, Д.А. Сычев², Б.Я. Алексеев^{3,4}, Г.А. Громова⁵, А.Ю.М.З. Абдельгафур Омар⁶

¹БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии; Россия, 428020 Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 31;

²Государственный научный центр Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119435 Москва, Абрикосовский пер., 2;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁵ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5;

⁶ГАОУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

Контакты: Светлана Михайловна Жучкова crista007@mail.ru

Расширение терапевтических возможностей при прогрессирующем раке предстательной железы, в частности применение ингибиторов андрогенных рецепторов (иАР) 2-го поколения на ранних линиях терапии, привело к значимому увеличению продолжительности жизни пациентов. Увеличение времени до прогрессирования заболевания и, как следствие, линий терапии с применением данного фармакологического класса препаратов у возрастной когорты пациентов с высокой распространенностью коморбидной патологии и полипрагмазией создает значительный риск развития нежелательных межлекарственных взаимодействий.

В настоящем обзоре рассмотрены фармакокинетические и фармакогенетические особенности современных иАР 2-го поколения – апалутамида, энзалутамида и даролутамида, а также механизмы их межлекарственных взаимодействий на уровне изоферментов системы цитохрома P450 и белков-транспортёров. Особое внимание уделено клинически значимым взаимодействиям с антикоагулянтами, антиаритмическими препаратами, гиполипидемическими и сахароснижающими средствами.

Продemonстрировано, что терапия энзалутамидом (сильный индуктор CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) и апалутамидом (индуктор CYP3A4 и CYP2C9) способна снижать системную экспозицию широкого круга сопутствующих лекарственных средств, а именно препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и антикоагулянтов, что может приводить к утрате их клинической эффективности и сопровождаться высоким риском клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Даролутамид, не являющийся индуктором или ингибитором ключевых изоферментов цитохрома P450, демонстрирует минимальный потенциал к фармакокинетическим взаимодействиям и характеризуется более предсказуемым профилем безопасности у пациентов с полипрагмазией.

Оценка коморбидного фона и риска межлекарственных взаимодействий является критически важным элементом при выборе терапии на основе иАР 2-го поколения. Для пациентов с раком предстательной железы, получающих множественную комедикацию, особенно препараты с узким терапевтическим окном (антикоагулянты, антиаритмики, противосудорожные), предпочтительным выбором может являться даролутамид в связи с его низким потенциалом к лекарственным взаимодействиям.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ингибитор андрогенных рецепторов 2-го поколения, межлекарственное взаимодействие, полипрагмазия, даролутамид, апалутамид, энзалутамид, цитохром P450

Для цитирования: Жучкова С.М., Сычев Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Клинически значимые риски развития межлекарственных взаимодействий у пациентов с прогрессирующими формами рака предстательной железы на фоне терапии ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения: междисциплинарный анализ проблемы. Онкоурология 2026;22(1):165–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-165-174>

Clinically relevant drug–drug interaction risks in patients with advanced prostate cancer treated with second-generation androgen receptor inhibitors: an interdisciplinary perspective

S.M. Zhuchkova¹, D.A. Sychev², B.Ya. Alekseev^{3, 4}, G.A. Gromova⁵, A.Yu.M.Z. Abdelgafur Omar⁶

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Chuvash Republic; 31 Fedora Gladkova St., Cheboksary 428020, Russia;

²State Scientific Center of the Russian Federation, Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Pereulok, Moscow 119435, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Republican Oncology Dispensary of the Republic of Karelia; 5 Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185002, Russia;

⁶Research Institute of Clinical Oncology; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603163, Russia

Contacts: Svetlana Mikhaylovna Zhuchkova crista007@mail.ru

Expansion of therapeutic options for progressive prostate cancer, particularly the use of second-generation androgen receptor inhibitors (SGARIs) in earlier therapy lines, has led to a significant increase in patient survival. The longer time to progression and, consequently, the higher number of treatment lines involving this pharmacological class in an elderly patient population with high prevalence of comorbidity and polypharmacy creates a substantial risk of adverse drug–drug interactions.

This review examines the pharmacokinetic and pharmacogenetic characteristics of modern SGARIs: apalutamide, enzalutamide, and darolutamide, as well as the mechanisms of their drug–drug interactions at the level of cytochrome P450 isoenzymes and transporter proteins. Particular attention is paid to clinically significant interactions with anticoagulants, antiarrhythmic agents, lipid-lowering drugs, and glucose-lowering medications.

It is demonstrated that therapy with enzalutamide (a strong inducer of CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19) and apalutamide (an inducer of CYP3A4 and CYP2C9) can reduce systemic exposure of a wide range of concomitant medications, including drugs used to treat cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and anticoagulants. This may lead to loss of their clinical efficacy and is associated with a high risk of clinically significant drug–drug interactions. Darolutamide, which is neither an inducer nor an inhibitor of key cytochrome P450 isoenzymes, demonstrates minimal potential for pharmacokinetic interactions and is characterized by a more predictable safety profile in patients with polypharmacy.

