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

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

2025

CANCER UROLOGY

Том 21 / Vol. 21

«Удаленный наставник» при лапароскопической резекции почки

Рак предстательной железы низкого риска прогрессирования: оперировать нельзя наблюдать

Неоадъювантная полихимиотерапия при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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

ROOU
Российское общество онкоурологов

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.*

3 ТОМ 21 '25

ОСНОВАН В 2005 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./факс: +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**
Корректоры **Т.Н. Помилуйко, А.Д. Жукова**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.В. Степанова**
Служба подписки и распространения
base@abvpress.ru

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Онкоурология. 2025.
Том 21. № 3. 1–228
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
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

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., 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 EAU по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Довбыш Михаил Афанасьевич, *д.м.н., профессор кафедры урологии Запорожского государственного медицинского университета, КУ «Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи» (Запорожье, Украина)*
Красный Сергей Анатольевич, *академик Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)*
Моно Пьер, *профессор Университета Гренобля им. Ж. Фурье (Франция), руководитель отделения урологии АО «Ильинская больница» (Москва, Россия)*
Поляков Сергей Львович, *д.м.н., директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)*
Юнкер Керстин, *профессор, руководитель отделения клинических и экспериментальных исследований при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия), председатель секции научно-экспериментальных исследований при EAU (ESUR)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, *профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)*
Гринберг Ричард, *профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)*
Комяков Борис Кириллович, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*
Кутиков Александр, *д.м.н., ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)*
Мартов Алексей Георгиевич, *д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*
Носов Дмитрий Александрович, *д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*
Савёлов Никита Александрович, *врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*
Ситдыкова Марина Эдуардовна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*
Стилиди Иван Сократович, *академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)*
Ткачёв Сергей Иванович, *д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Фридман Эдди, *заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шиба (Рамат-Ган, Израиль)*
Хайденрайх Аксель, *профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)*

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

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

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

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

ROOU
Russian Association of Oncological Urology
www.roou.ru

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, chemotherapeutists et al.), to contribute to raising the effectiveness of oncologic patients' treatment.

3 VOL. 21 '25

FOUNDED IN 2005

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/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to the electronic editorial system https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index
Editor **N.V. Zhukova**
Coordinating Editor **D.V. Perepechin**
Proofreaders **T.N. Pomiluyko, A.D. Zhukova**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.V. Stepanova**
Subscription & Distribution Service
base@abvpress.ru

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Commu-nications, Information Technologies, and Mass Media (ПИ No. ФС 77-36986 dated 21 July 2009).
If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Onkourologiya". The editorial board is not responsible for advertising content. The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

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

Cancer urology. 2025.
Vol. 21. No 3. 1–228
© Design, layout PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed in the printing house
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy 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

Alyaev, Yuriy G., *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 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, 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)*

СОДЕРЖАНИЕ

Благодарность рецензентам 14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

И.В. Семенякин, Н.К. Гаджиев, А.Д. Петров, И.Б. Джалилов, С.П. Деревянко, А.Е. Черепанов, А.В. Богатов, А.А. Измайлов
Применение технологии «удаленный наставник» во время лапароскопической резекции почки 15

Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкорад, С.В. Кострицкий
Улучшение прогноза у больных старческого возраста с метастатическим почечно-клеточным раком в эпоху системной терапии и факторы, влияющие на показатели выживаемости. 24

М.И. Волкова, М.А. Лядова, Т.А. Нерсесова, Е.С. Кузьмина, Т.Г. Антонова, Е.В. Царева, О.А. Стативко, И.А. Покатаев
Иммуноонкологическая безопасность и токсичность комбинированной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики 41

Д.Д. Кадырова, Ю.В. Анжиганова, Р.А. Зуков
Региональный опыт применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных диссеминированным почечно-клеточным раком 53

Рак предстательной железы

И.Б. Джалилов, В.А. Рыбальченко, Д.И. Румянцева, А.Г. Шкарупа, Д.Д. Шкарупа, А.М. Константинова, Э.М. Мамижев, А.А. Костин, И.В. Семенякин, Н.К. Гаджиев
Рак предстательной железы Глисон 6 (3 + 3): оперировать нельзя наблюдать? 60

С.Б. Петров, А.В. Арнаутов, К.А. Никулина, В.Д. Яковлев, С.А. Рева
Онкологические результаты лапароскопической радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы группы промежуточного риска 69

М.С. Жилов, А.Г. Юсуфов, Р.И. Гуспанов, С.В. Котов
Результаты применения таргетных методов при повторной биопсии предстательной железы у пациентов с отрицательным результатом первичной системной биопсии 82

Рак мочевого пузыря

G.P. Siregar, I.I. Purtantyo, S.M. Warli, D.D. Kadar, F.F. Prapiska
Анализ корреляций между возрастом, тяжестью заболевания, социальными детерминантами здоровья и случаями анемии и нарушения баланса электролитов в популяции пациентов с раком мочевого пузыря, получающих химиолучевую терапию 91

В.М. Мерабишвили, М.В. Беркут, А.К. Носов, А.С. Артемьева, А.С. Мамонтова, С.С. Багненко
Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Одногодичная летальность, детальная локализационная и гистологическая структура, современные возможности диагностики (клинико-популяционное исследование). Часть II 99

В.А. Атдуев, Д.С. Ледяев, Ю.О. Любарская, Н.В. Приходько, К.А. Атдуев, З.К. Кушаев, Д.К. Липатов
Отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии с неоадъювантной полихимиотерапией у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря 113

Е.А. Усынин, А.К. Гураль, Л.А. Таширева, С.В. Вторушин, З.А. Юрмазов
Неоадъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря 124

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Х.И. Хакимов, И.И. Анисеня, Е.А. Усынин, А.А. Черняков, А.В. Богоутдинова, П.К. Ситников, Н.В. Васильев
Редкий случай позднего прогрессирования рака мочевого пузыря в лонную кость без регионарного метастазирования через 12 лет 130

Д.Г. Прохоров, М.И. Школьник, А.Л. Долбов, О.А. Богомолов
Метастаз рака предстательной железы в стенку желудка: клинический случай и обзор литературы 136

Д.А. Лахно, Ю.М. Семенова, М.Б. Зингеренко, А.В. Меских, В.В. Цвиркун
Комплексное лечение олигометастатического рака дистопированной в грудную полость почки при грыже Бохдалека: клиническое наблюдение и обзор литературы 142

ОБЗОРЫ

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Исакова-Сивак, К.В. Сивак, О.Н. Скрябин, И.А. Горбачева, Н.С. Буненков, Е.А. Малышев, А.Х. Бештоев, Т.А. Лелявина
Точки соприкосновения почечно-клеточного рака и нефролитиаза: систематический обзор 148

В.А. Воробьев, Д.С. Мицкевич, О.В. Бакланова, Г.Р. Акперов, И.П. Попов
Обзор диссертационных исследований и инноваций в российской науке (2012–2024), посвященных злокачественным новообразованиям почки 157

Л.Н. Любченко, К.А. Казарян, К.М. Чернавина, И.Н. Заборский, О.Б. Карякин, А.Д. Каприн
Персонализированный подход к системному лечению рака мочевого пузыря: молекулярно-генетические маркеры и новые терапевтические стратегии (обзор литературы) 170

Р.Н. Мустафин
Влияние ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря 190

М.И. Волкова, И.С. Аль-Акел
Рак предстательной железы с поражением регионарных лимфатических узлов: есть ли универсальное решение? 201

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы» 210

ЮБИЛЕИ 222

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 226

CONTENTS

To the Reviewers: Letter of Appreciation 14

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

I.V. Semeniakin, N.K. Gadzhiev, A.D. Petrov, I.B. Dzhalilov, S.P. Derevyanko, A.E. Cherepanov, A.V. Bogatov, A.A. Izmailov
The use of remote mentor technology during laparoscopic partial nephrectomy 15

D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostritsky
Prognosis improvement in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma in the era of systemic therapy and factors affecting survival rates 24

M.I. Volkova, M.A. Lyadova, T.A. Nersesova, E.S. Kuzmina, T.G. Antonova, E.V. Tsareva, O.A. Stativko, I.A. Pokataev
Immuno-oncological safety and toxicity of 1st line combined therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: real world study 41

D.D. Kadyrova, Yu.V. Anzhiganova, R.A. Zukov
Regional experience of administration of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with disseminated renal cell carcinoma 53

Prostate cancer

I.B. Dzhalilov, V.A. Rybalchenko, D.I. Rumyantseva, A.G. Shkarupa, D.D. Shkarupa, A.M. Konstantinova, E.M. Mamizhev, A.A. Kostin, I.V. Semeniakin, N.K. Gadzhiev
Prostate cancer Gleason score 6 (3 + 3): To operate or not to operate? 60

S.B. Petrov, A.V. Arnautov, K.A. Nikulina, V.D. Yakovlev, S.A. Reva
Oncological outcomes of laparoscopic radical prostatectomy in patients with intermediate risk prostate cancer 69

M.S. Zhilov, A.G. Yusufov, R.I. Guspanov, S.V. Kotov
Results of using targeted methods in repeat prostate biopsy in patients with negative results of primary systemic biopsy 82

Urinary bladder cancer

G.P. Siregar, I.I. Purtantyo, S.M. Warli, D.D. Kadar, F.F. Prapiska
Correlation analysis between age, severity, and social determinant with anemia and electrolyte imbalance occurrences in bladder cancer population with chemoradiation treatment plan 91

V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, A.K. Nosov, A.S. Artemyeva, A.S. Mamontova, S.S. Bagnenko
The state of cancer care in Russia: malignant neoplasms of the bladder (C67). One-year mortality, details of location and histological structure, modern diagnostics (clinical and population study) Part II 99

V.A. Atduev, D.S. Ledyaev, Yu.O. Lyubarskaya, N.V. Prikhod'ko, K.A. Atduev, Z.K. Kushaev, D.K. Lipatov
Long-term oncological outcomes of radical cystectomy with neoadjuvant polychemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer 113

E.A. Usynin, A.K. Gural, L.A. Tashireva, S.V. Vtorushin, Z.A. Yurmazov
Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer 124

CLINICAL NOTES

Kh.I. Khakimov, I.I. Anisenya, E.A. Usynin, A.A. Chernyakov, A.V. Bogoutdinova, P.K. Sitnikov, N.V. Vasiliev
A rare case of late progression of bladder cancer to the pubic bone without regional progression after 12 years. 130

D.G. Prokhorov, M.I. Shkolnik, A.L. Dolbov, O.A. Bogomolov
Prostate cancer metastasis to the stomach wall: a case report and literature review 136

D.A. Lakhno, Yu.M. Semenova, M.B. Zingerenko, A.V. Meskikh, V.V. Tsvirkun
Multimodal treatment of oligometastatic cancer of ectopic intrathoracic kidney with Bochdalek's hernia: clinical observation and literature review **142**

REVIEWS

S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Isakova-Sivak, K.V. Sivak, O.N. Skryabin, I.A. Gorbacheva, N.S. Bunenkov, E.A. Malyshev, A.Kh. Beshtoev, T.A. Lelyavina
Renal cell carcinoma in patients with nephrolithiasis: systematic review **148**

V.A. Vorobev, D.S. Mickevich, O.V. Baklanova, G.R. Akperov, I.P. Popov
Narrative review of dissertation research and innovations in Russian science (2012–2024) on malignant kidney tumors **157**

L.N. Lyubchenko, K.A. Ghazaryan, K.M. Chernavina, I.N. Zaborskiy, O.B. Karyakin, A.D. Kaprin
Personalized approach to systemic treatment of bladder cancer: molecular and genetic markers and new therapeutic strategies (literature review) **170**

R.N. Mustafin
Role of retroelements in bladder cancer development **190**

M.I. Volkova, I.S. Al-Akel
Prostate cancer with regional lymph node involvement: Is there a universal solution? **201**

RESOLUTION

Resolution of the Expert Council on the topic "Modern approaches to drug therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer" **210**

JUBILEE 222

INFORMATION FOR AUTHORS 226

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 2025 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику РАН профессору В.Б. Матвееву, член-корреспонденту РАН профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору М.И. Волковой, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору Д.Г. Цариченко, профессору В.И. Широкораду, к.м.н. М.В. Беркут, к.м.н. П.В. Булычкину, к.м.н. М.И. Глузману, к.м.н. Я.В. Гридневой, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Н.Г. Кешишеву, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. Д.В. Перепечину, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 3-го выпуска журнала за 2025 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 2025, the journal's pool of external reviewers consist of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; the Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor M.I. Volkova; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor D.G. Tsarichenko; Professor V.I. Shirokorad; M.V. Berkut, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; M.I. Gluzman, PhD; Ya.V. Gridneva, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; N.G. Keshishev, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; D.V. Perepechin, PhD; A.M. Popov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2025.

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

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-15-23

CC BY 4.0

Применение технологии «удаленный наставник» во время лапароскопической резекции почки

И.В. Семенякин[1], Н.К. Гаджиев[2], А.Д. Петров[2], И.Б. Джалилов[2], С.П. Деревянко[1], А.Е. Черепанов[2], А.В. Богатов[3], А.А. Измайлов[4]

[1]АО «Группа компаний «МЕДСИ» Москва; Россия, 123056 Москва, пер. Грузинский, 3а;
[2]Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;
[3]«Инногеотех»; Россия, Республика Татарстан, 420500 Иннополис, ул. Центральная, 300;
[4]ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия 143515 Московская область, п. Истра, 27, стр. 1

Контакты: Игорь Владимирович Семенякин *dr.semeniakin@gmail.com*

Введение. Развитие цифровых технологий открыло новые возможности в хирургическом обучении. Одной из таких инноваций является технология «удаленный наставник», позволяющая опытному хирургу оказывать помощь менее опытному коллеге в реальном времени на расстоянии, используя смешанную реальность и телекоммуникации.
Цель исследования – разработать технологию «удаленный наставник» и оценить ее удобство использования при лапароскопической резекции почки с точки зрения как ученика, так и наставника.
Материалы и методы. Проведено 10 лапароскопических резекций почки с применением технологии дополненной реальности и системы «удаленный наставник». После каждой операции наставник и ученик заполняли анкету, оценивая качество аудио-/видеосвязи, простоту интерфейса и полноту коммуникации. Применялись очки Hololens II и специальное программное обеспечение. Данные анализировались с использованием непараметрических критериев и корреляционного анализа.
Результаты. Медианный возраст учеников составил 36,5 года, наставников – 60 лет. Все участники высоко оценили качество взаимодействия через систему. Ни один из участников не выбрал отрицательные варианты ответа. Установлены статистически значимые положительные корреляции между возрастом/опытом операторов и уровнем удовлетворенности системой. Технология показала высокую стабильность и субъективную эффективность.
Заключение. Технология «удаленный наставник» может стать важным инструментом для повышения доступности хирургического обучения. Она показала высокую степень удовлетворенности пользователей и техническую реализуемость, хотя требуются дальнейшая валидация и расширенные исследования с контрольными группами.

Ключевые слова: рак почки, смешанная реальность, «удаленный наставник», лапароскопическая резекция почки

Для цитирования: Семенякин И.В., Гаджиев Н.К., Петров А.Д. и др. Применение технологии «удаленный наставник» во время лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2025;21(3):15–23.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-15-23

The use of remote mentor technology during laparoscopic partial nephrectomy

I.V. Semeniakin[1], N.K. Gadzhiev[2], A.D. Petrov[2], I.B. Dzhalilov[2], S.P. Derevyanko[1], A.E. Cherepanov[2], A.V. Bogatov[3], A.A. Izmailov[4]

[1]Joint Stock Company "Medsi group"; 3a Gruzinsky Pereulok, Moscow 123056, Russia;
[2]Saint Petersburg State University Hospital; 7/9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;
[3]Innogeotech; 300 Tsentralnaya St., Innopolis 420500, Republic of Tatarstan, Russia;
[4]Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Igor Vladimirovich Semeniakin *dr.semeniakin@gmail.com*

Background. Advancements in digital technologies have revolutionized surgical education. One such innovation is the remote mentor technology, which enables experienced surgeons to assist less experienced colleagues in real time using mixed reality and telecommunication tools.

Aim. To develop a remote mentoring system and assess its usability during laparoscopic partial nephrectomy from both the trainee and the mentor perspectives.
Materials and methods. Ten laparoscopic partial nephrectomies were performed using augmented reality and the Remote Mentor system. After each surgery, both mentors and trainees completed structured questionnaires assessing the quality of audiovisual exchange, interface intuitiveness, and communication completeness. The system used Hololens II and cloud-based software. Data were analyzed using non-parametric tests and correlation analysis.
Results. The median age of trainees was 36.5 years; mentors – 60 years. All participants rated the system highly, with no negative responses recorded. Significant positive correlations were found between operator age/experience and satisfaction scores. The system demonstrated strong technical performance and high subjective efficacy.
Conclusion. The remote mentoring system presents a promising tool for expanding access to surgical training. It showed high user satisfaction and technical feasibility. However, further validation with larger randomized studies is necessary.

Keywords: renal cell carcinoma, mixed reality, remote mentor, laparoscopic partial nephrectomy

For citation: Semeniakin I.V., Gadzhiev N.K., Petrov A.D. et al. The use of remote mentor technology during laparoscopic partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):15–23. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-15-23

Введение

В последние десятилетия медицинская хирургическая практика претерпевает значительные изменения благодаря развитию цифровых технологий. Одним из инновационных направлений хирургии является технология «удаленный наставник» [1, 2]. Она использует информационные и телекоммуникационные технологии для передачи хирургических знаний от эксперта (наставника) к оперирующему хирургу (ученику) [3–5]. Наставник и ученик могут находиться в разных географических точках. Большинство современных систем теленаставничества в хирургии включают обмен аудио- и видеоинформацией с экспертом с передачей изображения операционного поля [6–9]. Такие системы подходят как для открытых вмешательств, так и для эндоскопических. Удаленное наставничество в хирургии представляет собой синтез традиционных методов обучения и современных технологий, таких как телемедицина и виртуальная реальность. Дистанционное взаимодействие между наставником и учеником открывает новые возможности для обучения и повышения квалификации хирургов, особенно в условиях ограниченного доступа к высококвалифицированным специалистам и обучающим центрам [10]. Система «удаленный наставник», разработанная для резекций почки, может помочь ученику улучшить результаты оперативного вмешательства благодаря аудио- и видеоподсказкам.

Цель исследования – разработка технологии «удаленный наставник» и оценка удобства ее использования во время лапароскопической резекции почки с позиции как ученика, так и наставника.

Материалы и методы

Исследование проводили с 2023 по 2024 г. на базе Клинико-диагностического центра Медси и Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Нами были проанализированы результаты опроса с помощью анкет наставников ($n = 10$) и учеников ($n = 10$). Заполнение анкет участниками осуществлялось непосредственно после выполненной лапароскопической резекции почки. Всего было выполнено 10 оперативных вмешательств с использованием системы дополненной реальности, после каждого вмешательства проводилось анкетирование наставника и ученика.

Вопросы наставника содержали следующие формулировки: (1) «Удаленный наставник» со стороны наставника обеспечивает качественный обмен изображения и звука с учеником? (2) Функционал «удаленного наставника» со стороны наставника интуитивен, понятен и прост в обращении? (3) «Удаленный наставник» обеспечивает полноценную коммуникацию с учеником и позволяет своевременно корректировать работу ученика?

Вопросы ученика содержали следующие формулировки: (1) «Удаленный наставник» обеспечивает качественный обмен изображения и звука с наставником? (2) Функционал «удаленного наставника» со стороны ученика интуитивен, понятен и прост в обращении? (3) «Удаленный наставник» обеспечивает полноценную коммуникацию с наставником и позволяет своевременно получать полезные комментарии?

Ответы учитывались по 5-балльной шкале Лайкерта: 1 – сильно согласен; 2 – согласен; 3 – не уверен; 4 – не согласен; 5 – сильно не согласен.

Для организации удаленного взаимодействия наставника и ученика была разработана техническая система «удаленный наставник» с использованием технологий дополненной реальности [11]. Система состоит из ряда программно-аппаратных компонентов, взаимодействующих между собой:

- Сервер, установленный в «облаке», предназначен для подготовки и организации удаленного взаимодействия между компонентами наставника и уче-

ника по протоколу webRTC в рамках конференционных сессий. Также на сервере хранятся заранее подготовленные для использования наставником и учеником во время операции автоматически сегментированные трехмерные изображения оперируемых органов, полученные из DICOM-изображений и переведенные в STL. Механизм создания моделей смешанной реальности описан подробно ранее [11].

- Приложение на устройстве дополненной реальности ученика – очках Hololens II (Microsoft, США) или аналогах. Данное приложение предоставляет ученику возможность скачать с сервера и разместить в видеополе очков Hololens II трехмерное сегментированное изображение оперируемого органа пациента. Приложение подсоединяется к общей сессии ученика и наставника, в течение которой видеопоток с видеокамеры очков Hololens II, надетых на ученика, непрерывно передается на устройства наставника. Приложение принимает звуковые сообщения от устройств наставника, а также различные рисуемые наставником символы, стрелки, линии и отображает их в видеополе очков в целях указаний на области интереса, видимые в операционном поле.
- Приложения на устройствах наставника (персональный компьютер, мобильный телефон, планшет) подсоединяются к общей сессии взаимодействия с учеником, получают видеопоток с очков ученика, могут печатать сообщения в выделенные окна на очках ученика, посылать модерируемые звуковые/текстовые сообщения на очки ученика, отрисовывать символы, стрелки, линии в видеополе очков ученика. На приложения наставника также загружаются с сервера сегментированные трехмерные изображения оперируемых органов для управляемого просмотра их во время сессии с разных ракурсов и при разном управляемом масштабировании.

Базовый сценарий взаимодействия ученика и наставника во время сессии взаимодействия (операции) выглядит следующим образом:

- Ученик надевает очки дополненной реальности, загружает в них с сервера заранее подготовленное сегментированное трехмерное изображение оперируемого органа, подготавливает удобное расположение в виртуальном видеополе различных информационных окон и сегментированного трехмерного изображения оперируемого органа (рис. 1).
- После начальной подготовки ученик начинает сессию взаимодействия с удаленным наставником, при этом возможна автоматическая рассылка информационного сообщения о начале сессии (операции) по разным каналам доставки (email, SMS, различные популярные мессенджеры).
- Наставник, получив сообщение о начале сессии (операции), начинает подсоединение. Ученик впускает заранее зарегистрированного на сервере наставника в сессию (рис. 2).
- Во время сессии наставник может подключаться/отключаться от нее. Видеопоток с видеокамер устройства дополненной реальности очков ученика передается на приложения наставника – он видит и слышит то, что видит и слышит ученик в очках. Во время сессии наставник может:
  – посылать на очки ученика голосовые сообщения;
  – текстовые сообщения (в отдельные окна);
  – цифровые изображения (в отдельные окна);

Рис. 1. *Ученик в операционной в очках смешанной реальности*
Fig. 1. *Trainee in the operating room wearing a mixed reality headset*

Рис. 2. *Наставник видит на экране своего компьютера изображение с камер очков смешанной реальности*
Fig. 2. *Mentor sees a video from the mixed reality headset camera on their computer display*

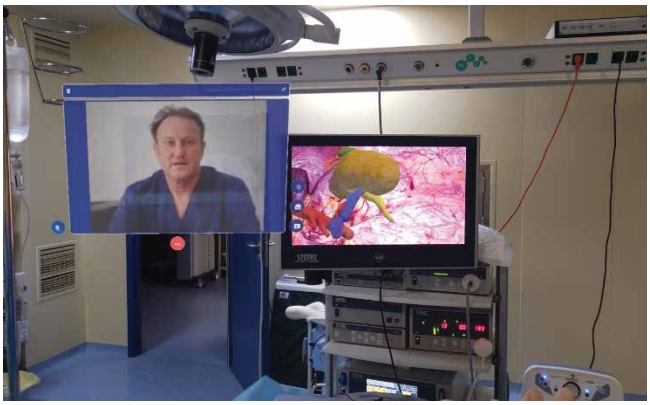


Рис. 3. *Наставник и модель смешанной реальности почки с опухолью в поле зрения ученика в операционной*
Fig. 3. *Mentor and a mixed-reality model of a kidney with a tumor in the trainee's filed of view in the operating room*

– используя стилус, компьютерную мышь или пальцы, рисовать/стирать различные символы, стрелки, линии в видеополе очков, которые будут мгновенно видны ученику. Символами, стрелками, линиями наставник обычно указывает ученику на видимые им в видеополе очков области интереса или риска (рис. 3).

Во время сессии ученик может с помощью жестов рук изменять положение информационных окон, модерировать наставника, перемещать, вращать масштабировать и закреплять в виртуальном видеополе очков сегментированное трехмерное изображение оперируемого органа, делать моментальные снимки с камеры очков и сохранять/пересылать их.

Весь аудио-/видеопоток сессии, пересылаемые сообщения и изображения могут быть сохранены на сервере для последующего просмотра и анализа.

Для комфортного взаимодействия ученика и наставника технические требования к параметрам соединений достаточно высоки.

Желательная пропускная способность мобильного сетевого канала до очков дополненной реальности ученика 5–8 Мбит/с на исходящий трафик с задержками менее 500 мкс. Тем не менее все цифровые подсказки наставника (стрелки/рисунки) во избежание ошибок осуществляются в виде «печати экрана». На устройствах наставника желательно наличие скорости интернет-соединения 2–5 Мбит/с на входящий трафик.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводили с использованием программных обеспечений Excel 2019 (Microsoft, США), SPSS Statistica v26 (IBM, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с корректировкой Лиллиефорса. Количественные показатели описывали с помощью медианы и квартилей (Me [Q25 %; Q75 %]). Качественные признаки представляли в виде долей и частот.

Оценку статистической значимости различий между независимыми группами выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для оценки различий по качественным показателям применяли χ^2-критерий Пирсона. Для анализа взаимосвязи между исследуемыми показателями выполняли расчет коэффициента корреляции Спирмена с оценкой направления и тесноты корреляционной связи в соответствии со шкалой Чеддока. Уровень значимости для проверки статистических гипотез определен при p <0,05.

Результаты

Медиана возраста учеников, принявших участие в исследовании, составила 36,5 года, наставников – 60 лет (p <0,001). Также наставники и ученики отличались по количеству проводимых операций. Так, количество вмешательств, выполняемых наставниками, превышало более чем в 3 раза таковое у учеников (p <0,001). В табл. 1 представлены показатели среднего возраста и операционной активности учеников и наставников.

Распределение частоты выбора ответов среди учеников и наставников, варьировалось между «сильно согласен» и «согласен» (табл. 2). По частоте выбора тех или иных вариантов ответов изученные группы значимо не различались (p >0,05).

Таблица 1. *Возраст и операционная активность учеников и наставников*
Table 1. *Age and surgical activity of the trainees and mentors*

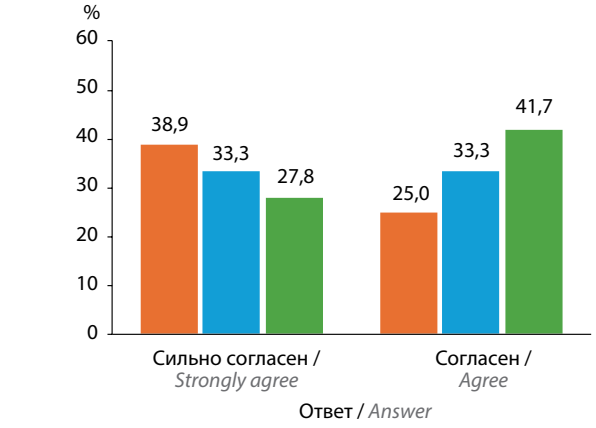
Показатель Characteristic	**Ученик, Me [Q25 %; Q75 %] (n = 10)** Trainee, Me [Q25 %; Q75 %] (n = 10)	**Наставник, Me [Q25 %; Q75] (n = 10)** Mentor, Me [Q25 %; Q75 %] (n = 10)	p
Возраст, лет Age, years	36,5 [34,2; 38,8]	60,0 [56,0; 62,8]	0,001
Количество операций в год Number of surgeries per year	28,5 [26,2; 30,8]	96,5 [90,0; 110,0]	0,001

Таблица 2. *Распределение ответов на вопросы в изученных группах*
Table 2. *Distribution of the answers to the questions in the studied groups*

Показатель Characteristic	Ученик (n = 10), n (%) Trainee (n = 10), n (%)	Наставник (n = 10), n (%) Mentor (n = 10), n (%)	Всего Total	p
Вопрос 1 Question 1				
Сильно согласен Strongly agree	7 (70)	6 (60)	13	0,6392
Согласен Agree	3 (30)	4 (40)	7	
Вопрос 2 Question 2				
Сильно согласен Strongly agree	6 (60)	5 (50)	11	0,6531
Согласен Agree	4 (40)	5 (50)	9	
Вопрос 3 Question 3				
Сильно согласен Strongly agree	5 (50)	4 (40)	9	0,6531
Согласен Agree	5 (50)	6 (60)	11	

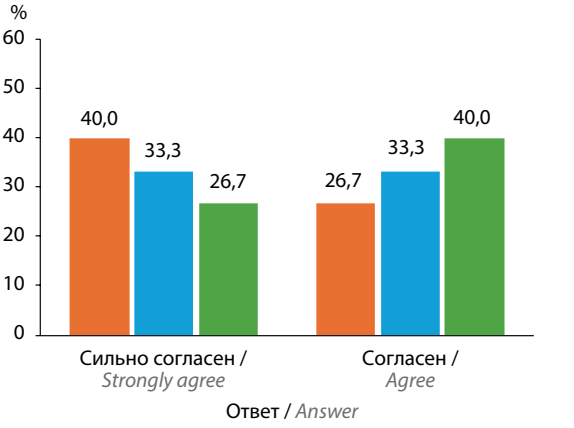
При этом стоит отметить, что ответов «не уверен», «не согласен» и «сильно не согласен» выбрано не было, что подчеркивает удобство применения данной технологии.

На рис. 4, 5 представлена частота выбора ответов на заданные вопросы в группах учеников и наставников соответственно.



- «Удаленный наставник» обеспечивает качественный обмен изображения и звука с наставником? / *Does Remote Mentor provide quality exchange of images and sound with the mentor?*
- Функционал «удаленного наставника» со стороны ученика интуитивен, понятен и прост в обращении? / *Is Remote Mentor functionality intuitive, comprehensive and easy to use from the trainee's perspective?*
- «Удаленный наставник» обеспечивает полноценную коммуникацию с наставником и позволяет своевременно получать полезные комментарии? / *Does Remote Mentor provide adequate communication with the mentor and allow to receive useful comments in a timely manner?*

Рис. 4. *Распределение ответов в группе учеников*
Fig. 4. *Distribution of the answers in the trainee group*



- «Удаленный наставник» со стороны наставника обеспечивает качественный обмен изображения и звука с учеником? / *Does Remote Mentor provide quality exchange of images and sound with the trainee from the mentor's perspective?*
- Функционал «удаленного наставника» со стороны наставника интуитивен, понятен и прост в обращении? / *Is Remote Mentor functionality intuitive, comprehensive and easy to use from the mentor's perspective?*
- «Удаленный наставник» обеспечивает полноценную коммуникацию с учеником и позволяет своевременно корректировать работу с ним? / *Does Remote Mentor provide adequate communication with the trainee and allow to correct trainee's actions in a timely manner?*

Рис. 5. *Распределение ответов в группе наставников*
Fig. 5. *Distribution of the answers in the mentor group*

Таблица 3. *Корреляционный анализ показателей*
Table 3. *Correlation analysis of the characteristics*

Оператор / Operator	Показатель / Characteristic	Возраст / Age	Опыт / Experience	Вопрос 1 / Question 1	Вопрос 2 / Question 2	Вопрос 3 / Question 3	Суммарный балл / Total score
Наставник / Mentor	Возраст / Age	1	0,47	0,54	–0,11	0,04	0,28
	Опыт / Experience	0,47	1	0,5	0,59	0,21	0,64*
	Вопрос 1 / Question 1	0,54	0,5	1	0	0,25	0,61
	Вопрос 2 / Question 2	–0,11	0,59	0	1	0,41	0,68*
	Вопрос 3 / Question 3	0,04	0,21	0,25	0,41	1	0,77**
Ученик / Trainee	Возраст / Age	1	0,73*	0,46	0,68*	0,8**	0,97**
	Опыт / Experience	0,73*	1	0,11	0,71*	0,73*	0,79**
	Вопрос 1 / Question 1	0,46	0,11	1	–0,09	0,22	0,51
	Вопрос 2 / Question 2	0,68*	0,71*	–0,09	1	0,41	0,66*
	Вопрос 3 / Question 3	0,8**	0,73*	0,22	0,41	1	0,83**

**p <0,05.*
***p <0,01.*

Проведенный корреляционный анализ (табл. 3) в группе наставников показал, что опыт наставников имеет статистически значимую положительную корреляцию с суммарным баллом (r = 0,64; *p* <0,05). Уровень значимости <0,05 указывает на достоверность выявленной зависимости. Ответ на вопрос 1 не продемонстрировал значимых корреляционных связей ни с одним изученным показателем как среди учеников, так и среди наставников (*p* >0,05). Ответ на вопрос 2 продемонстрировал значимые умеренные и сильные прямые корреляции с возрастом и опытом учеников (r = 0,68; *p* <0,05 и r = 0,71; *p* <0,05), а также с суммарным баллом (r = 0,66; *p* <0,05), тогда как в группе наставников статистической значимостью характеризовалась лишь корреляция с суммарным баллом (r = 0,68; *p* <0,05). Ответ на вопрос 3 также характеризовался наличием сильных прямых корреляционных связей с возрастом, опытом и суммарным баллом в группе учеников (r = 0,80; *p* <0,01, r = 0,73; *p* <0,05 и r = 0,83; *p* <0,01 соответственно).

Результаты оценки связи опыта оператора с суммарным баллом в обеих группах представлены на рис. 6, 7.

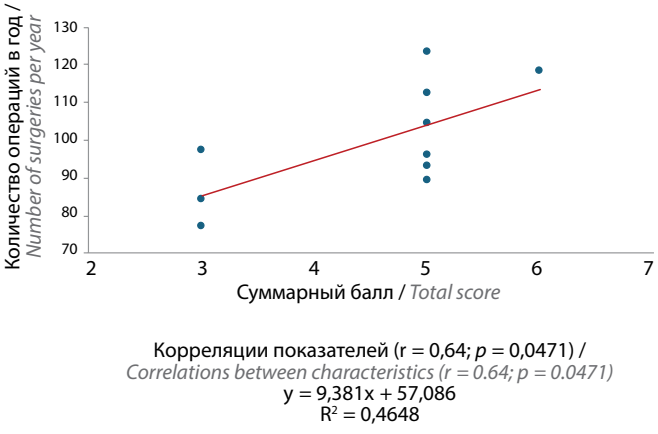


Рис. 6. *Оценка связи опыта оператора с суммарным баллом в группе наставников*
Fig. 6. *Evaluation of the correlation between operator's experience with the total score in the mentor group*

Таким образом, полученные данные подчеркивают важность учета опыта и возраста при анализе ответов на вопросы и суммарных баллов.

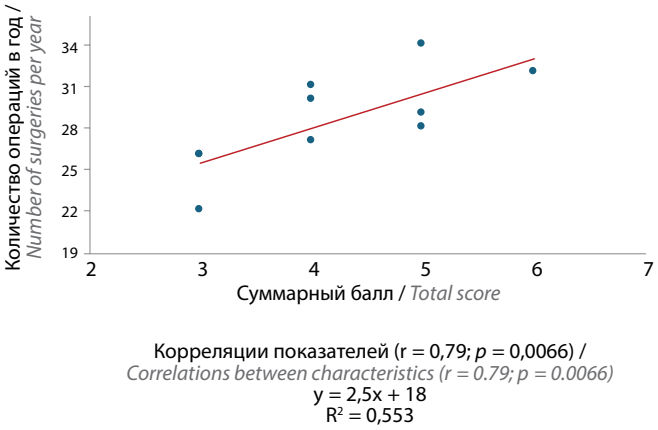


Рис. 7. *Оценка связи опыта оператора и суммарного балла в группе учеников*
Fig. 7. *Evaluation of the correlation between operator's experience with the total score in the trainee group*

Обсуждение

Прогресс в области медицинских цифровых технологий позволил рассмотреть возможность применения функции удаленного наставничества во время оперативного вмешательства в режиме реального времени. Впервые прообразом данной технологии было исследование A.M. Vera и соавт. в контексте обучения лапароскопическим навыкам [12]. Наставник использовал портативный симулятор лапароскопического обучения с зеленым фоновым экраном и реальными хирургическими инструментами, аналогичными тем, что использует обучающийся. Применяя технику хромакея, зеленый фон был удален из видео, а движение инструментов, контролируемых наставником, накладывалось на живое видео операционного поля.

На сегодняшний день существует ряд исследований, которые демонстрируют эффективность применения данной технологии, а именно когда опытный хирург помогает своему коллеге во время оперативного вмешательства с помощью аудио- и/или видеокоммуникаций [13, 14]. В исследовании, проведенном A.M. Jarc и соавт., продемонстрировано улучшение коммуникации между наставником и учеником посредством отображения движения виртуальных хирургических инструментов (симулирующих движение роботизированных наконечников) в 3 измерениях [14]. В дальнейшем те же виртуальные инструменты были использованы для выполнения реальных хирургических задач (диссекция тканей и наложение швов на живой модели (свинья)), что еще раз подтвердило их эффективность [15]. Однако оба этих исследования проводились с автономной системой, где наставник и ученик находились в одной комнате [14, 15]. D. Shabir и соавт. предложили использовать данную систему для передачи движения виртуальных хирургических инструментов на операционное поле через сеть [16]. Однако их прототип работал только в локальной сети, что значительно ограничивало его использование в режиме реального времени.