Assessment of the comorbidity burden and the risk of drug–drug interactions is a critically important element during selection of therapy based on SGARIs. For patients with prostate cancer receiving multiple concomitant medications, especially those with a narrow therapeutic window (anticoagulants, antiarrhythmics, anticonvulsants), darolutamide may be the preferred choice due to its low potential for drug interactions.

Keywords: prostate cancer, second-generation androgen receptor inhibitor, drug–drug interaction, polypharmacy, darolutamide, apalutamide, enzalutamide, cytochrome P450

For citation: Zhuchkova S.M., Sychev D.A., Alekseev B.Ya., et al. Clinically relevant drug–drug interaction risks in patients with advanced prostate cancer treated with second-generation androgen receptor inhibitors: an interdisciplinary perspective. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(1):165–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-165-174>

Введение

Современные терапевтические возможности в онкоурологии демонстрируют значительный прорыв в лечении пациентов с прогрессирующими формами рака предстательной железы (РПЖ), такими как метастатический гормоночувствительный (мГЧРПЖ) и неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ [1]. Активное внедрение в клиническую практику ингибиторов андрогенных рецепторов (иАР) 2-го поколения —

апалутамида, энзалутамида и даролутамида — позволило существенно улучшить показатели общей и безметастатической выживаемости пациентов [2, 3].

Вместе с тем увеличение продолжительности жизни пациентов и расширение спектра системного лечения сопровождаются ростом клинической значимости межлекарственных взаимодействий. Это особенно актуально у пациентов пожилого возраста, для которых характерны сердечно-сосудистые заболевания, сахарный

диабет, хроническая болезнь почек, остеопороз и другие возраст-ассоциированные состояния [4, 5]. Эти больные часто получают многокомпонентную сопутствующую терапию, что существенно увеличивает риск клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

По данным клинической практики, среднее число одновременно принимаемых препаратов у коморбидного пациента пожилого возраста составляет не менее 7–9 [4]. Наиболее часто назначаются антикоагулянты, антиагреганты, антигипертензивные препараты, статины, сахароснижающие средства и препараты, влияющие на центральную нервную систему. Значительная часть этих лекарственных средств (ЛС) метаболизируется с участием ферментов системы цитохрома P450 (CYP) либо транспортируется мембранными белками-переносчиками. На практике клинически значимые межлекарственные взаимодействия могут реализоваться в виде изменения профилей эффективности и безопасности как терапии основного заболевания, так и препаратов, направленных на коррекцию коморбидных патологий. Кроме того, ряд пациентов могут находиться на длительной фармакотерапии, противоречащей критериям Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества, 2023 г.) [6].

Скорость метаболизма ЛС у пациентов пожилого возраста меняется. При этом не всегда в рутинной клинической практике проводятся оценка мониторинга функции почек и соответствующая своевременная редукция доз ЛС.

В связи с этим при выборе иАП 2-го поколения необходима обязательная оценка рисков потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Ключевым механизмом фармакокинетических межлекарственных взаимодействий является модуляция активности ферментов системы CYP — основного семейства ферментов, ответственных за метаболизм большинства лекарств в печени. Наибольшее клиническое значение имеют изоформы CYP3A4 (метаболизирует >50 % всех ЛС), CYP2C9 и CYP2C19 [7].

Ингибитор CYP — это вещество, которое снижает активность фермента, что приводит к замедлению метаболизма других препаратов, их накоплению в плазме крови и повышению риска развития дозозависимых нежелательных явлений.

Индуктор CYP — это вещество, которое повышает синтез и активность фермента, ускоряя метаболизм других препаратов. Это приводит к снижению их концентрации в плазме крови и, как следствие, к потере терапевтической эффективности.

Цель данного обзора — анализ рисков развития нежелательных межлекарственных взаимодействий между иАП 2-го поколения (апалутамид, энзалутамид, даролутамид) и наиболее часто назначаемой комедикацией у пациентов с РПЖ.

Сравнительные фармакокинетические параметры представителей класса ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения

Энзалутамид — первый из зарегистрированных иАП нового поколения, нестероидный антагонист андрогенных рецепторов [8] (рис. 1). Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность не зависит от приема пищи. Имеет большой объем распределения и активно проникает через гематоэнцефалический барьер (рис. 2). Метаболизм происходит преимущественно в печени с участием изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 с образованием активного N-дезметилэнзалутамида. Период полувыведения энзалутамида ~5,8 сут в равновесном состоянии [9], что обуславливает его кумуляцию и длительное сохранение эффектов даже после отмены. Фармакогенетически важно, что вариации активности гена CYP2C8 могут влиять на экспозицию энзалутамида. Например, при совместном приеме сильного ингибитора CYP2C8 AUC (area under the curve, площадь под кривой) энзалутамида увеличивается в 4,26 раза [2, 8]. Поэтому при сочетании с препаратами ингибиторами CYP2C8 рекомендовано снижать дозу энзалутамида (до ~80 мг/сут). Влияние ингибиторов CYP3A4 менее выражено, корректировка дозы в этом случае не требуется. Основной путь выведения энзалутамида происходит через кишечник, и частично препарат выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов [9].