Немаловажным фактором успешного применения данной технологии служит высокая скорость передачи данных, которая должна обеспечивать минимальную задержку передачи видеосигнала <200 мс. Этот тезис подтверждает исследование S. Xu и соавт., проведенное в рамках телехирургии [17]. Это гарантирует, что данные будут поступать с одинаковой скоростью как к наставнику на рабочую станцию, так и на рабочую станцию в операционную. В нашем исследовании при ответах ученика и наставника не были отмечены значительные затруднения в передаче видео- и аудиоданных, также мы не задавались целью оценивать длительность задержки сигнала, так как рисунки и цифровые подсказки осуществлялись в режиме «печати экрана».

Одним из вариантов функционирования системы «удаленный наставник» является демонстрация действий наставника ученику в виртуальной среде, сопровождаемая звуковыми подсказками, для их последующего воспроизведения во время оперативного вмешательства. В операционной, анализируя звуковые и визуальные подсказки, отображаемые на операционном поле, ученик должен мысленно сопоставить требуемое движение с контекстом оперируемой ткани и затем выполнить его после того, как наставник продемонстрирует его. В исследовании, проведенном W.B. Owais и соавт., было продемонстрировано, что использование VR-среды для теленаставничества во время оперативного вмешательства позволяет наставникам более точно и быстро демонстрировать движения хирургических инструментов по сравнению с традиционными методами [1]. Этот подход значительно улучшает качество обучения, позволяя хирургам эффективно осваивать новые техники и повышать свою квалификацию.

Y. Kalbas и соавт. в 2023 г. представили инновационную платформу Remote Interactive Surgery Platform (RISP), использующую технологию смешанной реальности для обеспечения иммерсивной визуализации в реальном времени [18]. Предварительные результаты показали высокую точность аннотаций и положительный пользовательский опыт, что делает эту платформу перспективным инструментом для удаленного наставничества.

Подводя итог, хочется отметить, что технологические платформы, такие как виртуальная реальность, дополненная реальность и смешанная реальность, открывают новые возможности для повышения качества хирургического обучения и обеспечения доступа к высококвалифицированным наставникам в глобальном масштабе. Данные литературы подчеркивают зна-

чительные достижения и потенциальные преимущества удаленного наставничества в хирургии. Наше исследование не явилось исключением и продемонстрировало удобство и полезность использования разработанной нами технологии «удаленный наставник».

Ограничения

Несмотря на полученные положительные результаты, данное исследование имеет ряд существенных ограничений, которые следует учитывать при интерпретации выводов. Прежде всего, относительно небольшой размер выборки (по 10 участников в каждой группе) ограничивает статистическую мощность анализа и затрудняет экстраполяцию результатов на более широкую популяцию. Отсутствие рандомизации и контрольной группы снижает уровень доказательности и не позволяет уверенно судить о причинно-следственных взаимосвязях между вмешательством и наблюдаемыми эффектами.

Следует также отметить потенциальную предвзятость в отборе участников. Критерии включения, а также процесс подбора наставников и обучающихся не были подробно описаны, что допускает вероятность селективного включения наиболее мотивированных или опытных специалистов, что в свою очередь могло повлиять на субъективную оценку эффективности системы.

Следующее ограничение связано с характером использованных инструментов оценки. В исследовании применялись исключительно самооценочные опросники, без включения объективных показателей хирургической эффективности (например, времени выполнения операций, частоты ошибок, необходимости в ассистенции и т. д.), а также без проведения оценки знаний или навыков до и после обучения.

Наконец, в рамках работы не были подробно рассмотрены технические аспекты функционирования системы. В частности, отсутствует анализ ее стабильности в условиях реального времени, включая возможные сбои соединения, задержки передачи данных и потенциальные угрозы конфиденциальности. Уникальность используемого программного обеспечения и необходимость специальной инфраструктуры дополнительно ограничивают возможности воспроизведения и масштабирования данной модели.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали потенциал технологии удаленного наставничества как инструмента повышения доступности экспертной поддержки и повышения качества хирургического обучения. Полученные данные указывают на высокую степень субъективного удовлетворения участников, а также подтверждают практическую реализуемость предложенного подхода. Дальнейшее развитие и внедрение удаленного наставничества могут существенно изменить парадигму медицинского образования и практики, способствуя более равномерному распределению знаний и навыков, а также улучшению качества оказываемого лечения в регионах за счет более доступной помощи экспертов из ведущих центров нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Owais W.B., Padhan J., Anbatawi M. et al. Assessing virtual reality environment for remote telementoring during open surgeries. Conference: 2022 IEEE 22nd International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE). DOI: 10.1109/BIBE55377.2022.00063
2. Dinh A., Yin A.L., Estrin D. et al. Augmented reality in real-time telemedicine and telementoring: scoping review. JMIR Mhealth Uhealth 2023;11:e45464. DOI: 10.2196/45464
3. Schlachta C.M., Nguyen N.T., Ponsky T., Dunkin B. Project 6 summit: SAGES telementoring initiative. Surg Endosc 2016;30(9):3665–72. DOI: 10.1007/s00464-016-4988-5
4. El-Sabawi B., Magee W. The evolution of surgical telementoring: current applications and future directions. Ann Transl Med 2016;4(20):391. DOI: 10.21037/atm.2016.10.04
5. Hamza H., Al-Ansari A., Navkar N.V. Technologies used for telementoring in open surgery: a scoping review. Telemed J E Health 2024;30(7):1810–24. DOI: 10.1089/tmj.2023.0669
6. Bruns N.E., Irtan S., Rothenberg S.S. et al. Trans-Atlantic telementoring with pediatric surgeons: technical considerations and lessons learned. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2016;26(1):75–8. DOI: 10.1089/lap.2015.0131
7. Nguyen N.T., Okrainec A., Anvari M. et al. Sleeve gastrectomy telementoring: a SAGES multi-institutional quality improvement initiative. Surg Endosc 2018;32(2):682–7. DOI: 10.1007/s00464-017-5721-8
8. Agarwal R., Levinson A.W., Allaf M. et al. The RoboConsultant: telementoring and remote presence in the operating room during minimally invasive urologic surgeries using a novel mobile robotic interface. Urology 2007;70(5):970–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.053
9. Shabir D., Balakrishnan S., Padhan J. et al. Tele-mentoring using augmented reality: a feasibility study to assess teaching of laparoscopic suturing skills. IEEE 36th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). L'Aquila, Italy, 2023. Pp. 61–66. DOI: 10.1109/CBMS58004.2023.00193
10. Faris H., Harfouche C., Bandle J., Wisbach G. Surgical tele-mentoring using a robotic platform: initial experience in a military institution. Surg Endosc 2023;37(12):9159–66. DOI: 10.1007/s00464-023-10484-1
11. Семенякин И.В., Гаджиев Н.К., Габдуллин А.Ф. и др. Применение смешанной реальности при лапароскопической резекции почки. Московский хирургический журнал 2021;(4):47–57. DOI: 10.17238/2072-3180-2021-4-47-57
Semeniakin I.V., Gadzhiev N.K., Gabdullin A.F. et al. The use of mixed reality during the laparoscopic partial nephrectomy. Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal

2021;(4):47–57. (In Russ.).
DOI: 10.17238/2072-3180-2021-4-47-57
12. Vera A.M., Russo M., Mohsin A., Tsuda S. Augmented reality telementoring (ART) platform: a randomized controlled trial to assess the efficacy of a new surgical education technology. Surg Endosc 2014;28(12):3467–72. DOI: 10.1007/s00464-014-3625-4
13. Erridge S., Yeung D.K.T., Patel H.R.H., Purkayastha S. Telementoring of surgeons: a systematic review. Surg Innov 2019;26(1):95–111. DOI: 10.1177/1553350618813250
14. Jarc A.M., Shah S.H., Adebar T. et al. Beyond 2D telestration: an evaluation of novel proctoring tools for robot-assisted minimally invasive surgery. J Robot Surg 2016;10(2):103–9. DOI: 10.1007/s11701-016-0564-1
15. Jarc A.M., Stanley A.A., Clifford T. Proctors exploit three-dimensional ghost tools during clinical-like training scenarios: a preliminary study. World J Urol 2017;35(6):957–65. DOI: 10.1007/s00345-016-1944-x
16. Shabir D., Abdurahiman N., Padhan J. et al. Towards development of a tele-mentoring framework for minimally invasive surgeries. international journal of medical robotics and computer assisted surgery. Int J Med Robot 2021;17(5):e2305. DOI: 10.1002/rcs.2305
17. Xu S., Perez M., Yang K. Determination of the latency effects on surgical performance and the acceptable latency levels in telesurgery using the dV-Trainer(®) simulator. Surg Endosc 2014;28(9):2569–76. DOI: 10.1007/s00464-014-3504-z
18. Kalbas Y., Jung H., Ricklin J. et al. Remote Interactive Surgery Platform (RISP): proof of concept for an augmented-reality-based platform for surgical telementoring. J Imaging 2023;9(3):56. DOI: 10.3390/jimaging9030056

Вклад авторов
И.В. Семенякин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Н.К. Гаджиев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.Д. Петров, И.Б. Джалилов: написание текста статьи;
С.П. Деревянко, А.Е. Черепанов, А.В. Богатов, А.А. Измайлов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.
Authors' contributions
I.V. Semeniakin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
N.K. Gadzhiev: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.D. Petrov, I.B. Dzhalilov: article writing;
S.P. Derevyanko, A.E. Cherepanov, A.V. Bogatov, A.A. Izmailov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
И.В. Семенякин / I.V. Semeniakin: https://orcid.org/0000-0003-3246-7337
Н.К. Гаджиев / N.K. Gadzhiev: https://orcid.org/0000-0002-6255-0193
А.Д. Петров / A.D. Petrov: https://orcid.org/0000-0001-5804-2033
И.Б. Джалилов / I.B. Dzhalilov: https://orcid.org/0000-0001-8899-0798
С.П. Деревянко / S.P. Derevyanko: https://orcid.org/0009-0006-2555-4714
А.Е. Черепанов / A.E. Cherepanov: https://orcid.org/0009-0005-4068-734X
А.В. Богатов / A.V. Bogatov: https://orcid.org/0009-0002-4564-462X
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: https://orcid.org/0000-0001-5836-0066

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», проект ID 95445540 (121082000087-7).
Funding. The work was performed with the support from the Saint Petersburg State University, project ID 95445540 (121082000087-7).

Статья поступила: 15.10.2024. **Принята к публикации:** 03.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 15.10.2024. **Accepted for publication:** 03.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-24-40

CC BY 4.0

Улучшение прогноза у больных старческого возраста с метастатическим почечно-клеточным раком в эпоху системной терапии и факторы, влияющие на показатели выживаемости

Д.В. Семенов[1, 2], Р.В. Орлова[1, 2], В.И. Широкорад[3], С.В. Кострицкий[3]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;
[2]СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., п. Истра, 27

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

Введение. В связи с увеличением продолжительности жизни частота метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) у пациентов в возрасте ≥75 лет растет. Для определения дополнительных факторов прогноза у больных старческого возраста с мПКР и показаний для проведения системной терапии необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования – определить влияние прогностических факторов и системной терапии на показатели выживаемости у пациентов в возрасте ≥75 и <75 лет с мПКР.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 172 пациента с мПКР, в том числе 77 пациентов в возрасте ≥75 лет, которые получали системную терапию на базе Городской онкологической больницы № 62 (г. Москва) и Городского онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург) с 2006 по 2020 г. Клинические данные из медицинских карт проанализированы ретроспективно, всем пациентам были проведены клинико-лабораторное и патоморфологическое исследования. Показатели выживаемости пациентов оценивали с помощью статистического метода анализа времени жизни (Survival Analysis) с расчетом описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Майера.

Результаты и заключение. В настоящем исследовании пациенты старческого возраста реже относились к группе благоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) (20,8 % *vs* 29,5 %). У больных ≥75 лет реже встречались солитарные метастазы (6,5 % *vs* 15,8 %), метастазы в печени (7,8 % *vs* 23,2 %) и лимфатических узлах (27,3 % *vs* 41,1 %), но чаще отмечалось метастатическое поражение костей (33,8 % *vs* 26,3 %). У пациентов ≥75 лет значительно реже выполнялась метастазэктомия (14,3 % *vs* 34,7 %). Статистически значимо реже у больных старческого возраста встречались только метастазы в печени ($p = 0,0066$) и лимфатических узлах ($p = 0,0037$) и выполнялась метастазэктомия ($p = 0,01$). Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости у больных мПКР <75 и ≥75 лет составили 54,4 и 35,8 %, 39,7 и 21,2 % соответственно ($p = 0,03$).

Медиана общей выживаемости у больных мПКР <75 лет ($n = 95$) и ≥75 лет ($n = 77$) составила 43,8 мес (95 % доверительный интервал 31,9– 52,3) и 32,4 мес (95 % доверительный интервал 28,9–38,6) соответственно. В многофакторном анализе у больных ≥75 лет выявлено независимое отрицательное влияние на показатели общей выживаемости пола ($p <0,001$), гистологического подтипа опухоли ($p = 0,043$), количества метастазов ($p = 0,049$), наличия метастазов в костях ($p <0,001$) и лимфатических узлах ($p = 0,026$), прогноза по IMDC ($p = 0,01$), а также проведения лучевой терапии ($p = 0,002$) и нефрэктомии ($p <0,001$). В многофакторном анализе у больных <75 лет подтверждено независимое отрицательное влияние на показатели общей выживаемости гистологического подтипа опухоли ($p <0,001$) и наличия метастазов в костях ($p = 0,034$).

У пациентов старческого возраста с мПКР отмечен лучший ответ на системную терапию 1-й и 2-й линий: 57,1 и 40,0 %, 65,1 и 48,5 % в группах ≥75 и <75 лет соответственно. Необходимо расширить показания для активного лечения у пациентов старческого возраста с мПКР в целях увеличения показателей выживаемости.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, общая выживаемость, пожилые пациенты, системная терапия

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкорад В.И., Кострицкий С.В. Улучшение прогноза у больных старческого возраста с метастатическим почечно-клеточным раком в эпоху системной терапии и факторы, влияющие на показатели выживаемости. Онкоурология 2025;21(3):24–40.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-24-40

Prognosis improvement in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma in the era of systemic therapy and factors affecting survival rates

***D.V. Semenov*[1, 2], *R.V. Orlova*[1, 2], *V.I. Shirokorad*[3], *S.V. Kostritsky*[3]**

[1]*Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;*
[2]*City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;*
[3]*Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143423, Russia*

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Semenov *sema.69@mail.ru*

Background. Due to increasing life expectancy, the incidence of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in patients aged ≥75 years is growing. Further studies are needed to determine additional prognostic factors in elderly patients with mRCC and indications for systemic therapy.
Aim. To determine the impact of prognostic factors and systemic therapy on survival rates in patients aged ≥75 years and <75 years with mRCC.
Materials and methods. A retrospective study included 172 patients with mRCC, including 77 patients aged ≥75 years, who received systemic therapy at the Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow) and the City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg) between 2006 and 2020. Clinical data from the medical records were obtained and analyzed retrospectively, all patients underwent clinical, laboratory, and pathomorphological examination. Survival rates were evaluated using statistical survival analysis with calculation of descriptive characteristics of lifespans in the form of a life table and construction of Kaplan–Meier curves.
Results and conclusion. In the study, elderly patients were less likely to be in the IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) favorable prognosis group (20.8 % *vs* 29.5 %). In patients ≥75 years of age, solitary metastases (6.5 % *vs* 15.8 %), liver (7.8 % *vs* 23.2 %) and lymph node metastases (27.3 % *vs* 41.1 %) were less frequent, but metastatic bone involvement was more frequently observed (33.8 % *vs* 26.3 %). In patients ≥75 years of age, metastasectomy was significantly less frequently performed (14.3 % *vs* 34.7 %). Only liver ($p = 0.0066$) and lymph node ($p = 0.0037$) metastases were statistically significantly less frequent in elderly RCC patients, as well as metastasectomy ($p = 0.01$). The 3- and 5-year overall survival rates in mRCC patients <75 years and ≥75 years were 54.4 % and 35.8 %, 39.7 % and 21.2 % ($p = 0.03$), respectively.
Median overall survival in patients <75 ($n = 95$) and ≥75 years ($n = 77$) of age with mRCC was 43.8 months (95 % confidence interval 31.9–52.3) and 32.4 months, respectively (95 % confidence interval 28.9–38.6). Multivariate analysis of patients ≥75 years of age, showed independent negative effect of gender ($p <0.001$), tumor histologic subtype ($p = 0.043$), number of metastases ($p = 0.049$), metastases to bone ($p <0.001$) and lymph nodes ($p = 0.026$), IMDC prognosis ($p = 0.01$), and radiation therapy ($p = 0.002$) and nephrectomy ($p <0.001$) on overall survival rates. Multivariate analysis of patients <75 years of age confirmed independent negative effect of tumor histologic subtype ($p <0.001$) and bone metastases ($p = 0.034$) on overall survival rates.
Older patients with mRCC showed better response to first- and second-line systemic therapy: 57.1 % and 40 %, 65.1 % and 48.5 %, respectively. It is necessary to expand the indications for active treatment in senile mRCC patients in order to increase survival rates.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, overall survival, elderly patients, systemic therapy

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Prognosis improvement in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma in the era of systemic therapy and factors affecting survival rates. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):24–40. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-24-40

Введение

За последнее десятилетие заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) ежегодно увеличивается. Мутации в гене *VHL* при светлоклеточном ПКР приводят к активации путей ангиогенеза [1, 2]. Старение связано с повышенным риском развития различных злокачественных новообразований, в том числе ПКР [3]. ПКР чаще всего выявляется в возрасте от 60 до 70 лет, но более 25 % пациентов с впервые диагностированным ПКР старше 75 лет [4]. В настоящее время все больший процент пациентов с метастатическим ПКР (мПКР), включая больных старческого возраста, получают системную терапию. В клинических исследованиях на фоне современной системной терапии медиана общей выживаемости (ОВ) увеличилась до 4 лет [2, 5–7].

При планировании терапевтической стратегии у пациентов ≥75 лет, независимо от системной терапии или циторедуктивного хирургического лечения, следует проявлять большую осторожность, поскольку у больных этой категории имеются серьезные сопутствующие

заболевания. Важно проанализировать клинико-морфологические показатели и прогноз для пациентов старческого возраста с мПКР.

Цель исследования – изучить характеристики и прогностические факторы у пациентов в возрасте ≥75 лет с мПКР до начала лечения и оценить результаты системной терапии, а также сравнить полученные результаты с результатами у пациентов в возрасте <75 лет, чтобы выяснить, влияют ли возрастные различия на показатели выживаемости и эффективность системной терапии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 172 пациентов с мПКР, в том числе 77 пациентов в возрасте ≥75 лет, которые получали системную противоопухолевую терапию на базе Городской онкологической больницы № 62 (г. Москва) и Городского онкологического диспансера (г. Санкт-Петербурга) с 2006 по 2020 г. Клинические и патоморфологические данные включали возраст, пол, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, прогноз по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки), предшествующую нефрэктомию и метастазэктомию, проведение лучевой терапии. Выполнено сравнение распределения этих параметров в каждой группе. ОВ в каждой группе была проанализирована путем дальнейшей классификации в соответствии с препаратом 1-й линии и периодом начала таргетной терапии.

Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристика больных*
Table 1. *Characteristics of patients*

Характеристика Characteristic	≥75 лет (*n* = 77), *n* (%) ≥75 years (*n* = 77), *n* (%)	<75 лет (*n* = 95), *n* (%) <75 years (*n* = 95), *n* (%)	*p*
Пол: Gender:			
мужской male	59 (62,1)	51 (66,2)	df = 1 χ^2 = 1,31 *p* = 0,57
женский female	36 (37,9)	26 (33,8)	
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	3 (3,2)	1 (1,3)	df = 3 χ^2 = 1,9 *p* = 0,59
1	36 (37,9)	29 (37,7)	
2	36 (37,9)	35 (45,4)	
3	20 (21,0)	12 (15,6)	
Гистологический вариант: Histological type:			
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	83 (87,4)	64 (83,1)	df = 1 χ^2 = 0,68 *p* = 0,41
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	12 (12,6)	13 (16,9)	
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G_1	14 (14,7)	18 (23,4)	df = 2 χ^2 = 2,1 *p* = 0,38
G_2	38 (40,0)	27 (35,1)	
G_3	43 (45,3)	32 (41,5)	
Тип метастазов: Metastasis type:			
метахронные metachronous	62 (65,3)	53 (68,8)	df = 1 χ^2 = 0,24 *p* = 0,62
синхронные synchronous	33 (34,7)	24 (31,2)	
Количество метастазов: Number of metastases:			
солитарные solitary	15 (15,8)	5 (6,5)	df = 2 χ^2 = 3,6 *p* = 0,16
единичные single	31 (32,6)	27 (35,1)	
множественные multiple	49 (51,6)	45 (58,4)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	**≥75 лет (*n* = 77), *n* (%)** ≥75 years (*n* = 77), *n* (%)	**<75 лет (*n* = 95), *n* (%)** <75 years (*n* = 95), *n* (%)	***p***
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	28 (29,5)	16 (20,8)	df = 2 χ^2 = 1,8 *p* = 0,40
промежуточный intermediate	33 (34,7)	32 (41,5)	
неблагоприятный poor	34 (35,8)	29 (37,7)	
Локализация метастазов: Metastatic site:			
легкие lungs	63 (66,3)	48 (62,3)	df = 1 χ^2 = 0,29 *p* = 0,58
кости bones	25 (26,3)	26 (33,8)	df = 1 χ^2 = 1,13 *p* = 0,28
печень liver	22 (23,2)	6 (7,8)	df = 1 χ^2 = 7,37 *p* = 0,0066
лимфатические узлы lymph nodes	39 (41,1)	21 (27,3)	df = 1 χ^2 = 8,43 *p* = 0,0037
Интервал до начала лечения, мес Time to start of treatment, month	42 (44,2)	31 (40,2)	df = 1 χ^2 = 8,43 *p* = 0,0037
Анемия Anemia	34 (35,8)	27 (35,1)	df = 1 χ^2 = 0,1 *p* = 0,92
Тромбоцитоз Thrombocythemia	22 (23,2)	13 (16,9)	df = 1 χ^2 = 0,14 *p* = 0,70
Нейтрофилез Neutrophilia	32 (33,7)	34 (44,1)	df = 1 χ^2 = 1,97 *p* = 0,16
Повышение уровня скорректированного кальция Increased corrected calcium	7 (7,3)	5 (6,5)	df = 1 χ^2 = 0,05 *p* = 0,82
Предыдущая нефрэктомия Prior nephrectomy	87 (91,6)	71 (92,2)	df = 1 χ^2 = 0,02 *p* = 0,88
Метастазэктомия Metastasectomy	33 (34,7)	11 (14,3)	df = 1 χ^2 = 6,55 *p* = 0,01
Лучевая терапия Radiation therapy	15 (15,8)	10 (13)	df = 1 χ^2 = 0,27 *p* = 0,60

Примечание. *ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.*
Note. *ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.*

Из табл. 1 видно, что статистически значимо реже у больных ПКР старческого возраста встречались только метастазы в печени ($p = 0,0066$) и лимфатических узлах ($p = 0,0037$) и выполнялась метастазэктомия ($p = 0,01$).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста. Для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Кокса. В группах <75 и ≥75 лет проводили анализ ОВ в зависимости от гистологического варианта опухоли, степени градации по Фурману, группы прогноза IMDC, количества и локализации метастазов, лабораторных показателей.

Результаты

Клинико-морфологические характеристики 172 больных представлены в табл. 1. Из 172 пациентов 77 (44,8 %) были старше 75 лет, 95 (55,2 %) – моложе 75 лет. Средний возраст в группах ≥75 и <75 лет составил 79 и 61 год соответственно. Светлоклеточный ПКР выявлен у 83 (87,4 %) больных <75 лет и у 64 (83,1 %) пациентов ≥75 лет. Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC – у 28 (29,5 %), 33 (34,7 %) и 34 (35,8 %) пациентов <75 лет и у 16 (20,8 %), 32 (41,6 %) и 29 (37,7 %) пациентов ≥75 лет соответственно. Синхронные метастазы имели место у 33 (34,7 %) и 24 (31,2 %) пациентов; солитарные, единичные и множественные метастазы выявлены у 15 (15,8 %), 31 (32,6 %) и 49 (51,6 %); 5 (6,5 %), 27 (35,1 %) и 45 (58,4 %) больных <75 и ≥75 лет соответственно. Метастазы в печени выявлены у 23,2 и 7,8 %, а метастатическое поражение костей – у 26,3 и 33,8 % больных <75 и ≥75 лет соответственно. Нефрэктомия была выполнена в 87/95 случаях среди пациентов <75 лет по сравнению с 71/77 для пациентов в возрасте ≥75 лет. Лучевая терапия проводилась на солитарные и единичные костные метастазы.

Показатели 3-летней ОВ пациентов <75 и ≥75 лет составили 54,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 44,9–65,7) и 35,8 % (95 % ДИ 26,8–47,6); показатели 5-летней ОВ – 39,7 % (95 % ДИ 29,8–52,7) и 21,2 % (95 % ДИ 13,0–33,2); при этом медиана ОВ составила 43,8 мес (95 % ДИ 31,9–52,3) и 32,4 мес (95 % ДИ 28,9–38,6) соответственно (рис. 1).

При однофакторном анализе у больных ≥75 лет неблагоприятным влиянием на прогноз ОВ оказывали статус по шкале ECOG ($p <0,001$), гистологический подтип ($p = 0,01$), степень дифференцировки опухоли по Фурману ($p = 0,003$), тип метастазов ($p = 0,045$), наличие метастазов в печени ($p <0,001$), прогноз по IMDC ($p = 0,042$) и выполнение нефрэктомии ($p = 0,014$) (табл. 2, см. рис. 2–7). В многофакторном анализе выявлено независимое отрицательное влияние на показатели ОВ пола ($p <0,001$), гистологического подтипа опухоли ($p = 0,043$), количества метастазов ($p = 0,049$), наличия метастазов в костях ($p <0,001$) и лимфатических узлах ($p = 0,026$), прогноза по IMDC ($p = 0,01$), а также проведения лучевой терапии ($p = 0,002$) и нефрэктомии ($p <0,001$) (см. табл. 2).

При однофакторном анализе у больных <75 лет отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по шкале ECOG ($p = 0,006$), гистологический подтип ($p <0,001$), степень дифференци-

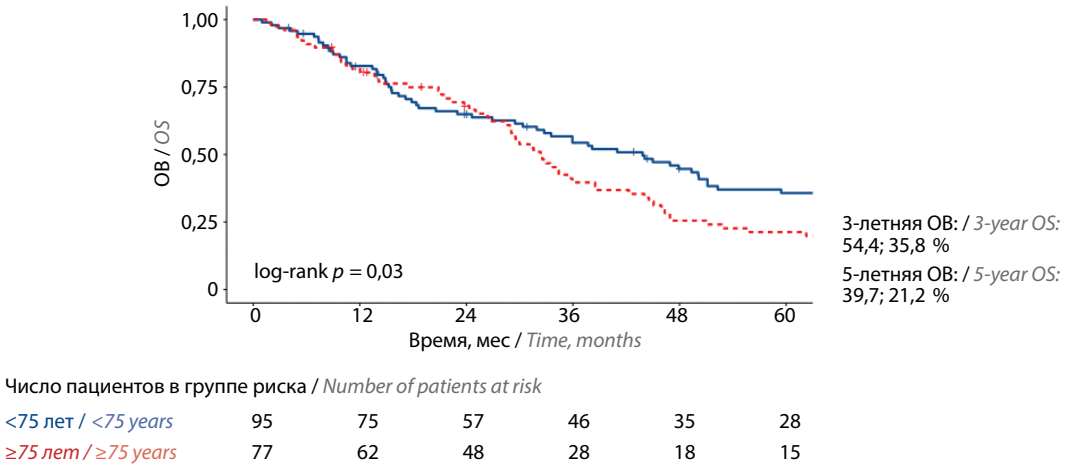


Рис. 1. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 и ≥75 лет с метастатическим почечно-клеточным раком (n = 172)*
Fig. 1. *Overall survival (OS) of patients <75 and ≥75 year of age with metastatic renal cell carcinoma (n = 172)*

ровки опухоли по Фурману ($p = 0,003$), количество метастазов ($p < 0,001$), наличие метастазов в костях ($p = 0,01$) и печени ($p = 0,03$), прогноз по IMDC ($p = 0,003$) и проведение нефрэктомии ($p < 0,001$) (см. табл. 2, см. рис. 2–7). В многофакторном анализе подтверждено независимое отрицательное влияние на ОВ гистологического подтипа опухоли ($p < 0,001$) и наличия метастазов в костях ($p = 0,034$) (см. табл. 2).

Далее мы провели сравнительный анализ показателей выживаемости у больных мПКР в 2 группах по 6 статистически значимым прогностическим факторам при однофакторном анализе.

Таблица 2. *Факторы прогноза общей выживаемости пациентов ≥75 и <75 лет с метастатическим почечно-клеточным раком (однофакторный и многофакторный анализы)**

Table 2. *Predictive factors for overall survival of patients ≥75 years and <75 years of age with metastatic renal cell carcinoma (univariate and multivariate analysis)**

Фактор Factor	**Отношение рисков (95 % доверительный интервал)** Hazard rario (95 % confidence interval)			
	≥75 лет (*n* = 77) ≥75 years (*n* = 77)		**<75 лет (*n* = 95)** <75 years (*n* = 95)	
	Однофакторный анализ Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test	**Однофакторный анализ** Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test
Пол: Gender: мужской male женский female	0,62 (0,37–1,05; $p = 0,077$)	0,27 (0,16–0,46; $p < 0,001$)	0,87 (0,54–1,40; $p = 0,558$)	1,52 (0,83–2,80; $p = 0,174$)
Статус по шкале ECOG: ECOG status: 0 1 2 3	20 379 783,9 (0,00–Inf; $p = 0,997$) 38 320 352,5 (0,00–Inf; $p = 0,997$) 82 331 370,5 (0,00–Inf; $p = 0,996$	41 895,8 (24218,15–72477,23; $p < 0,001$) 69 920,5 (41671,28–117320,25; $p < 0,001$) 112 174,0 (53540,28–235019,58; $p < 0,001$)	1,16 (0,27–4,92; $p = 0,841$) 2,16 (0,51–9,11; $p = 0,296$) 8,13 (1,81–36,49; $p = 0,006$)	0,56 (0,09–3,57; $p = 0,537$) 0,50 (0,08–3,21; $p = 0,466$) 0,62 (0,09–4,24; $p = 0,623$)
Гистологический вариант: Histological type: светлоклеточный рак clear cell carcinoma несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	2,19 (1,17–4,09; $p = 0,014$)	1,92 (1,02–3,60; $p = 0,043$)	3,31 (1,69–6,47; $p < 0,001$)	5,22 (2,07–13,17; $p < 0,001$)
Степень дифференцировки: Differentiation grade: G_1 G_2 G_3	1,74 (0,90–3,36; $p = 0,100$) 2,71 (1,40–5,25; $p = 0,003$)	1,43 (0,86–236; $p = 0,169$) 1,38 (0,83–2,32; $p = 0,218$)	2,36 (1,08–5,17; $p = 0,032$) 3,26 (1,50–7,09; $p = 0,003$)	1,85 (0,66–5,18; $p = 0,244$) 1,17 (0,39–3,52; $p = 0,773$)
Тип метастазов: Metastasis type: метахронные metachronous синхронные synchronous	0,59 (0,35–0,99; $p = 0,045$)	1,22 (0,71–2,08; $p = 0,478$)	0,78 (0,49–1,26; $p = 0,314$)	1,83 (0,96–3,48; $p = 0,064$)
Количество метастазов: Number of metastases: солитарные solitary единичные single множественные multiple	0,64 (0,24–1,71; $p = 0,372$) 1,33 (0,52–3,42; $p = 0,553$)	0,59 (0,35–1,00; $p = 0,050$) 1,66 (1,00–2,73; $p = 0,049$)	1,27 (0,63–2,57; $p = 0,500$) 3,76 (1,88–7,51; $p = <0,001$)	2,03 (0,80–5,16; $p = 0,136$) 2,07 (0,63–6,74; $p = 0,228$)

Окончание табл. 2
End of table 2

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard rario (95 % confidence interval)			
	≥75 лет (*n* = 77) ≥75 years (*n* = 77)		<75 лет (*n* = 95) <75 years (*n* = 95)	
	Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test	Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Метастазы в легких: Lung metastases: нет absent есть present	1,58 (0,38–6,64; *p* = 0,532)	1,29 (0,81–2,08; *p* = 0,139)	1,01 (0,63–1,64; *p* = 0,952)	0,66 (030–1,45; *p* = 0,298)
Метастазы в костях: Bone metastases: нет absent есть present	1,17 (0,69–1,98; *p* = 0,557)	3,09 (1,82–5,23; *p* = <0,001)	1,98 (1,17–3,35; *p* = 0,011)	2,43 (1,07–5,50; *p* = 0,034)
Метастазы в печени: Liver metastases: нет absent есть present	6,68 (2,74–16,28; *p* = <0,001)	1,86 (0,74–4,69; *p* = 0,186)	1,79 (1,05–3,06; *p* = 0,034)	1,61 (0,64–4,05; *p* = 0,307)
Метастазы в лимфатических узлах: Lymph nodes metastases: нет absent есть present	1,16 0,68–1,97; *p* = 0,595)	0,54 (0,31–0,93; *p* = 0,026)	1,29 (0,81–2,08; *p* = 0,284)	1,61 (0,64–4,05; *p* = 0,307)
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis: благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor	– 4,00 (1,93–8,29; *p* <0,001) 2,07 (1,03–4,18; *p* = 0,042)	– 1,94 (1,13–3,33; *p* = 0,016) 1,93 (1,17–3,20; *p* = 0,010)	– 15,60 (7,28– 33,43; *p* <0,001) 2,54 (1,36–4,75; *p* = 0,003)	– 22,35 (6,32–79,02; *p* <0,001) 2,18 (0,95–5,04; *p* = 0,067)
Лучевая терапия: Radiation therapy: нет no да yes	– 0,99 (0,44–2,20; *p* = 0,979)	– 0,28 (0,12–0,64; *p* = 0,002)	– 1,42 (0,77–2,62; *p* = 0,256)	– 0,86 (0,38–1,95; *p* = 0,717)
Предыдущая нефрэктомия: Prior nephrectomy: да yes нет no	– 2,95 (1,25–6,99; *p* = 0,014)	– 6,08 (2,54–14,58; *p* <0,001)	– 9,88 (4,34–22,48; *p* <0,001)	– 1,65 (0,53–5,11; *p* = 0,385)
Метастазэктомия Metastasectomy	0,41 (0,05–3,53; *p* = 0,419)	0,65 (0,28–1,46; *p* = 0,323)	0,65 (0,40–1,05; *p* = 0,081)	0,70 (0,33–1,52; *p* = 0,371)

**В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.*
Примечание. *ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.*
**The table only presents factors with prognostic significance.*
Note. *ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.*

В подгруппах ECOG 0, 1, 2 и 3 медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 84,6 мес (95 % ДИ 69,3–не достигнута (NA)), 63,7 мес (95 % ДИ 46,9–83,9), 35,9 мес (95 % ДИ 18,6–69,1) и 12,3 мес (95 % ДИ 9–24,6); для больных ≥75 лет – NA (95 % ДИ NA–NA), 46 мес (95 % ДИ 32,6–72,1), 31,6 мес (95 % ДИ 26,4–42,3) и 9,5 мес (95 % ДИ 6–NA) соответственно (см. рис. 2).

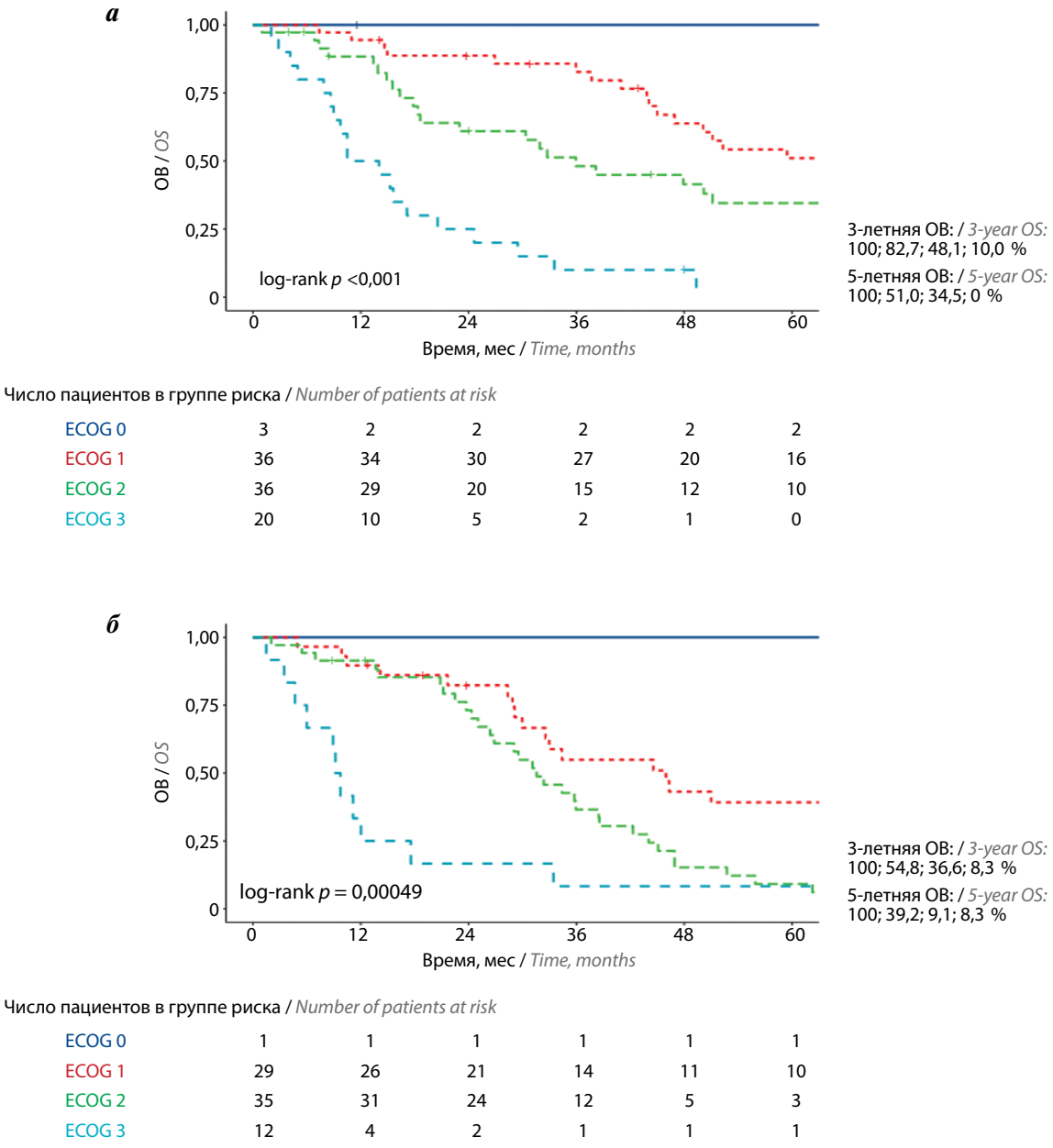


Рис. 2. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от статуса по шкале ECOG (Восточная кооперативная группа исследования рака)*
Fig. 2. *Overall survival (OS) in patients <75 years (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the ECOG status (Eastern Cooperative Oncology Group)*

В подгруппах светлоклеточного и несветлоклеточного рака медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 47,9 мес (95 % ДИ 37,7–65,5) и 14,7 мес (95 % ДИ 13,4–NA); а для больных ≥75 лет – 34,4 мес (95 % ДИ 30–44,6) и 21,2 мес (95 % ДИ 10,4–NA) соответственно (см. рис. 3).

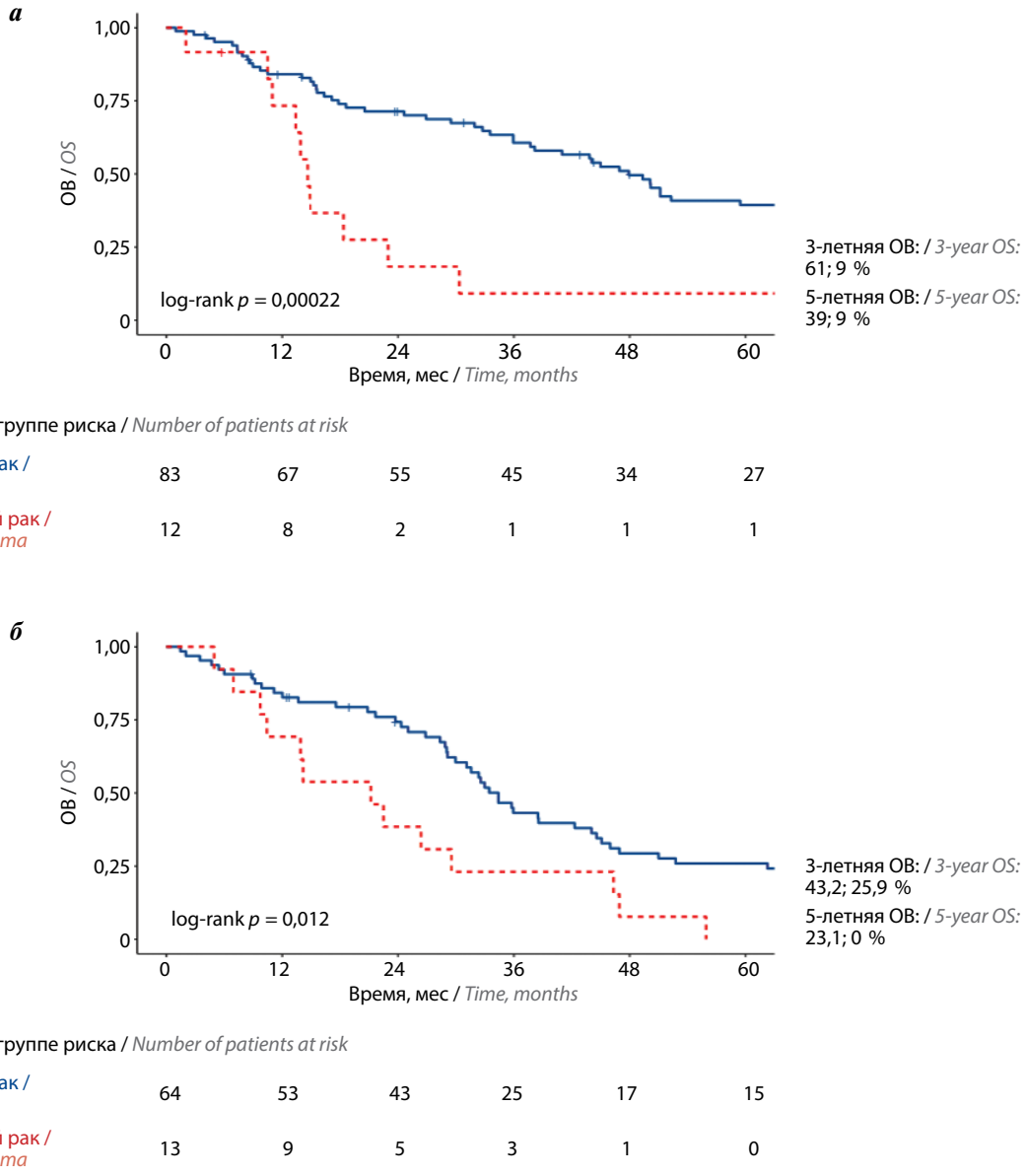


Рис. 3. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от гистологического подтипа*
Fig. 3. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the histologic subtype of the tumor*

При степени дифференцировки G_1, G_2, G_3 медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 81,2 мес (95 % ДИ 69,3–NA), 50,1 мес (95 % ДИ 35,9–65,5) и 18,6 мес (95 % ДИ 15,2–41); а для больных ≥75 лет – 46,4 мес (95 % ДИ 34,4–NA), 33,4 мес (95 % ДИ 26,9–51) и 21,7 мес (95 % ДИ 13,9–31,6) соответственно (см. рис. 4).

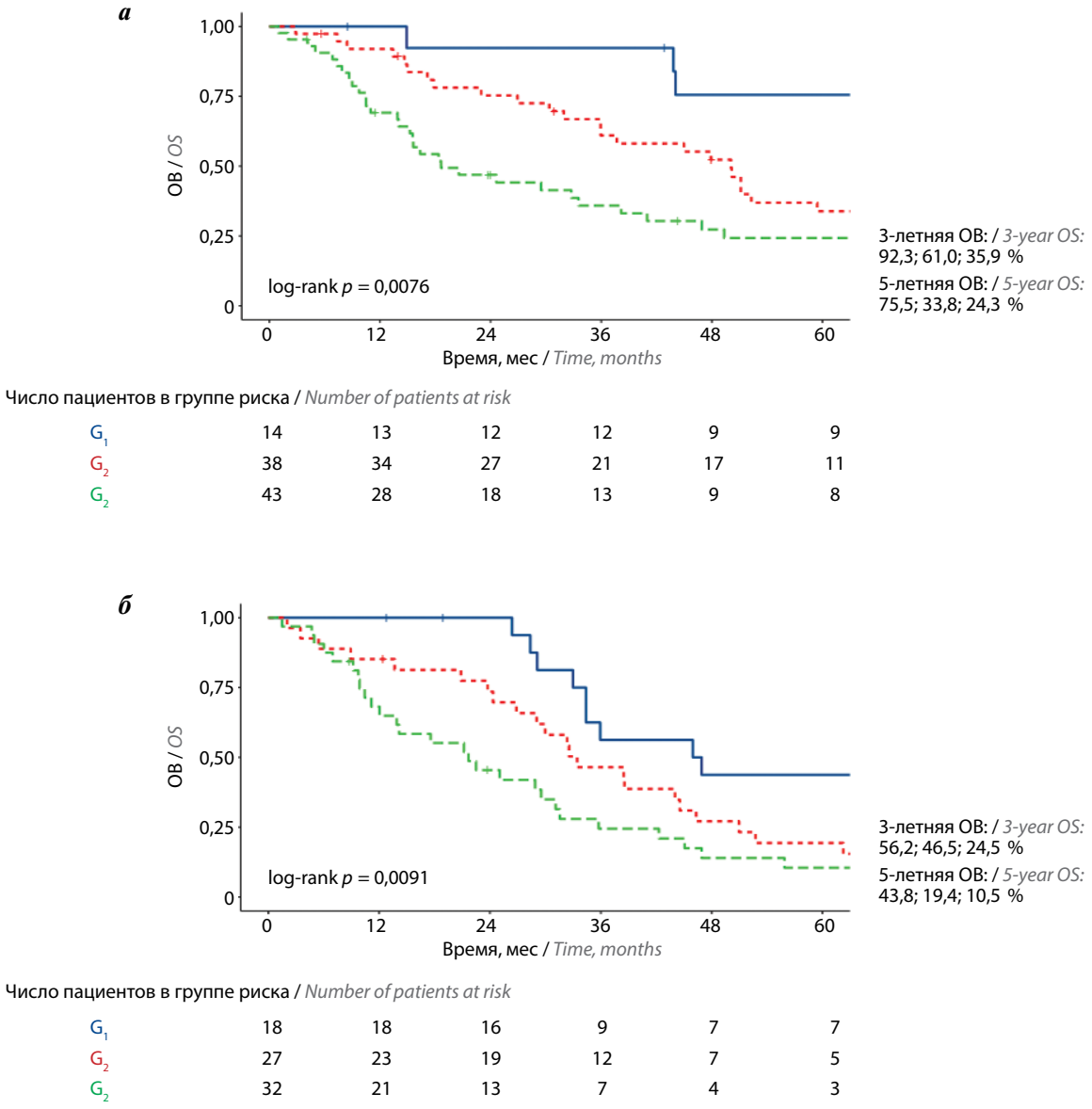


Рис. 4. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от степени дифференцировки опухоли*
Fig. 4. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the tumor differentiation grade*

В подгруппах без метастазов в печени и с метастазами медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 47,9 мес (95 % ДИ 37,7–65,5) и 15,5 мес (95 % ДИ 9,7–70,9); а для больных ≥75 лет – 33,4 мес (95 % ДИ 29,1–44,6) и 5,1 мес (95 % ДИ 3,5–NA) соответственно (см. рис. 5).

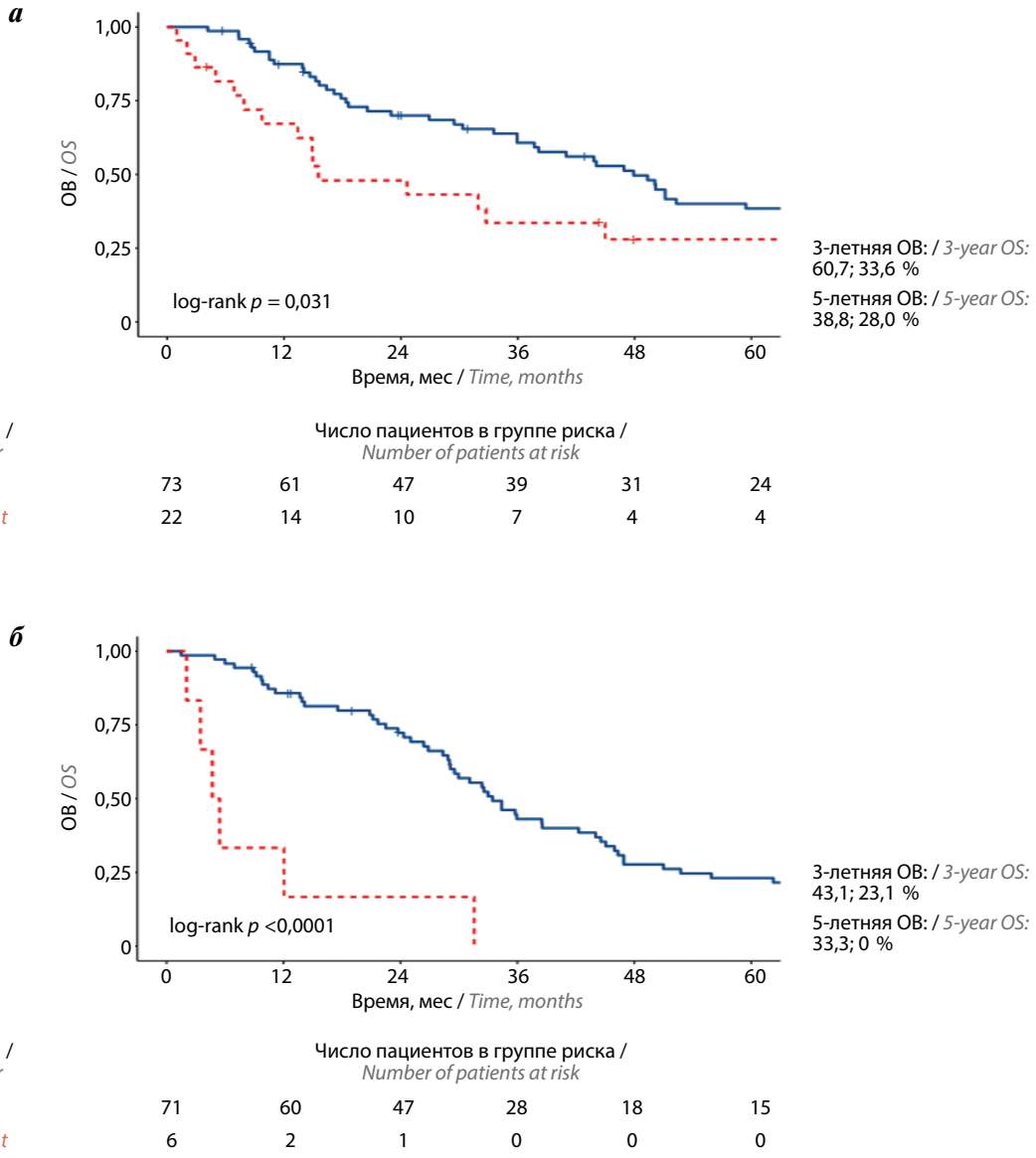


Рис. 5. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печени*
Fig. 5. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the presence or absence of liver metastases*

В подгруппах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 77,6 мес (95 % ДИ 59,4–NA), 50,2 мес (95 % ДИ 32,8–69,9) и 15,2 мес (95 % ДИ 9,7–20,6); а для больных ≥75 лет – 65,2 мес (95 % ДИ 35,9–NA), 35,8 мес (95 % ДИ 29–46,3) и 21,2 мес (95 % ДИ 13,7–31,1) соответственно (см. рис. 6).

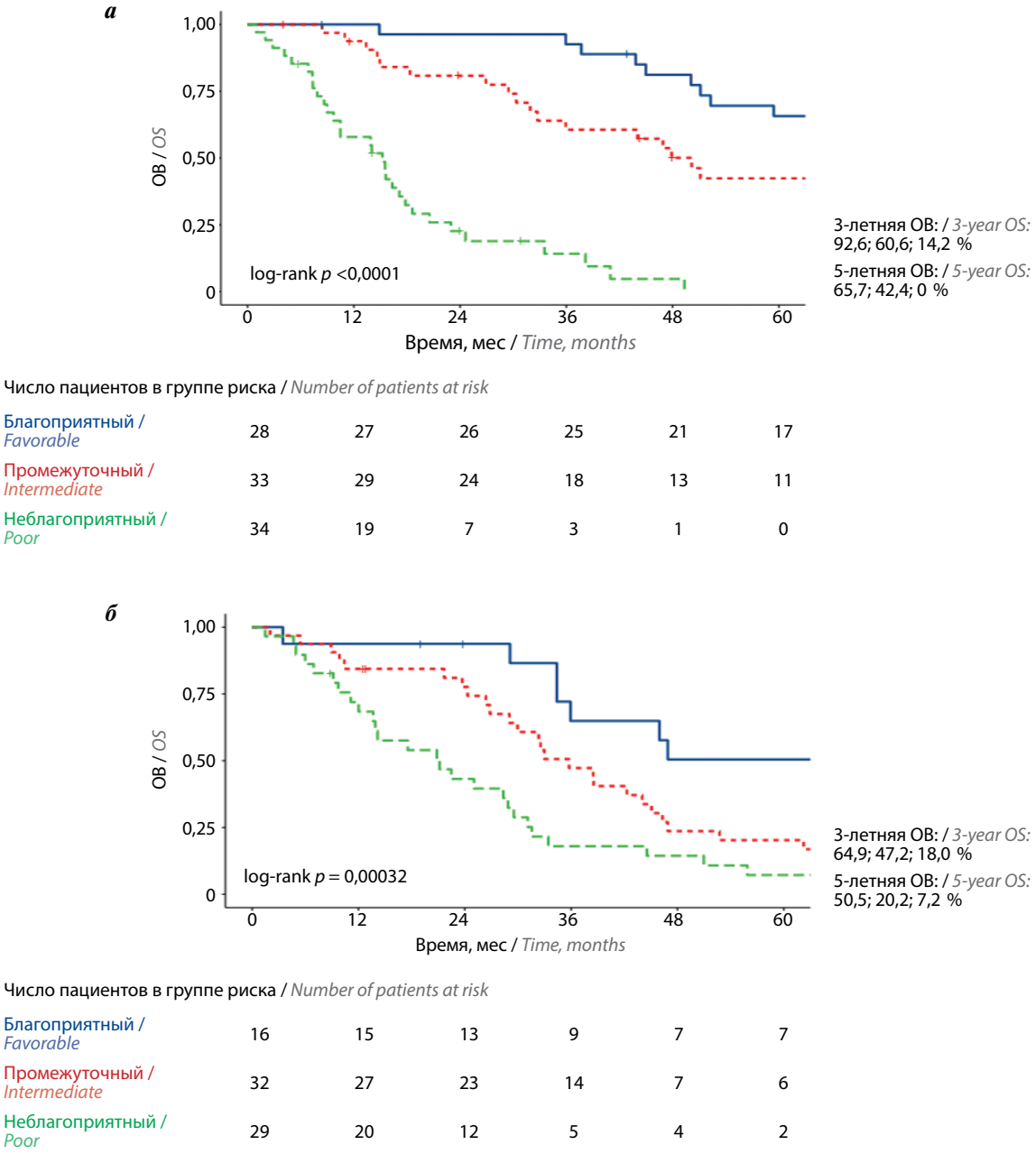


Рис. 6. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза по IMDC (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)*
Fig. 6. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the IMDC prognosis (International Metastatic RCC Database Consortium)*

В подгруппах с нефрэктомией и без нее медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 47,9 мес (95 % ДИ 35,9–65,5) и 6,4 мес (95 % ДИ 4,2–NA); а для больных ≥75 лет – 32,6 мес (95 % ДИ 29–44,6) и 10 мес (95 % ДИ 5–NA) соответственно (см. рис. 7).