Апалутамид — также пероральный иАП, близкий по структуре к энзалутамиду, но обладающий некоторыми фармакокинетическими особенностями (см. рис. 1). Он также хорошо всасывается, не требует приема с пищей. Метаболизируется в печени ферментами CYP2C8 и CYP3A4 с образованием активного метаболита N-дезметилапалутамида [10]. Полиморфизмы гена CYP2C8 с пониженной активностью способны повышать экспозицию апалутамида и усиливать риск его токсичности [11]. Эффективный период полувыведения апалутамида ~3 сут, несколько короче, чем у энзалутамида, но все же достаточный для режима дозирования 1 раз в день (стандартная доза 240 мг/сут) [10]. Выводится препарат главным образом кишечником и частично почками в виде метаболитов. Апалутамид также активно пенетрирует через гематоэнцефалический барьер, что связано с наблюдаемыми нежелательными явлениями, ассоциированными центральной нервной системой (см. рис. 2).

Даролутамид — новейший представитель иАП 2-го поколения, отличающийся уникальной химической структурой и фармакокинетическим профилем [12] (см. рис. 1). Его биодоступность ниже (~30 %) и значительно повышается при приеме с пищей, поэтому даролутамид принимают во время еды. Даролутамид характеризуется относительно небольшим объемом

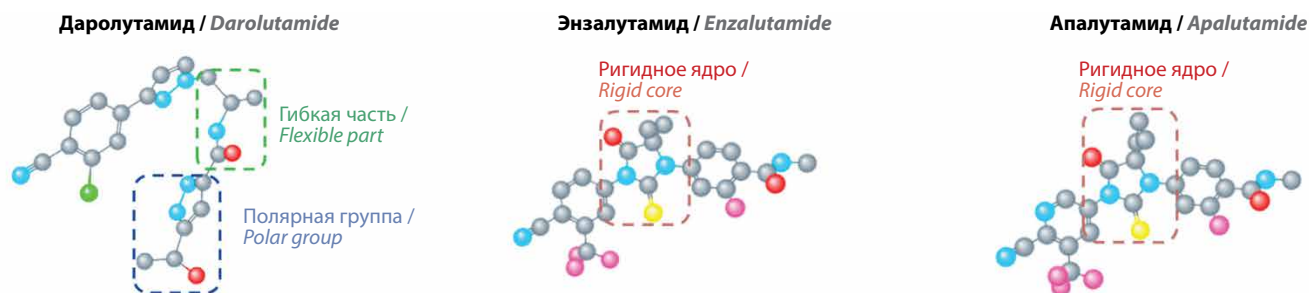


Рис. 1. Структура молекулы даролутамида, энзалутамида и апалутамида
Fig. 1. Structures of darolutamide, enzalutamide and apalutamide molecules

распределения и незначительным проникновением через гематоэнцефалический барьер по сравнению с апалутамидом и энзалутамидом, благодаря чему центральные побочные эффекты минимальны [13] (см. рис. 2). Метаболизм даролутамида происходит двумя путями: через CYP3A4 (окислительная биотрансформация до активного метаболита кетодаролутамида) и посредством УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A1, UGT1A9) [8]. Период полувыведения даролутамида ~16–20 ч, поэтому препарат применяется дважды в день (600 мг 2 раза в сутки, суммарно 1200 мг). Даролутамид выводится примерно на 2/3 с мочой и на 1/3 с калом в виде метаболитов [14].

Необходимо отметить, что умеренное нарушение функции печени или почек не приводит к клинически значимому увеличению экспозиции даролутамида и не требует коррекции дозы. Однако при тяжелой печеночной недостаточности рекомендовано снижение начальной дозы [14]. Фармакогенетических влияний (например, полиморфизмов ферментов) для даролутамида пока не выявлено, но благодаря двойному пути метаболизма риск вариабельности ниже по сравнению с другими представителями фармакологического класса иАП 2-го поколения.

Сравнительные характеристики фармакокинетики даролутамида, апалутамида и энзалутамида представлены в табл. 1.

Механизмы межлекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450

Энзалутамид и апалутамид обладают схожим профилем межлекарственных взаимодействий, обусловленным их способностью индуцировать изоферменты CYP и некоторые транспортные белки [8, 11]. Энзалутамид – сильный индуктор CYP3A4, а также умеренный индуктор CYP2C9 и CYP2C19 [8]. Кроме того, энзалутамид индуцирует фермент UGT1A1 и экспрессию транспортеров ЛС. Так, отмечено усиление активности Р-гликопротеина (P-gp), MRP2, BCRP, OATP1B1 и др. [15]. Практически это приводит к ускорению метаболизма многих сопутствующих лекарств и снижению их концентрации в плазме. Так, совместное назначение энзалутамида (160 мг/сут) вызывало снижение AUC чувствительных субстратов: мидазолама (CYP3A4) на 86 %, S-варфарина (CYP2C9) на 56 % и омепразола (CYP2C19) на 70 %. В результате концентрации этих препаратов снижаются до субтерапевтических, что чревато потерей эффекта [15]. Апалута-