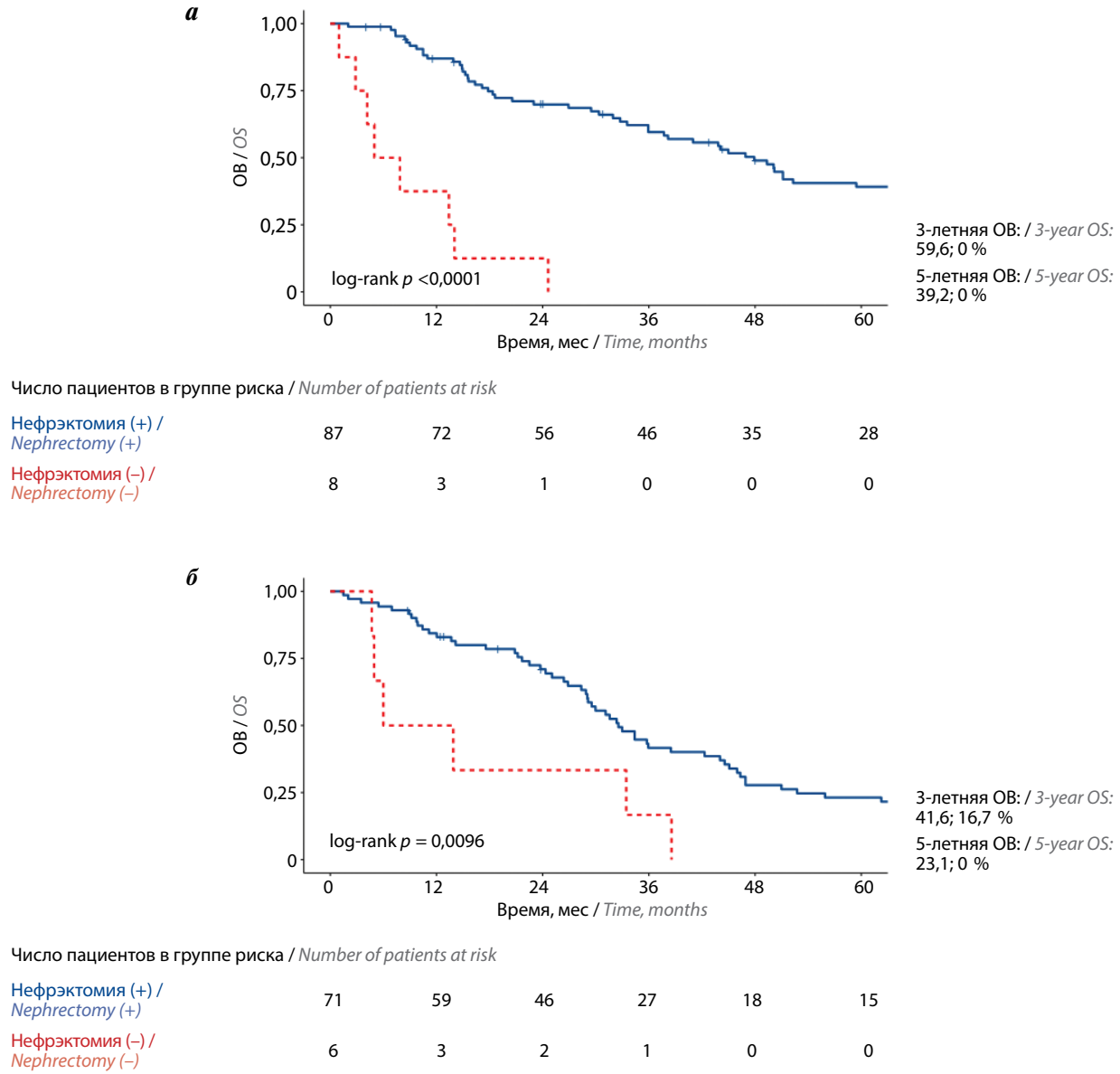


Рис. 7. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от выполнения нефрэктомии*
Fig. 7. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on previous nephrectomy*

Системная терапия и онкологические исходы

Средняя продолжительность системной терапии всех линий у пациентов ≥75 и <75 лет составила 25,1 (1–83) и 27,6 (1–94) мес соответственно. Терапию ингибиторами тирозинкиназ, m-TOR, цитокинами и ингибиторами контрольных точек в качестве 1-й линии лечения получали 65 (84,4 %) и 76 (80,0 %), 1 (1,3 %) и 3 (3,1 %), 10 (13 %) и 18 (13,9 %), 1 (1,3 %) и 3 (3,1 %) пациента ≥75 и <75 лет соответственно (табл. 3).

На фоне 1-й линии терапии в группе ≥75 лет ни один пациент не достиг полного ответа, а в группе <75 лет полный ответ зафиксирован у 1 (1,1 %) пациента; частичный ответ отмечен у 6 (6,3 %) и 6 (7,8 %), стабилизация заболевания – у 38 (49,3 %) и 31 (32,6 %), а прогрессирование заболевания – у 28 (29,5 %) и 46 (48,4 %) пациентов соответственно. Умерли 5 (6,4 %) и 11 (11,6 %) больных групп ≥75 и <75 лет соответственно. Таким образом, ответ на терапию 1-й линии отмечен у 44 (57,1 %) и 38 (40,0 %) больных в возрасте ≥75 и <75 лет соответственно.

Пациентам обеих групп в 1-й линии не проводились иммунотаргетная терапия и терапия двойной комбинацией иммуноонкологических препаратов.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии 1-й линии была сопоставима в 2 группах. Ладонно-подошвенный синдром отмечен у 24 (31,1 %) и 28 (29,5 %), слабость – у 48 (62,3 %) и 53 (55,8 %), повышение артериального давления – у 26 (33,8 %) и 38 (40,0 %), тошнота – у 7 (9,1 %) и 6 (6,3 %), сыпь – у 2 (2,6 %) и 2 (2,1 %), диарея – у 14 (18,2 %) и 15 (15,8 %) пациентов ≥75 и <75 лет соответственно. Из-за непереносимости системная терапия в 1-й линии прекращена у 6 (7,8 %) пациентов ≥75 лет и у 7 (7,3 %) пациентов <75 лет, а редукция дозы была осуществлена у 12 (15,6 %) и 7 (7,3 %) больных соответственно.

Системная терапия 2-й линии проведена 43 (55,8 %) и 66 (69,5 %) пациентам ≥75 и <75 лет соответственно (табл. 4). Средняя продолжительность системной терапии 2-й линии составила 17,3 (1–83) и 13,4 (1–94) мес соответственно. При проведении 2-й линии терапии полного ответа не достиг ни один пациент обеих групп; частичного ответа достигли 2 (4,6 %) и 5 (7,6 %), стабилизация заболевания отмечена у 26 (60,4 %) и 27 (40,9 %), прогрессирование заболевания – у 13 (30,2 %) и 28 (42,4 %) пациентов ≥75 и <75 лет соответственно. Умерли 2 (4,6 %) и 6 (9,1 %) больных групп ≥75 и <75 лет соответственно. Таким образом, ответ на терапию 2-й линии отмечен у 28 (65,1 %) и 32 (48,5 %) больных в возрасте ≥75 и <75 лет.

Таблица 3. *Системная терапия 1-й линии у пациентов в возрасте ≥75 и <75 лет, n (%)*

Table 3. *First-line systemic therapy in patients ≥75 and <75 years of age, n (%)*

Препарат Drug	**≥75 лет (*n* = 77)** ≥75 years (*n* = 77)	**<75 лет (*n* = 95)** <75 years (*n* = 95)
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	65 (84,4)	76 (80,0)
m-TOR	1 (1,3)	3 (3,1)
Цитокины Cytokines	10 (13)	18 (13,9)
Ингибиторы контрольных точек Checkpoint inhibitors	1 (1,3)	3 (3.1)

Таблица 4. *Системная терапия 2-й линии у пациентов в возрасте ≥75 и <75 лет, n (%)*

Table 4. *Second-line systemic therapy in patients ≥75 and <75 years of age, n (%)*

Препарат Drug	**≥75 лет (*n* = 43), *n* (%)** ≥75 years (*n* = 43), *n* (%)	**<75 лет (*n* = 66), *n* (%)** <75 years (*n* = 66), *n* (%)
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	35 (81,4)	52 (78,8)
m-TOR	3 (7)	5 (7,6)
Цитокины Cytokines	1 (2,3)	1 (1,5)
Ингибиторы контрольных точек Checkpoint inhibitors	4 (9,3)	8 (12,1)

Пациентам обеих групп во 2-й линии не проводились иммунотаргетная терапия и терапия двойной комбинацией иммуноонкологических препаратов.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии 2-й линии была также сопоставима в 2 группах. Ладонно-подошвенный синдром отмечен у 14 (32,5 %) и 21 (31,8 %), слабость – у 26 (60,4 %) и 34 (51,5 %), повышение артериального давления – у 22 (51,2 %) и 25 (37,9 %), тошнота – у 4 (9,3 %) и 5 (7,6 %), сыпь – у 2 (4,6 %) и 0 (0 %), диарея – у 4 (9,3 %) и 5 (7,6 %) пациентов ≥75 и <75 лет соответственно. Из-за непереносимости системная терапия 2-й линии прекращена у 5 (11,6 %) пациентов ≥75 лет и у 5 (7,6 %) пациентов <75 лет, а редукция дозы была осуществлена у 8 (18,6 %) и 6 (9,1 %) больных соответственно.

Таким образом, в нашей исследуемой популяции больных не выявлена разница в частоте нежелательных явлений, а также отмены лечения из-за непереносимости у больных в возрасте ≥75 и <75 лет при проведении системной терапии 1-й и 2-й линий.

При многофакторном анализе пол (отношение рисков (ОР) 0,27; 95 % ДИ 0,16–0,46), гистологический подтип (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,02–3,60), количество метастазов (ОР 1,66; 95 % ДИ 1,00–2,73), наличие метастазов в костях (ОР 3,09; 95 % ДИ 1,82–5,23) и лимфатических узлах (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,31–0,93), прогноз по IMDC (ОР 1,93; 95 % ДИ 1,17–3,20), а также проведение лучевой терапии (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,12–0,64) и нефрэктомии (ОР 6,08; 95 % ДИ 2,54–14,58) были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов ≥75 лет с мПКР (см. табл. 2).

При многофакторном анализе гистологический подтип (ОР 3,31; 95 % ДИ 3,69–6,47) и наличие метастазов в костях (ОР 2,43; 95 % ДИ 1,07–5,50) были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов <75 лет с мПКР (см. табл. 2).

В однофакторном анализе у больных ≥75 лет только анемия оказывала независимое отрицательное влияние на показатели ОВ (p <0,001), а при многофакторном анализе на показатели ОВ влияли анемия (p <0,001), тромбоцитоз (p = 0,011) и нейтрофилез (p = 0,008) (табл. 5).

В однофакторном и многофакторном анализе у больных <75 лет только анемия оказывала независимое отрицательное влияние на показатели ОВ (p <0,001) (см. табл. 5).

Таким образом, у больных ≥75 и <75 лет в однофакторном и многофакторном анализах только анемия оказывала независимое отрицательное влияние на показатели ОВ (p <0,001).

Таблица 5. *Лабораторные факторы прогноза общей выживаемости пациентов ≥75 лет (n = 77) и <75 лет (n = 95) с метастатическим почечно-клеточным раком (однофакторный и многофакторный анализы)**

Table 5. *Laboratory prognostic factors for overall survival of patients ≥75 years (n = 77) and <75 years (n = 95) of age with metastatic renal cell carcinoma (univariate and multivariate analysis)**

Фактор Factor	**Число больных, *n* (%)** Number of patients, *n* (%)	**Отношение рисков (95 % доверительный интервал)** Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test
		≥75 лет ≥75 years	
Анемия Anemia	27 (35,1)	3,33 (1,99–5,57; p <0,001)	2,39 (1,38–4,14; p = 0,002)
Тромбоцитоз Thrombocythemia	13 (16,9)	1,54 (0,84–2,84; p = 0,163)	2,19 (1,20–4,01; p = 0,011)
Нейтрофилез Neutrophilia	34 (44,1)	1,75 (0,94–3,15; p = 0,128)	2,38 (1,43–4,63; p = 0,008)
		<75 лет <75 years	
Анемия Anemia	34 (35,8)	3,86 (2,39–6,24; p <0,001)	2,08 (1,00–4,33; p = 0,049)
Тромбоцитоз Thrombocythemia	22 (23,2)	1,07 (0,45–2,52; p = 0,881)	0,76 (0,27–2,13; p = 0,604)
Нейтрофилез Neutrophilia	32 (33,7)	1,22 (0,51–2,62; p = 0,888)	0,83 (0,32–2,24; p = 0,672)

Обсуждение

У больных старческого возраста активность опухолевого процесса ниже за счет снижения обменных процессов. В предыдущих исследованиях сообщалось, что пожилой возраст не влияет на показатели ОВ при мПКР [8–10], а в другом ретроспективном анализе ОВ и выживаемость без прогрессирования были значительно меньше у пациентов ≥75 лет с мПКР [11]. В нашем исследовании показатели 3- и 5-летней ОВ были статистически значимо выше у больных <75 лет в отличие от пациентов старческого возраста (54,4 и 35,8 %, 39,7 и 21,2 % соответственно) ($p = 0,03$). В работе R. Mizuno и соавт. снижение показателей ОВ, возможно, было за счет несбалансированного распределения пациентов в группах прогноза по IMDC, более высокой частоты анемии, а также более высокого процента пациентов, получающих симптоматическую терапию вместо системной терапии 2-й линии [11]. В нашем исследовании мы объясняем более низкие показатели ОВ пациентов в возрасте ≥75 лет за счет меньшего числа больных в группе благоприятного прогноза по IMDC (20,8 % *vs* 29,5 %), более низкого процента солитарных метастазов (6,5 % *vs* 15,8 %) и более высокого процента метастатического поражения костей (33,8 % *vs* 26,3 %).

Среди 6 прогностических параметров, входящих в модель по IMDC, не получена разница в распределении у больных возрасте ≥75 и <75 лет. В нескольких ретроспективных исследованиях подтверждено, что анемия является фактором риска, связанным с агрессивностью опухоли, резистентностью к системной терапии и снижением функционального статуса, что приводит к ухудшению качества жизни [12, 13], что согласуется с данными нашего исследования.

Недостаточное лечение больных мПКР старческого возраста является одной из основных причин снижения показателей ОВ [14]. Стратегии лечения мПКР за последние несколько десятилетий эволюционировали от цитокинов до иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, что привело к значительному увеличению показателей ОВ. Но пожилые пациенты после проведения системной терапии 1-й линии не всегда решаются на лечение 2-й линии из-за опасений по поводу ухудшения качества жизни при прогрессировании заболевания или развития нежелательных явлений. Многие онкологи уже отработали ведение пациентов старческого возраста с серьезной сопутствующей патологией, получающих системную терапию, что приводит к повышению показателей ОВ. Увеличение числа терапевтических опций для системной терапии как 1-й, так и 2-й линии улучшили прогноз и показатели выживаемости пациентов старческого возраста [15–17]. В нашей работе отмечен лучший ответ на системную терапию 1-й и 2-й линий у пациентов старческого возраста с мПКР. Из-за недостатка доказательств в настоящее время клиницисты не уверены, что все пожилые пациенты могут переносить системную терапию и добиться повышения показателей ОВ. На наш взгляд, у больных старше 75 лет при единичных метастазах в легких и лимфатических узлах предпочтительнее тактика активного наблюдения до момента дальнейшего прогрессирования. Таким образом, улучшается качество жизни за счет отсутствия нежелательных явлений из-за отсроченного проведения системной лекарственной терапии. Но в то же время важно, чтобы для пациентов старческого возраста была разработана более персонализированная стратегия терапии в дополнение к традиционным прогностическим факторам [18, 19], поскольку пожилые пациенты, как правило, имеют больше сопутствующих заболеваний, чем молодые.

Ограничения настоящего исследования включают размер выборки и его ретроспективный характер. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить, ассоциируется ли выбор активного лечения у больных мПКР старческого возраста с увеличением показателей выживаемости.

Заключение

В настоящее время число пациентов старческого возраста с мПКР неуклонно растет. В нашем исследовании медиана ОВ больных <75 и ≥75 лет составила 43,8 мес (95 % ДИ 31,9–52,3) и 32,4 мес (95 % ДИ 28,9–8,6) соответственно. В многофакторном анализе у больных ≥75 лет выявлено независимое отрицательное влияние на показатели ОВ пола ($p <0,001$), гистологического подтипа опухоли ($p = 0,043$), количества метастазов ($p = 0,049$), наличия метастазов в костях ($p <0,001$) и лимфатических узлах ($p = 0,026$), прогноза по IMDC ($p = 0,01$), а также проведения лучевой терапии ($p = 0,002$) и нефрэктомии ($p <0,001$). В многофакторном анализе у больных <75 лет подтверждено независимое отрицательное влияние на показатели ОВ гистологического подтипа опухоли ($p <0,001$) и наличия метастазов в костях ($p = 0,034$).

У пациентов старческого возраста с мПКР отмечен лучший ответ на системную терапию 1-й и 2-й линий: 57,1 и 40,0 %, 65,1 и 48,5 % в группах ≥75 и <75 лет соответственно. Необходимо расширить показания для активного лечения у пациентов старческого возраста с мПКР в целях увеличения показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/nejmra1601333
2. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/nejmoa1712126
3. Janssen-Heijnen M.L., Gondos A., Bray F. et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: age-specific analyses of 13 cancers. J Clin Oncol 2010;28:2520–8. DOI: 10.1200/jco.2009.25.9697
4. Pal S.K., Vanderwalde A., Hurria A., Figlin R.A. Systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in older adults. Drug Aging 2011;28:635–49. DOI: 10.2165/11592880-000000000-00000
5. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/nejmoa1816714
6. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/nejmoa2026982
7. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.2217/fon-2018-0745
8. Hermansen C.K., Donskov F. Outcomes based on age in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first line targeted therapy or checkpoint immunotherapy: older patients more prone to toxicity. J Geriatr Oncol 2021;12(5):827–33. DOI: 10.2217/fon-2018-0745
9. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG taskforce. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(1):64–72. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.002
10. Kanesvaran R., Le Saux O., Motzer R. et al. Elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol 2018;19(6):e317–26. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30125-6
11. Mizuno R., Yasumizu Y., Tanaka N. et al. Anemia in patients ≥75years with metastatic clear cell renal cell carcinoma: an important poor prognostic factor in the international metastatic renal cell carcinoma database consortium model. BMC Urol 2024;24(1):13. DOI: 10.1186/s12894-024-01403-0
12. Penninx B.W., Cohen H.J., Woodman R.C. Anemia and cancer in older persons. J Support Oncol 2007;5(3):107–13. DOI: 10.1201/9781420005493-35
13. Zhang X., Huang J.X., Tang M. et al. A comprehensive analysis of the association between anemia and systemic inflammation in older patients with cancer. Supp Care Cancer 2023;32(1):39. DOI: 10.1007/s00520-023-08247-8
14. Quivy A., Daste A., Harbaoui A. et al. Optimal management of renal cell carcinoma in the elderly: a review. Clin Interv Aging 2013;8:433–42. DOI: 10.2147/cia.s30765
15. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803–13. DOI: 10.1056/nejmoa1510665
16. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722–31. DOI: 10.1056/nejmoa1303989
17. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib *versus* sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:552–62. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70093-7
18. Teishima J., Inoue S., Hayashi T., Matsubara A. Current status of prognostic factors in patients with metastatic renal cell carcinoma. Int J Urol 2019;26:608–17. DOI: 10.1111/iju.13956
19. De Giorgi U., Procopio G., Giannarelli D. et al. Association of systemic inflammation index and body mass index with survival in patients with renal cell cancer treated with nivolumab. Clin Cancer Res 2019;25:3839–46. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-3661

Вклад авторов
Д.В. Семенов: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Р.В. Орлова, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
В.И. Широкорад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи;
С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных.
Authors' contributions
D.V. Semenov: collection of material, analysis of data, article writing;
R.V. Orlova: analysis of the obtained data, article editing;
V.I. Shirokorad: development of the study design, obtaining data for analysis, article editing;
S.V. Kostritsky: collection of material, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: https://orcid.org/0000-0002-4335-8446
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: https://orcid.org/0000-0002-9368-5517
В.И. Широкорад / V.I. Shirokorad: https://orcid.org/0000-0003-0310-2822
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritsky: https://orcid.org/0000-0003-4494-1489

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Протокол № 2184 от 16.02.2022.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the local ethics committee of City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg). Protocol No. 2184 dated 16.02.2022.