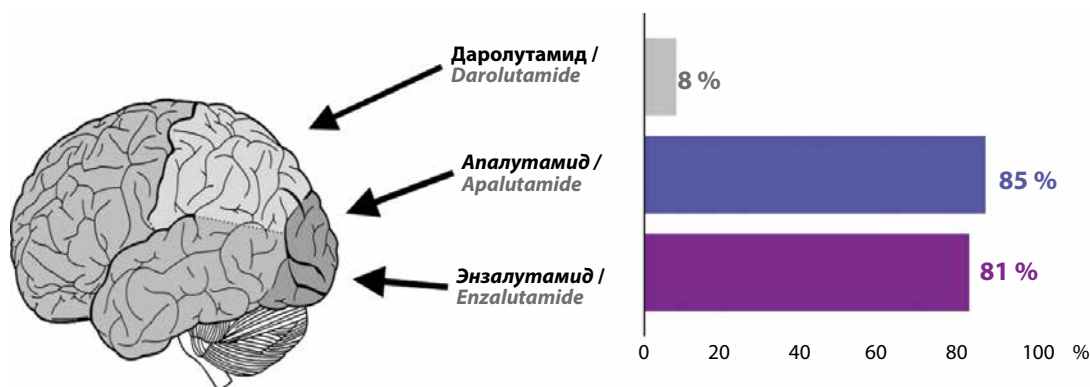


Рис. 2. Соотношение концентрации ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения в головном мозге/крови согласно доклиническим моделям
Fig. 2. Ratio between concentrations of second-generation androgen receptor inhibitors in the brain and the blood according to preclinical models

Таблица 1. Сравнительные характеристики фармакокинетики ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения

Table 1. Comparative characteristics of second-generation androgen receptor inhibitors pharmacokinetics

Параметр Parameter	Даролутамид Darolutamide	Апалутамид Apalutamide	Энзалутамид Enzalutamide
Период полувыве- дения Half-life	~20 ч (короткий) ~20 h (very short)	~3–4 дня (длительный) ~3–4 days (long)	~5–6 дней (очень длительный) ~5–6 days (very long)
Основной метабо- лизм Main metabolism	СУР3А4 (окисление) + UGT1A1/1A9 (глюкуронирование) CYP3A4 (oxidation) + UGT1A1/1A9 (glucuronidation)	СУР3А4 и СУР2С8 (окисление до активного метаболита) CYP3A4 and CYP2C8 (oxidation to active metabolite)	СУР3А4 и СУР2С8 (окисление до активного метаболита) CYP3A4 and CYP2C8 (oxidation to active metabolite)
Активные метабо- литы Active metabolites	Кетодаролутамид (активный) Ketodarolutamide (active)	N-дезметилапалутамид (актив- ный) N-desmethyl apalutamide (active)	N-дезметилэнзалутамид (активный) N-desmethyl enzalutamide (active)
Проникновение в ЦНС CNS penetration	Незначительное (минимум ЦНС-эффектов) Insignificant (minimal CNS effects)	Выраженное (есть ЦНС-эффе- кты) Pronounced (CNS effects present)	Выраженное (есть ЦНС-эффе- кты) Pronounced (CNS effects present)
Прием с пищей Administration with food	Требуется (повышает всасывание) Required (increases absorption)	Не критичен (можно независи- мо от еды) Not critical (can be taken independently from food)	Не критичен (можно независи- мо от еды) Not critical (can be taken independently from food)
Выведение Elimination	63 % с мочой, 32 % с калом (метаболиты) 63 % with urine, 32 % with stool (metabolites)	~70 % с калом, ~30 % с мочой (метаболиты)* ~70 % with stool, ~30 % with urine (metabolites)*	~70 % с калом, ~30 % с мочой (метаболиты)* ~70 % with stool, ~30 % with urine (metabolites)*
Особенности Special features	Нет кумуляции, минимум эффектов отмены No cumulation, minimal withdrawal symptoms	Кумуляция умеренная, возмоз- на задержка эффектов Moderate cumulation, effect delay is possible	Выраженная кумуляция, эффекты сохраняются после отмены Pronounced cumulation, effects persist after cessation

*Показатели выведения апалутамида и энзалутамида оцениваются по данным клинической фармакокинетики: оба препара-та преимущественно выводятся через печень с желчью, доля почечной экскреции незначительна.

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.

*Characteristics of apalutamide and enzalutamide excretion are evaluated per clinical pharmacokinetics data: both drugs are primarily eliminated through the liver with bile; percentage of renal excretion is insignificant.

Note. CNS — central nervous system.