Статья поступила: 05.03.2025. **Принята к публикации:** 26.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 05.03.2025. **Accepted for publication:** 26.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-41-52

BY 4.0

Иммуноонкологическая безопасность и токсичность комбинированной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики

М.И. Волкова[1, 2], М.А. Лядова[1, 2], Т.А. Нерсесова[1], Е.С. Кузьмина[1], Т.Г. Антонова[1], Е.В. Царева[1], О.А. Стативко[1], И.А. Покатаев[1]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Татьяна Александровна Нерсесова *dr.nersesova@gmail.com*

Цель исследования – оценить иммуноопосредованную токсичность и связанную с ней безопасность терапии 1-й линии, основанной на комбинированной иммунотерапии (ИО-ИО) или иммунотаргетной терапии (ИО-ТКИ), у больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), получавших лечение в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование, проведенное на базе онкологического центра № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина с 07.07.2019 по 22.10.2024, вошли 194 больных ≥18 лет с верифицированным распространенным ПКР, получавших в качестве 1-й линии терапии ИО-ИО (ниволумаб с ипилимумабом – 94 (48,5 %) пациента) или ИО-ТКИ (100 (51,5 %) пациентов: пембролизумаб с акситинибом – 85 (43,8 %), пембролизумаб с ленватинибом – 10 (5,2 %), ниволумаб с кабозантинибом – 5 (2,6 %)). У всех больных в процессе терапии регистрировались иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), редукции доз, перерывы в терапии, отмены терапии из-за ИОНЯ.

Результаты. Медиана продолжительности терапии 1-й линии составила 11,1 (1,0–55,9) мес: в группе ИО-ИО – 7,0 (1,0–55,9) мес, в группе ИО-ТКИ – 13,9 (1,0–45,2) мес (p = 0,026). Медиана наблюдения за всеми пациентами – 28,4 (1–63) мес. Частота ИОНЯ составила 70,6 %, ИОНЯ ≥III степени тяжести – 32,9 %. Множественные ИОНЯ развились у 53,6 % больных и чаще регистрировались в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (p = 0,044). Частыми ИОНЯ, развившимися у ≥10 % больных, являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ . Факторами риска тяжелых ИОНЯ являлись исходная анемия (p = 0,031) и соотношение нейтрофилы/лимфоциты ≥3 (p = 0,031). В группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ отмечена значимо более высокая частота почечных ИОНЯ (p <0,0001).

Заключение. По сравнению с данными регистрационных исследований у больных распространенным ПКР, получавших в качестве 1-й линии терапии ИО-ИО или ИО-ТКИ в реальной практике, отмечаются сопоставимые частота и структура ИОНЯ при большей частоте тяжелых ИОНЯ. ИО-ИО ассоциирована с повышением частоты множественных ИОНЯ и иммуноопосредованной нефротоксичности по сравнению с ИО-ТКИ.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммунотерапия, реальная практика, иммуноопосредованное нежелательное явление

Для цитирования: Волкова М.И., Лядова М.А., Нерсесова Т.А. и др. Иммуноонкологическая безопасность и токсичность комбинированной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики. Онкоурология 2025;21(3):41–52.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-41-52

Immuno-oncological safety and toxicity of 1st line combined therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: real world study

M.I. Volkova[1, 2], M.A. Lyadova[1, 2], T.A. Nersesova[1], E.S. Kuzmina[1], T.G. Antonova[1], E.V. Tsareva[1], O.A. Stativko[1], I.A. Pokataev[1]

[1]City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Tat'yana Aleksandrovna Nersesova *dr.nersesova@gmail.com*

Aim: to assess Immune-related toxicity and safety of first-line immune checkpoint inhibitors-based therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated in real-world clinical practice.
Methods: the retrospective study included data of 194 patients ≥18 years, with verified mRCC, treated with upfront combined immunotherapy, IO-IO (nivolumab + ipilimumab, 94 (48.5 %) patients) or immune-targeted therapy, IO-TKI (100 (51.5 %) patients: pembrolizumab + axitinib (85 (43.8 %)) or lenvatinib (10 (5.2 %)), nivolumab + cabozantinib (5 (2.6 %)) from 07.07.2019 to 22.10.2024 at Moscow City Hospital named after S.S. Yudin. All immune-related adverse events (irAEs) and regimen modifications from IO-IO or IO-TKI start to the last follow-up or death were registered.
Results: median duration of the first-line therapy was 11.1 (1.0–5 5.9) months (for IO-IO – 7.0 (1.0–55.9) months, for IO-TKI – 13.9 (1.0–45.2) months; $p = 0{,}026$). Median follow-up was 28.4 (1–63) months. IrAEs developed in 70.6 %, achieved grade ≥3 in 32.9 %, and grade 5 – in 7 (3.6 %) cases. Multiple irAEs were noted in 53.6 % patients and were more common in the IO-IO comparing with IO-TKI group (63.8 % *vs.* 44.0 %; $p = 0{,}044$). Frequent toxicities (≥10 % cases) included endocrinopathy (30.9 %), liver (22.7 %), renal (20.1 %), and gastrointestinal irAEs (10.3 %). IO-IO was associated with higher risk of renal toxicity comparing with IO-TKI (35.1 % *vs.* 6.0 %; $p < 0.0001$). Risk factors for severe irAEs development were baseline anemia ($p = 0{,}031$) and neutrophil-to-lymphocyte ratio ≥3 ($p = 0{,}031$).
Conclusion: real-world data confirmed results of randomized trials regarding with irAEs rate and spectrum but demonstrated higher severe and multiple irAEs frequency in mRCC patients treated with upfront immune checkpoint inhibitors-based therapy. IO-IO was associated with higher rate of multiple irAEs and immune-related renal toxicity comparing IO-TKI.

Keywords: renal cell carcinoma, immunotherapy, real world practice, immune-related adverse event

For citation: Volkova M.I., Lyadova M.A., Nersesova T.A. et al. Immuno-oncological safety and toxicity of 1st line combined therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: real world study. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):41–52. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-41-52

Введение

Стандартным подходом к 1-й линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) является назначение комбинаций, основанных на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа (ИО), включающих комбинированную иммунотерапию ниволумабом с ипилимумабом (ИО-ИО) и дублеты ингибиторов рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1 (PD-1) или его лиганда 1-го типа (PD-L1) с тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) [1, 2]. Эффективность и безопасность ИО-ИО и иммунотаргетной терапии (ИО-ТКИ) доказаны в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3–7].

Для профиля токсичности ИО характерны проявления аутоиммунного воспаления, приводящего к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ). По данным регистрационных РКИ, у пациентов, получавших в 1-й линии терапии ИО-ИО или ИО-ТКИ, частота любых ИОНЯ колеблется от 38 до 81 %, включая тяжелые ИОНЯ у 9–15 % больных [8–12].

Принимая во внимание существенные отличия характеристик пациентов, получающих ИО-ИО и ИО-ТКИ в реальной практике, от критериев включения в регистрационные РКИ, мы провели исследование безопасности и токсичности 1-й линии терапии, основанной на ИО, у неотобранных больных. Данная публикация посвящена иммуноонкологической безопасности ИО-ИО и ИО-ТКИ у пациентов с распространенным ПКР.

Материалы и методы

С 07.07.2019 по 22.10.2024 на базе онкологического центра № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина проведено ретроспективное исследование безопасности и токсичности 1-й линии терапии распространенного ПКР, основанной на ИО. Критерия-

ми включения являлись возраст ≥18 лет, верифицированный неоперабельный местно-распространенный или метастатический ПКР и назначение в качестве 1-й линии противоопухолевого лечения ИО-ИО или ИО-ТКИ. Критериями исключения служили противопоказания к одному или обоим препаратам комбинации, отсутствие данных о не менее чем одном приеме каждого из препаратов комбинации и не менее чем одном контрольном осмотре после старта терапии.

Нежелательными явлениями (НЯ) считались любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [13]. К тяжелым относили НЯ III–V степеней тяжести, к серьезным – НЯ, послужившие показанием к госпитализации с целью их коррекции, к фатальным – НЯ, послужившие причиной смерти. ИОНЯ считали НЯ, связанное или вероятно связанное с назначением ИО и являющееся признаком аутоиммунного воспаления, по мнению врача.

Анализ данных осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона применяли для сравнения качественных параметров. Различия считали значимыми при p <0,05. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при уровне <0,01. Для поиска пограничных значений непрерывных признаков использовали координаты ROC-кривых.

Результаты

Критериям включения соответствовали данные 194 больных. Мужчин – 137 (70,6 %), медиана возраста – 65,0 (39,0–87,0) лет. Статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–4 до старта 1-й линии терапии был у 35 (18,0 %) больных. Гистологически опухоль была представлена светлоклеточным ПКР в 180 (92,8 %), несветлоклеточными вариантами ПКР – в 14 (7,2 %) случаях. Саркоматоидная дифференцировка выявлена в 36 (18,6 %) препаратах. Удаление первичной опухоли ранее перенесли 130 (67,0 %) больных. Метастазы ≥1 локализации диагностированы у 161 (83,0 %) пациента. Самыми частыми локализациями метастазов являлись легкие (130 (67,0 %)), лимфатические узлы (109 (56,2 %)) и кости скелета (64 (33,0 %)). К группе благоприятного прогноза по International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) относились 26 (13,4 %), промежуточного – 112 (57,7 %), неблагоприятного – 56 (28,9 %) пациентов.

Клинически значимые сопутствующие заболевания выявлены у 151 (77,8 %) пациента. Доминировали заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию (АГ) (66 (34,0 %)) и ишемическую болезнь сердца (33 (17,0 %)), а также заболевания эндокринной системы (сахарный диабет (30 (15,5 %)). У 7 (3,6 %) больных имелись аутоиммунные заболевания: аутоиммунный тиреоидит (2 (1,0 %)), бронхиальная астма (2 (1,0 %)), гломерулонефрит (2 (1,0 %)) и неспецифический язвенный колит (1 (0,5 %)). В исследование вошли 2 (1,0 %) пациента, находившихся на перманентном диализе, и 8 (4,1 %) больных с хроническими инфекциями, в том числе с гепатитом С (5 (2,6 %)), вирусом иммунодефицита человека (2 (1,0 %)), эндокардитом (1 (0,5 %)) и пиелонефритом (1 (0,5 %)). К началу 1-й линии противоопухолевой терапии все аутоиммунные заболевания и инфекции находились в ремиссии и не требовали специального лечения, включая назначение глюкокортикостероидов (ГКС).

В 1-й линии все пациенты получали комбинированную противоопухолевую терапию ниволумабом с ипилимумабом (94 (48,5 %)) или ИО-ТКИ (100 (51,5 %)). Среди ИО-ТКИ чаще всего использовалась комбинация пембролизумаба с акситинибом (85 (43,8 %)), реже – пембролизумаб с ленватинибом (10 (5,2 %)) или ниволумаб с кабозантинибом (5 (2,6 %)). Пациенты групп ИО-ИО и ИО-ТКИ имели сбалансированный профиль сопутствующих заболеваний, за исключением АГ, чаще выявлявшейся в группе ИО-ТКИ (p <0,0001).

Перед каждой инфузией ИО выполнялись биохимический и общий анализы крови с оценкой соотношения нейтрофилы/лимфоциты (NLR) на старте лечения. Каждые 3 мес или по клиническим показаниям проводилось контрольное радиологическое обследование. Терапия 1-й линии проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медиана продолжительности терапии 1-й линии составила 11,1 (1,0–55,9) мес: в группе ИО-ИО – 7,0 (1,0–55,9) мес, в группе ИО-ТКИ – 13,9 (1,0–45,2) мес (p = 0,026). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 28,4 (1–63) мес.

Любые ИОНЯ развились у 137 (70,6 %) из 194 больных, достигли III–IV степеней тяжести в 64 (32,9 %) случаях, потребовали госпитализации у 32 (16,5 %) и привели к смерти 8 (4,1 %) пациентов. ИОНЯ с поражением >1 органа или системы органов имели место у 104 (53,6 %) больных.

Редукция дозы ИО не допускалась. Перерыв терапии ИО потребовался 49 (25,3 %) больным. Окончательная отмена ИО из-за непереносимой токсичности использовалась в 15 (7,7 %) наблюдениях. ИОНЯ послужили показанием к назначению ГКС у 38 (19,6 %)

Таблица 1. *Иммуноонкологическая безопасность 1-й линии терапии*

Table 1. *Immuno-oncological safety during 1st line therapy*

Показатель безопасности Safety indicator	**Все пациенты (*n* = 194), *n* (%)** All patients (*n* = 194), *n* (%)	**ИО-ИО (*n* = 94), *n* (%)** IO-IO (*n* = 94), *n* (%)	**ИО-ТКИ (*n* = 100), *n* (%)** IO-TKI (*n* = 100), *n* (%)	***p***
Любые ИОНЯ Any irAEs	137 (70,6)	69 (73,4)	68 (68,0)	0,252
ИОНЯ III–IV степеней тяжести irAEs grade III–IV	64 (32,9)	24 (25,5)	40 (40,0)	0,096
Госпитализация из-за ИОНЯ Admission for a hospital for irAEs management	32 (16,5)	19 (20,2)	13 (13,0)	0,123
ИОНЯ V степени тяжести irAEs grade V	8 (4,1)	6 (6,4)	2 (2,0)	0,095
>1 ИОНЯ >1 irAEs	104 (53,6)	60 (63,8)	44 (44,0)	0,004
Перерыв в терапии ИО из-за ИОНЯ Interruption of IO-therapy because of irAEs	28 (14,4)	19 (20,2)	9 (9,0)	0,545
Отмена терапии ИО из-за ИОНЯ IO-therapy cancellation because of irAEs	15 (7,7)	9 (9,6)	6 (6,0)	0,170
Назначение ГКС из-за ИОНЯ Steroids for irAEs management	38 (19,6)	22 (23,4)	16 (16,0)	0,132
Эквивалент преднизолона ≥30 мг/сут Prednisone equivalent ≥30 mg/day	32 (16,5)	17 (18,0)	15 (15,0)	0,243

Примечание. *ИО – ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа; ИО-ИО – комбинированная иммунотерапия; ИО-ТКИ – комбинированная иммунотаргетная терапия; ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ГКС – глюкокортикостероид.*

Note. *IO – checkpoint inhibitors; irAEs – immune-related adverse events; IO-IO – combined immunotherapy; IO-TKI – immune-targeted therapy.*

пациентов, при этом суточная доза преднизолона или его эквивалента составляла ≥30 мг/сут в 32 (16,5 %) наблюдениях (табл. 1). В 22 (11,3 %) случаях терапия ИО была возобновлена после снижения суточной дозы эквивалента преднизолона до <10 мг/сут или отмены ГКС, при этом рецидивов тяжелых и/или индивидуально непереносимых ИОНЯ на фоне продолженного лечения не зарегистрировано.

Частыми ИОНЯ, развившимися у ≥10 % больных, являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ. Редкие ИОНЯ, зарегистрированные у 5–9,9 % пациентов, включали токсичность со стороны кожи и слизистых оболочек (8,2 %), опорно-двигательного аппарата (4,6 %). К очень редким (<5 %) ИОНЯ относились проявления неврологической (3,1 %) и гематологической (3,1 %) токсичности (табл. 2).

Самыми частыми ИОНЯ, достигшими ≥III степени тяжести, являлись гепатит (21 (10,8 %)), диарея и колит (14 (7,2 %)), а также нефрит (10 (5,2 %)). Реже регистрировались тяжелые анемия (6 (3,1 %)), тромбоцитопения (3 (1,5 %)) и периферическая нейропатия (3 (1,5 %)). Очень редкими ИОНЯ ≥III степени тяжести, зарегистрированными у 1 (0,5 %) пациента каждое, были гиперпаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность, гипофизит, сыпь, миастения, атаксия, судороги и артралгия.

К летальному исходу привели такие ИОНЯ, как острая почечная недостаточность у 2 (1,0 %), миастения – у 1 (0,5 %), лекарственный гепатит – у 1 (0,5 %), гиперпаратиреоз – у 1 (0,5 %), колит – у 1 (0,5 %), гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении с геморрагическим синдромом – у 1 (0,5 %), энцефалит – у 1 (0,5 %) пациента.

Среди пациентов, имевших множественные ИОНЯ, самыми частыми сочетаниями проявлений аутоиммунной токсичности являлись эндокринопатии и печеночные ИОНЯ (5,2 %), почечная и печеночная (2,6 %), почечная и кожная (2,6 %), почечная, печеночная, эндокринная и неврологическая (2,6 %) токсичность, а также почечное и эндокринное ИОНЯ (1,5 %). Другие комбинации поражений систем органов регистрировались реже, в 0,5–1,0 % случаев (рис. 1).