мид сходным образом индуцирует ферменты: *in vivo* показано, что он является мощным индуктором СУР3А4 и СУР2С19 и слабым индуктором СУР2С9 [16]. Таким образом, оба препарата существенно ускоряют метаболизм ряда ЛС — антикоагулянтов, бензодиазепинов, некоторых статинов, противоэпилептических, психотропных средств и др., что требует тщательного мониторинга эффективности сопутствующей терапии. Рекомендуется избегать одновременного назначения энзалутамида или апалутамида с варфарином (либо строго контролировать показатель международного нормализованного отношения), некоторыми опиоидными анальгетиками (например, фентанил, трамадол) и другими препаратами узкого терапевтического диапазона, которые могут утратить

или значительно снизить терапевтическую эффективность [15, 16]. Следует учитывать, что фермент-индуцирующий эффект нарастает постепенно, достигает максимума через ~4 нед после начала терапии (по мере накопления препарата) и может сохраняться несколько недель после отмены из-за длительного периода полувыведения. При прекращении лечения энзалутамидом рекомендуется постепенная коррекция доз препаратов, получаемых по поводу сопутствующих заболеваний, чтобы избежать эффекта передозировки, когда индукция ферментов снизится.

Помимо индукции, апалутамид и энзалутамид сами являются субстратами СУР [8]. Однако влияние внешних факторов на их концентрацию различается. Сильные ингибиторы СУР3А4 в умеренной степени

повышают уровни данных иАР, что обычно не требует коррекции дозы, тогда как сильные ингибиторы CYP2C8 значительно замедляют метаболизм энзалутамида, и комбинации таковых препаратов требуют 2-кратного снижения дозы энзалутамида. Для апалутамида клинически значимого влияния индукторов или ингибиторов CYP2C8/3A4 не ожидается, исходя из его метаболизма и данных *in vitro*, поэтому коррекция дозы апалутамида при сопутствующем применении таких средств не требуется [8, 11]. Однако одновременное назначение апалутамида с известными мощными индукторами ферментов (рифампицин, карбамазепин, зверобой) тоже не рекомендуется, так как теоретически они могут снижать концентрацию апалутамида, что может привести к снижению противоопухолевого эффекта [15, 16].

Даролутамид резко отличается от вышеупомянутых представителей фармакологического класса иАР 2-го поколения более благоприятным профилем взаимодействий. Даролутамид не является индуктором цитохромов *in vivo*. В клинических исследованиях показано, что даролутамид в терапевтических концентрациях практически не влияет на метаболизм типичных субстратов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, т. е. не ускоряет их выведение из организма пациента [13, 14, 17]. Это позволяет использовать даролутамид совместно с варфарином, левотироксинам, омепразолом и другими препаратами без существенного риска развития межлекарственных взаимодействий. Так, в анализе популяционной фармакокинетики (на основе данных исследований ARAMIS и ARASENS) подтверждено отсутствие клинически значимого влияния даролутамида на фармакокинетику доцетаксела и ряда других сопутствующих ЛС [18]. Сам даролутамид является субстратом CYP3A4, Р-гр и BCRP, поэтому сильные индукторы этих путей могут снижать его концентрацию [13]. В частности, однократный прием даролутамида после курса рифампицина (индуктор CYP3A4/Р-гр) показал уменьшение АУС даролутамида на 72 %. Таких комбинаций следует избегать и при необходимости лучше подобрать альтернативу (например, вместо рифампицина — другой препарат антибактериального ряда, не влияющий на CYP3A4) [18].

Особое внимание при даролутамиде следует уделять транспортным взаимодействиям. Даролутамид ингибирует BCRP и OATP1B1/1B3 — белки, отвечающие за транспорт ряда лекарств (например, статинов, метотрексата) из крови в ткани [13]. Показательно, что совместный прием даролутамида с розувастатином (субстрат BCRP/OATP1B1) приводил к 5-кратному увеличению АУС и C_{max} розувастатина [13]. То есть даролутамид способен существенно повышать уровни препаратов, являющихся субстратами этих транспортеров (флувастатин, аторвастатин, метотрексат, сульфасалазин и др.), что может повысить риск их токсичности. При сочетании с такими ЛС рекомендуется

контролировать их концентрации или эффекты и при необходимости снижать дозы. С другой стороны, на транспорт через Р-гр даролутамид влияет минимально. В исследовании с дабигатраном (чувствительный субстрат Р-гр) не отмечено изменений экспозиции последнего [8]. Поэтому применение даролутамида с субстратами Р-гр (например, прямыми антикоагулянтами — дабигатран, аписабан; дигоксином и др.) считается безопасным [14].

Таким образом, даролутамид имеет наименее выраженный потенциал к развитию межлекарственных взаимодействий, тогда как энзалутамид и апалутамид требуют очень внимательного подхода при назначении у пациентов с полипрагмазией.

Потенциальные лекарственные взаимодействия апалутамида, энзалутамида и даролутамида представлены в табл. 2.

Клиническая значимость межлекарственных взаимодействий у пациентов с РПЖ определяется не только их потенциальным влиянием на фармакокинетику сопутствующей терапии, но и риском развития тяжелых неблагоприятных исходов. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее вероятную реализацию межлекарственного взаимодействия у коморбидного пациента, получавшего терапию представителем фармакологического класса иАР 2-го поколения по поводу рецидивирующего мГЧРПЖ.

Клинический случай

Пациент, 79 лет, с диагнозом РПЖ (ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), стадия II (сT2cN0M0), состояние после радикальной простатэктомии) и последующим прогрессированием заболевания с манифестацией метастатического поражения костей.

Из анамнеза известно, что в апреле 2012 г. пациенту была выполнена радикальная простатэктомия по поводу локализованного РПЖ. Через 6 мес после радикальной простатэктомии достигнут уровень простатического специфического антигена (ПСА) 0,17 нг/мл. В апреле 2013 г. уровень ПСА составлял 0,01 нг/мл. В августе 2024 г. в рамках лабораторного контроля выявлено повышение уровня ПСА до 2,4 нг/мл (надир 0,01 нг/мл). Назначены дополнительные инструментальные методы диагностики в объеме остеосцинтиграфии и компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением. По данным проведенного комплексного обследования выявлены метастатические очаги в костях на уровне грудных позвонков (Th4, Th5, Th9). Согласно полученным данным пациенту установлен диагноз: мГЧРПЖ, прогрессирование после радикальной простатэктомии. Пациент соответствовал критериям малого объема метастатического поражения по CHAARTED. С сентября 2024 г.

Таблица 2. Потенциальные лекарственные взаимодействия ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения, обусловленные их влиянием на ферменты и белки-переносчики**Table 2.** Potential drug-drug interactions of second-generation androgen receptor inhibitors caused by their interactions with enzymes and transport proteins

Фермент/ транспортер Enzyme/transport protein	Апалутамид Apalutamide	Энзалутамид Enzalutamide	Даролутамид Darolutamide	Примеры взаимодействующих ЛС Examples of interacting drugs
CYP3A4	↓	↓	—	Анальгетики: фентанил, оксикодон. Антикоагулянты: ривароксабан. Сердечно-сосудистые ЛС: амлодипин, амиодарон, дронедазон, фелодипин, нислодипин, ранолазин. Антиагреганты: тикагрелор. Препараты, влияющие на ЦНС: алпразолам, буспирон, донепезил, мидазолам, кветиапин, триазолам. Гиполипидемические ЛС: ловастатин, симвастатин. Урологические ЛС: аванафил, дарифенацин, дутастерид, оксибутинин, солифенацин, тамсулозин, толтеродин, варденафил Analgesics: fentanyl, oxycodone. Anticoagulants: rivaroxaban. Cardiovascular drugs: amlodipine, amiodarone, dronedarone, felodipine, nisoldipine, ranolazine. Antiplatelet agents: ticagrelor. CNS agents: alprazolam, buspirone, donepezil, midazolam, quetiapine, triazolam. Lipid-lowering drugs: lovastatin, simvastatin. Urological drugs: avanafil, darifenacin, dutasteride, oxybutynin, solifenacin, tamsulosin, tolterodine, vardenafil
CYP2C9	↓	↓	—	Антикоагулянты: варфарин. Антидиабетические ЛС: глипепирид. Антигипертензивные ЛС: лозартан. Противовоспалительные средства: цефекоксиб. Гиполипидемические ЛС: флувастатин Anticoagulants: warfarin. Antidiabetic drugs: glimepiride. Antihypertensive drugs: losartan. Anti-inflammatory drugs: celecoxib. Lipid-lowering drugs: fluvastatin
CYP2C19	↓	↓	—	Бета-адреноблокаторы: пропранолол. Препараты, влияющие на ЦНС: диазепам. ИПП: лансопразол, омепразол, рабепразол Beta-blockers: propranolol. CNS agents: diazepam. PPIs: lansoprazole, omeprazole, rabeprazole
UGT	↓	↓	—	Анальгетики: бупренорфин, морфин. Антиретровирусные ЛС: зидовудин. Противоэпилептические ЛС: вальпроовая кислота Analgesics: buprenorphine, morphine. Antiretroviral drugs: zidovudine. Antiepileptic drugs: valproic acid
Гликопротеин P Glycoprotein P	↓	Имеются данные <i>in vitro</i> (↑) <i>In vitro</i> (↑) data is available	—	Анальгетики: фентанил, оксикодон. Антикоагулянты: дабигатран этексилат. Сердечно-сосудистые ЛС: дигоксин, ранолазин Analgesics: fentanyl, oxycodone. Anticoagulants: dabigatran etexilate. Cardiovascular drugs: digoxin, ranolazine
BCRP	↓	Имеются данные <i>in vitro</i> (↑) <i>In vitro</i> (↑) data is available	↑	Диуретики: фуросемид. Гиполипидемические ЛС: аторвастатин, розувастатин, флувастатин. Противовоспалительные/антибактериальные: сульфасалазин Diuretics: furosemide. Lipid-lowering drugs: atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin. Anti-inflammatory/antibacterial drugs: sulfasalazine
OATP1B1	↓	Имеются данные <i>in vitro</i> (—) <i>In vitro</i> (—) data is available	Имеются данные <i>in vitro</i> (↑) <i>In vitro</i> (↑) data is available	Сердечно-сосудистые ЛС: атенолол. Гиполипидемические ЛС: аторвастатин, питевастатин, розувастатин, правастатин. Антидиабетические ЛС: глибенкламид, натеглинид, репаглинид Cardiovascular drugs: atenolol. Lipid-lowering drugs: atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin. Antidiabetic drugs: glibenclamide, nateglinide, repaglinide

Примечание. ↓ — ингибирование; ↑ — индуцирование; (—) — отсутствие влияния на фермент или транспортер. ИПП — ингибиторы протонной помпы; ЛС — лекарственные средства; ЦНС — центральная нервная система.

Note. ↓ — inhibition; ↑ — induction; (—) — absence of effect on enzyme or transport protein. PPIs — proton pump inhibitors; CNS — central nervous system.

пациенту инициирована системная терапия апалутамидом в дозе 240 мг/сут в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (трипторелин 3,75 мг каждые 28 дней) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

На фоне лечения достигнут выраженный биохимический ответ: уровень ПСА снизился с 2,4 до 0,18 нг/мл в октябре 2024 г. и до 0,17 нг/мл в апреле 2025 г. Уровень тестостерона сохранялся в пределах кастрационного диапазона (0,67–1,35 нмоль/л).

Коморбидный фон был представлен ишемической болезнью сердца, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, артериальной гипертензией III стадии, хронической сердечной недостаточностью IIА функционального класса, хронической болезнью почек IIIа стадии (клиренс креатинина 45 мл/мин) и хронической сенсоневральной тугоухостью I степени. В качестве постоянной сопутствующей терапии пациент получал индапамид 1,5 мг/сут, ривароксабан 15 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, торасемид 5 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут.

С учетом профиля сопутствующей терапии пациент исходно относился к группе высокого риска клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Апалутамид является индуктором CYP3A4, CYP2C19, в меньшей степени CYP2C9, а также может влиять на активность P-gp [10, 16]. Ривароксабан частично метаболизируется с участием CYP3A4 и является субстратом P-gp, в связи с чем совместное назначение с апалутамидом потенциально может приводить к снижению его системной экспозиции и уменьшению антикоагулянтного эффекта.

В апреле 2025 г., несмотря на продолжающийся прием ривароксабана и отсутствие признаков опухолевого прогрессирования на фоне комбинированной терапии с применением апалутамида, у пациента развилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. При анализе клинической ситуации не выявлено убедительных альтернативных причин, способных в полной мере объяснить развитие сосудистого события: отсутствовали сведения о пропусках приема антикоагулянта, не отмечено выраженной декомпенсации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, острого инфекционного процесса или иных временных провоцирующих факторов. С учетом фибрилляции предсердий, длительной антикоагулянтной терапии до назначения апалутамида и известного индуцирующего влияния апалутамида на CYP3A4 и P-gp наиболее вероятным механизмом развития ишемического инсульта было признано клинически значимое межлекарственное взаимодействие между апалутамидом и ривароксабаном, приведшее к снижению антитромботической эффективности последнего.

После развития осложнения и консультации с врачом-клиническим фармакологом принято решение о пересмотре дальнейшей тактики терапии. С учетом не-

обходимости длительной антикоагулянтной терапии и высокого риска повторных тромбоэмболических событий дальнейшее ведение пациента потребовало коррекции противоопухолевого лечения по поводу мГЧРПЖ с обязательным учетом профиля межлекарственных взаимодействий. В сложившейся клинической ситуации наиболее целесообразным видится замена в схеме терапии препарата иАР 2-го поколения, что позволит пациенту продолжить эффективную системную противоопухолевую терапию по поводу мГЧРПЖ, пролонгировать время до развития метастатического кастрационно-резистентного РПЖ и увеличить показатель общей выживаемости. Наиболее перспективным препаратом для продолжения терапии по схеме иАР 2-го поколения в комбинации с андрогендепривационной терапией видится представитель того же фармакологического класса — даролутамид, продемонстрировавший более выгодный профиль развития межлекарственных взаимодействий с другими препаратами комедикации, в том числе с антитромботическими препаратами.

Обсуждение

Представленное наблюдение подчеркивает, что межлекарственные взаимодействия при применении иАР 2-го поколения имеют не только теоретическое, но и непосредственное клиническое значение. У пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой коморбидностью снижение экспозиции прямых оральных антикоагулянтов на фоне приема индукторов CYP3A4/P-gp может сопровождаться тяжелыми тромбоэмболическими осложнениями, быть причиной развития ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и других кардиологических осложнений. В подобных клинических ситуациях предпочтение целесообразно отдавать препаратам с минимальным потенциалом фермент-индуцированных взаимодействий. Даролутамид может рассматриваться как предпочтительная опция, поскольку не обладает индуцирующим действием на основные изоферменты системы CYP450 и характеризуется значительно меньшим потенциалом фармакокинетических взаимодействий с антикоагулянтами и другой комедикацией.

Заключение

Полипрагмазия, обусловленная высокой распространенностью сердечно-сосудистой и иной возраст-ассоциированной коморбидности, является характерной особенностью пациентов с прогрессирующим РПЖ и существенно повышает риск клинически значимых межлекарственных взаимодействий на фоне системной противоопухолевой терапии.

Часто используемые в клинической практике препараты энзалутамид и апалутамид, обладая выраженным индуцирующим действием в отношении ферментов системы CYP, могут снижать системную

экспозицию и клиническую эффективность ряда ЛС, включая антикоагулянты, антиаритмические препараты, гипогликемические и отдельные гиполипидемические средства. У пациентов пожилого возраста подобные взаимодействия способны оказывать непосредственное влияние на прогноз и безопасность лечения.

Даролутамид характеризуется наиболее благоприятным фармакокинетическим профилем среди иАП 2-го поколения и минимальным потенциалом клини-

чески значимых взаимодействий на уровне основных изоферментов CYP450. Это делает его особенно привлекательным вариантом терапии у пациентов с выраженной коморбидностью и полипрагмазией.

Таким образом, оценка риска межлекарственных взаимодействий должна быть интегрирована в алгоритм персонализированного выбора иАП 2-го поколения у пациентов с РПЖ и рассматриваться как один из ключевых факторов повышения безопасности и эффективности лечения.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Практические рекомендации RUSSCO. Рак предстательной железы. 2025.
RUSSCO Practical Guidelines. Prostate Cancer. 2025. (In Russ.).
2. Appukkuttan S., Ko G., Fu C. et al. Drug-drug interaction potential among patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with novel androgen receptor inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024;24(5):325–33. DOI: 10.1080/14737140.2024.2328778
3. Rice M.A., Malhotra S.V., Stoyanova T. Second-generation antiandrogens: from discovery to standard of care in castration resistant prostate cancer. *Front Oncol* 2019;9:801. DOI: 10.3389/fonc.2019.00801
4. Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Богова О.Т. и др. Полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия как фактор риска падений у пациентов старческого возраста. *Успехи геронтологии* 2022;35(4):552–8.
Ilyina E.S., Shalygin V.A., Bogova O.T. et al. Polypharmacy and drug-drug interactions as a risk factor for falls in elderly patients. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology* 2022;35(4):552–8. (In Russ.).
5. Ritchie C.S., Kvale E., Fisch M.J. Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. *J Oncol Pract* 2011;7(6):371–4. DOI: 10.1200/JOP.2011.000460
6. Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Воробьева А.В. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). *Безопасность и риск фармакотерапии* 2024;12(3):253–67. DOI: 10.30895/2312-7821-2024-420
Sychev D.A., Cherniaeva M.S., Rozhkova M.A., Vorobyova A.E. Potentially inappropriate medications for use in older adults: Beers criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines). *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2024;12(3):253–67. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2024-420
7. Williams J.A., Hyland R., Jones B.C. et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure ratios. *Drug Metab Dispos* 2004;32(11):1201–8. DOI: 10.1124/dmd.104.000794
8. Bolek H., Yazgan S.C., Yekedüz E. et al. Androgen receptor pathway inhibitors and drug-drug interactions in prostate cancer. *ESMO Open* 2024;9(11):103736. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103736
9. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Энзалутамид».
10. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Апалутамид».
11. State Register of Medicines. Instructions for medical use of the medicinal product “Enzalutamide”. (In Russ.).
12. State Register of Medicines. Instructions for medical use of the medicinal product “Apalutamide”. (In Russ.).
13. Zhu L.L., Yu L.Y., Wang Y.H., Zhou Q. CYP2C8-mediated drug-drug interactions and the factors influencing the interaction magnitude. *Drug Des Devel Ther* 2025;19:8391–413. DOI: 10.2147/DDDT.S541536
14. Cattrini C., Caffo O., De Giorgi U. et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a critical review. *Cancers (Basel)* 2022;14(7):1792. DOI: 10.3390/cancers14071792
15. Podgoršek E., Mehra N., van Oort I.M. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the next generation androgen receptor inhibitor darolutamide. *Clin Pharmacokinet* 2023;62(8):1049–61. DOI: 10.1007/s40262-023-01268-w
16. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Даролутамид».
17. State Register of Medicines. Instructions for medical use of the medicinal product “Darolutamide”. (In Russ.).
18. Lennep B.W., Mack J., Poondru S. et al. Enzalutamide: understanding and managing drug interactions to improve patient safety and drug efficacy. *Drug Saf* 2024;47(7):617–41. DOI: 10.1007/s40264-024-01415-7
19. Duran I., Carles J., Bulat I. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction of apalutamide, part 1: clinical studies in healthy men and patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(9):1135–48. DOI: 10.1007/s40262-020-00882-2
20. Wenzel M., Nocera L., Coll Ruvo C. et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs apalutamide vs enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25(2):139–48. DOI: 10.1038/s41391-021-00395-4
21. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. *Target Oncol* 2019;14:527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

Authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.М. Жучкова / S.M. Zhuchkova: <https://orcid.org/0000-0002-2295-1363>

Д.А. Сычев / D.A. Sychev: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

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

Г.А. Громова / G.A. Gromova: <https://orcid.org/0009-0008-2406-7767>

А.Ю.М.З. Абдельгафур Омар / A.Yu.M.Z. Abdelgafur Omar: <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>

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.