Таблица 2. *Структура ИОНЯ на фоне 1-й линии терапии*

Table 2. *Structure of irAEs during 1st line therapy*

ИОНЯ irAEs	**Все пациенты (*n* = 194), *n* (%)** All patients (*n* = 194), *n* (%)	**ИО-ИО (*n* = 94), *n* (%)** IO-IO (*n* = 94), *n* (%)	**ИО-ТКИ (*n* = 100), *n* (%)** IO-TKI (*n* = 100), *n* (%)	***p***
Эндокринные: Endocrine:	60 (30,9)	27 (28,7)	33 (33,0)	0,313
гипотиреоз hypothyroidism	50 (25,8)	21 (22,3)	29 (29,0)	0,069
гипертиреоз hyperthyroidism	5 (2,6)	3 (3,2)	2 (2,0)	>0,05
гиперпаратиреоз hyperparathyroidism	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	>0,05
адреналит adrenalitis	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
гипофизит* hypophysitis*	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	>0,05
гипергликемия hyperglycemia	5 (2,6)	2 (2,1)	1 (1,0)	>0,05
Печеночные: Hepatic:	44 (22,7)	20 (21,3)	24 (24,0)	0,390
гипербилирубинемия hyperbilirubinemia	10 (5,2)	3 (3,2)	7 (7,0)	0,061
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases	43 (22,2)	19 (20,2)	24 (24,0)	>0,05
повышение уровня АЛТ ALT elevation	40 (20,6)	17 (18,1)	23 (23,0)	>0,05
повышение уровня АСТ AST elevation	36 (18,6)	16 (17,0)	20 (20,0)	>0,05
Почечные: Renal:	39 (20,1)	33 (35,1)	6 (6,0)	<0,0001
повышение уровня креатинина creatinine elevation	33 (17,0)	27 (28,7)	6 (6,0)	<0,0001
протеинурия proteinuria	8 (4,1)	8 (8,5)	0 (0,0)	0,005
гематурия hematuria	3 (1,5)	3 (3,2)	0 (0,0)	>0,05
анурия anuria	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
Гастроинтестинальные: Gastrointestinal:	20 (10,3)	12 (12,8)	8 (8,0)	0,196
диарея diarrhea	14 (7,2)	8 (8,5)	6 (6,0)	>0,05
колит colitis	5 (2,6)	3 (3,2)	2 (2,0)	>0,05
тошнота nausea	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
Со стороны кожи и слизистых оболочек: Skin and mucosal:	16 (8,2)	10 (10,6)	6 (6,0)	0,261
сыпь rush	11 (5,7)	8 (8,5)	3 (3,0)	>0,05
зуд pruritus	5 (2,6)	2 (2,1)	3 (3,0)	>0,05

Окончание табл. 2
End of table 2

ИОНЯ irAEs	**Все пациенты (*n* = 194), *n* (%)** All patients (*n* = 194), *n* (%)	**ИО-ИО (*n* = 94), *n* (%)** IO-IO (*n* = 94), *n* (%)	**ИО-ТКИ (*n* = 100), *n* (%)** IO-TKI (*n* = 100), *n* (%)	***p***
Опорно-двигательные: Musculoskeletal:	9 (4,6)	5 (5,3)	4 (4,0)	0,772
артралгия arthralgia	5 (2,6)	2 (2,1)	3 (3,0)	>0,05
артрит arthritis	1 (0,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	>0,05
миозит myositis	3 (1,5)	2 (2,1)	1 (1,0)	>0,05
Неврологические: Neurological:	6 (3,1)	4 (4,3)	2 (2,0)	0,446
нейропатия периферическая peripheral neuropathy	5 (2,6)	3 (3,2)	2 (2,0)	>0,05
миастения myasthenia	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
Гематологические: Hematologic:	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1,0)	0,821
анемия anemia	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
тромбоцитопения thrombocytopenia	3 (1,5)	2 (2,1)	1 (1,0)	>0,05

**На фоне гипофизита имела место клинико-лабораторная картина гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности.*
***Примечание.** ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ИО-ИО – комбинированная иммунотерапия; ИО-ТКИ – комбинированная иммунотаргетная терапия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.*
**Clinically and laboratory proved hypothyroidism and adrenal insufficiency were registered as the hypophysitis consequences.*
***Note.** irAEs – immune-related adverse events; IO-IO – combined immunotherapy; IO-TKI –immune-targeted therapy; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.*

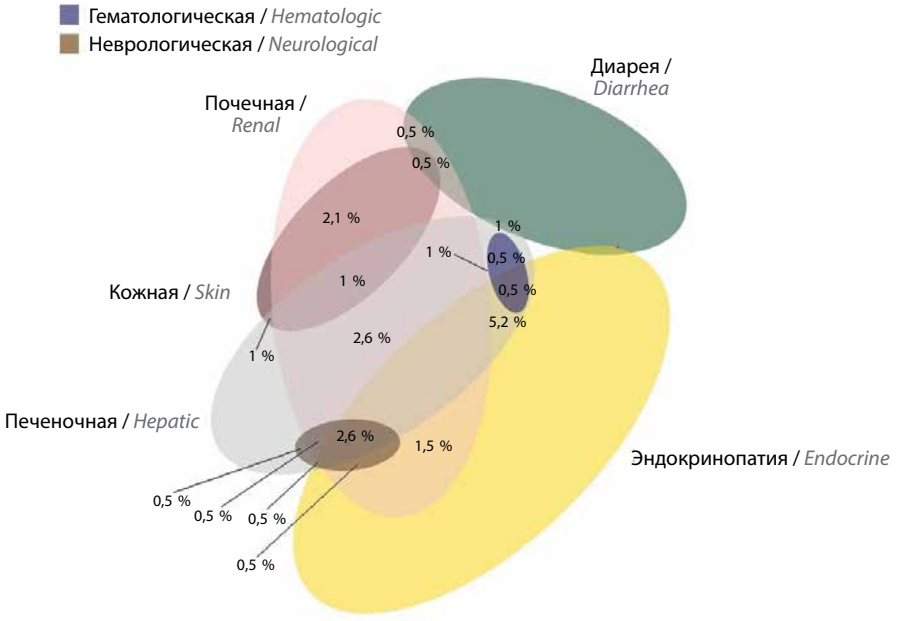


Рис. 1. *Сочетание иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны >1 органа или системы органов у пациентов, получавших 1-ю линию терапии (диаграмма Венна)*
Fig. 1. *Combinations of irAEs in >1 organ or organ system in patients receiving 1st line therapy (Venn diagram)*

В структуре аутоиммунных эндокринопатий доминировал гипотиреоз (25,8 %), который имел I–II степени тяжести и послужил показанием к назначению гормонозаместительной терапии во всех случаях. Гипертиреоз, гиперпаратиреоз, адреналит, гипофизит и гипергликемия регистрировались у <5 % пациентов. Гипертиреоз имел I–II степени тяжести, потребовал назначения антигипертиреоидной терапии с последующим переходом на гормонозаместительную терапию после исхода в гипотиреоз у всех 5 (2,6 %) больных. Гипергликемия имела I–II степени тяжести и корректировалась диетой у всех 5 (2,6 %) пациентов. Гиперпаратиреоз развился фульминантно, потребовал госпитализации и привел к летальному исходу 1 (0,5 %) больного. У 2 пациентов развилась надпочечниковая недостаточность III степени тяжести, потребовавшая применения гормонозаместительной терапии с включением минералкортикостероидов: первичная – у 1 (0,5 %), вторичная как проявление гипофизита, также приведшего к гипотиреозу, – у 1 (0,5 %) больного.

Аутоиммунный гепатит в большинстве случаев проявлялся эскалацией уровней трансаминаз (22,2 %) и, гораздо реже, – гипербилирубинемией (5,2 %), достиг ≥III степени тяжести в 21 (10,8 %) случае и привел к смерти 1 (0,5 %) больного.

Аутоиммунная нефропатия чаще всего была ассоциирована с повышением уровня креатинина сыворотки крови (17,0 %). Протеинурия, гематурия, анурия являлись редкими признаками почечных ИОНЯ и выявлялись у <5 % пациентов. Аутоиммунный нефрит достиг ≥III степени тяжести в 10 (5,2 %) случаях и привел к смерти 2 (1,0 %) больных.

Среди гастроинтестинальных ИОНЯ доминировала диарея (7,2 %). Аутоиммунный колит регистрировался редко (2,6 %). Диарея и колит достигли ≥III степени тяжести в 14 (7,2 %) случаях и привели к смерти 1 (0,5 %) больного. У 1 (0,5 %) пациента группы ИО-ИО тошноту II степени связали с аутоиммунным воспалением.

Кожные ИОНЯ включали сыпь (5,7 %) и кожный зуд (2,6 %). Только в 1 (0,5 %) случае сыпь имела III степень тяжести.

Среди ИОНЯ со стороны опорно-двигательного аппарата фигурировали артралгия (2,6 %), миозит (1,5 %) и артрит (0,5 %). В 1 (0,5 %) случае артралгия достигла III степени тяжести.

Неврологические ИОНЯ включали периферическую нейропатию (2,6 %), которая достигла III степени тяжести у 3 (1,5 %) больных, и фатальную миастению у 1 (0,5 %) пациента.

Тромбоцитопения (1,5 %) и анемия (0,5 %) являлись ИОНЯ со стороны кроветворения. Гематологическая токсичность достигла ≥III степени тяжести в 3 (1,5 %) случаях и привела к смерти 1 (0,5 %) пациента.

С целью поиска факторов риска выполнен анализ зависимости частоты развития любых, тяжелых, серьезных, фатальных, множественных и отдельных видов ИОНЯ от пола, возраста, сопутствующих заболеваний (аутоиммунные, хронические инфекции, АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, тяжелые и серьезные осложнения сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе), соматического статуса, индекса массы тела, удаления первичной опухоли, показателей общего и биохимического анализов крови до старта терапии, а также от режима противоопухолевого лечения. Отмечена строгая тенденция к увеличению частоты ИОНЯ у пациентов с хроническими инфекциями с 69,4 % (129 из 186 пациентов) до 100,0 % (8 из 8 пациентов) ($p = 0,054$). Тяжелые ИОНЯ значимо чаще регистрировались у больных с исходной анемией (45,6 % (36 из 79 пациентов) против 31,3 % (36 из 115 пациентов); $p = 0,031$) и NLR ≥3 (45,6 % (36 из 79 пациентов) против 31,3 % (36 из 115 пациентов); $p = 0,031$). Анемия также являлась фактором риска серьезных ИОНЯ, повышавшим частоту их развития с 12,4 % (13 из 105 пациентов) до 24,1 % (19 из 79 пациентов) ($p = 0,016$). Других пациент-ассоциированных факторов риска не выявлено.

Между группами больных, получавших ИО-ИО и ИО-ТКИ, не выявлено достоверных различий частоты любых, тяжелых, серьезных, фатальных ИОНЯ, а также доли больных, у которых потребовались перерывы или отмены терапии ИО, назначение ГКС, в том числе в высокой дозе ($p > 0,05$ для всех). Отмечено значимое повышение частоты множественных ИОНЯ в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (63,8 % против 44,0 %; $p = 0,044$) (см. табл. 1). В группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ отмечена значимо более высокая частота почечных ИОНЯ ($p < 0,0001$), в частности – повышения уровня креатинина ($p < 0,0001$) и протеинурии ($p = 0,005$). Других достоверных различий частоты отдельных ИОНЯ между лечебными группами не зарегистрировано (см. табл. 2).

Медиана времени от старта терапии ИО до реализации первого ИОНЯ составила 22,3 (1,0–192,0) нед. Реализация ИОНЯ через ≥12 мес после старта терапии ИО зарегистрирована у 32 (16,5 %) больных, через ≥24 мес – у 7 (3,6 %) пациентов. Во всех наблюдениях поздние ИОНЯ развивались на фоне продолжающегося лечения. Раньше всего регистрировались печеночные, почечные и эндокринные ИОНЯ, позже всего – проявления гематологической и кожной токсичности. Самые короткие сроки уменьшения интенсивности проявлений ИОНЯ до 0–I степени отмечены при печеночных, опорно-двигательных и эндокринных видах токсичности, наиболее длительные – при неврологической, гематологической и кожной токсичности. Чаще других персистировали гематологические, опорно-двигательные и почечные

Таблица 3. *Сроки развития, длительность и частота персистенции отдельных видов ИОНЯ*
Table 3. *The timing of selected irAEs onset, duration, and frequency of persistence*

ИОНЯ irAEs	**Медиана времени от старта терапии до развития ИОНЯ (min–max), нед** Median time from start of therapy to development of irAEs (min–max), weeks	**Медиана длительности от развития ИОНЯ до регрессии (0–I степень) или последнего наблюдения (95 % ДИ), нед** Median duration from development of irAEs to regression (grade 0–I) or last follow-up (95 % CI), weeks	**Частота персистенции ИОНЯ без регрессии до 0–I степени, %** Frequency of irAEs persistence without regression to grade 0–I, %
Со стороны кожи и слизистых оболочек Skin and mucosal	29,2 (1,0–192,0)	9,2 (2,6–9,4)	23,1
Гастроинтестинальные Gastrointestinal	27,7 (1,0–97,0)	5,6 (1,6–6,4)	14,3
Эндокринопатии Endocrine	22,7 (1,0–74,0)	4,3 (2,8–5,3)	13,3
Почечные Renal	22,6 (3,0–95,0)	6,0 (3,1–8,9)	30,8
Печеночные Hepatic	22,3 (2,0–132,0)	3,3 (1,0–3,7)	20,5

Примечание. *ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ДИ – доверительный интервал.*
Note. *irAEs – immune-related adverse events; CI – confidence interval.*

ИОНЯ, реже – проявления эндокринной и гастроинтестинальной токсичности (табл. 3). Значимых различий в сроках реализации ИОНЯ, частоте их позднего развития, персистенции и частоте реконвалесценции между группами ИО-ИО и ИО-ТКИ не выявлено (p >0,05 для всех).

Обсуждение

Ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, используемые для лечения ПКР, включают моноклональные антитела к PD-(L)1 и CTLA-4. Обратной стороной активации иммунной системы, обусловливающей эффективность данных препаратов, является риск развития аутоиммунного воспаления, ассоциированного с повышением активности Т-клеток против собственных антигенов, увеличением уровня антител и провоспалительных цитокинов, а также с индукцией воспаления, регулируемого комплементом при связывании антител к CTLA-4 и CTLA-4 в нормальной ткани [14]. Следствием аутоиммунного воспаления являются ИОНЯ, которые могут реализоваться в любое время, начиная с нескольких дней после старта терапии ИО до периода после ее завершения. ИОНЯ способны поражать любые ткани и органы, однако чаще всего регистрируются кожные, гастроинтестинальные и эндокринные аутоиммунные реакции. У одного и того же пациента могут реализоваться мультиорганные ИОНЯ. Аутоиммунное воспаление является дозонезависимым, поэтому развитие клинически значимых симптомов требует отсрочки терапии ИО, а при тяжелом течении проявлений токсичности необходимо лечение. Стероиды эффективны при большинстве ИОНЯ, однако после регрессии симптомов ИОНЯ отмена ГКС должна производиться постепенно, в течение не менее месяца. При стероид-рефрактерном аутоиммунном воспалении необходимо применение альтернативных иммуносупрессоров [14].

Приемлемый профиль безопасности ИО-ИО и ИО-ТКИ у пациентов с ПКР, соответствовавших критериям включения, продемонстрирован в регистрационных РКИ [3–7]. Нами проведено ретроспективное исследование иммуноонкологической безопасности 1-й линии терапии распространенного ПКР с применением ИО-ИО или ИО-ТКИ (преимущественно – пембролизумаба с акситинибом) у пациентов, получавших лечение в реальной практике. Профиль наших больных невыгодно отличался от характеристик участников клинических испытаний. В серии из 194 наблюдений каждый 5-й пациент имел статус ECOG 2–4, а у 77,8 % больных диагностированы клинически значимые сопутствующие заболевания, включая терминальную почечную недостаточность, тяжелые инфекции и аутоиммунные болезни.

Мы зарегистрировали ИОНЯ у 70,6 % пациентов, что соответствует результатам проспективных исследований. Однако частота тяжелых ИОНЯ в нашей серии

наблюдений достигла 32,9 %, что превышает показатели, опубликованные ранее. В регистрационном исследовании ниволумаба с ипилимумабом CheckMate 214 частота ИОНЯ составила 81 %. Авторы не опубликовали суммарную частоту ИОНЯ ≥III степени, однако указали, что большинство проявлений аутоиммунной токсичности имели I–II степени тяжести [7]. В РКИ ИО-ТКИ частота ИОНЯ колебалась от 38 до 61 % при частоте тяжелых ИОНЯ 9–15 % [3–6]. Мы предполагаем, что увеличение доли пациентов с тяжелыми ИОНЯ в нашей серии наблюдений может быть связано с большей выраженностью симптомов и худшей индивидуальной переносимостью аутоиммунного воспаления у больных с низким соматическим статусом и тяжелым коморбидным фоном, получающих лечение в реальной практике. Эту гипотезу подтверждают другие ретроспективные исследования, в которых частота тяжелых ИОНЯ у больных ПКР составляет 21,5 % при использовании ИО-ИО [15] и достигает 39,6 % при назначении ИО-ТКИ [16].

С целью коррекции проявлений ИОНЯ мы прерывали терапию ИО у 25,3 % и окончательно прекратили иммунотерапию у 7,7 % пациентов. В группе ИО-ИО из РКИ CheckMate 214 частота перерывов в терапии ниволумабом или ипилимумабом была намного выше (58 и 27 % соответственно) [7]. В группе пембролизумаба с акситинибом из РКИ KEYNOTE-426 при развитии НЯ частота перерывов и отмен любого препарата комбинации достигла 69,9 и 30,5 % соответственно [17]. Большая доля перерывов в лечении и отмен терапии в РКИ может быть связана как с недооценкой степени тяжести ИОНЯ практикующими врачами, так и с более жесткими требованиями к регистрации НЯ и коррекции лечебного режима в РКИ по сравнению с реальной практикой.

Частота использования ГКС при развитии ИОНЯ у наших пациентов составила 19,6 %, в том числе в высоких дозах – 16,5 %. Этот показатель ниже, чем в группе ниволумаба с ипилимумабом в РКИ CheckMate 214 (35 %) [18], а также в некоторых исследованиях реальной практики (46 % при назначении ИО-ИО и 24 % при использовании ИО-ТКИ) [19]. На наш взгляд, наряду с высоким уровнем коморбидности это могло послужить еще одной причиной относительно большой частоты госпитализаций (16,5 %) и высокой летальности наших пациентов (3,6 %), обусловленных ИОНЯ. Несмотря на неоднозначные данные о влиянии раннего назначения ГКС на выживаемость больных ПКР с ИОНЯ [15, 19], иммуносупрессивная терапия однозначно должна активно использоваться при развитии токсичности ≥III степени, а также при отдельных потенциально жизнеугрожающих ИОНЯ II степени тяжести [15]. У отобранных пациентов, получивших несомненный клинический выигрыш от ИО и не имевших жизнеугрожающих осложнений, допустима реиндукция ИО после уменьшения интенсивности токсических явлений до 0–I степени и снижения дозы эквивалента преднизолона до <10 мг/сут или отмены ГКС. По нашим данным, у большинства больных возобновление лечения не приводит к рецидиву тяжелых ИОНЯ.

Структура ИОНЯ в нашей серии наблюдений соответствовала данным проспективных РКИ, а также ретроспективных исследований [3–7]. В реальной практике самыми частыми ИОНЯ являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ. Наиболее распространенными тяжелыми ИОНЯ, в том числе достигшими V степени, ожидаемо оказались гепатит (10,8 %), диарея и колит (7,2 %), а также нефрит (5,2 %). Помимо этого, в структуре фатальных ИОНЯ фигурировали редкие и очень редкие проявления аутоиммунной токсичности, что подчеркивает необходимость настороженного отношения к любым неблагоприятным симптомам у пациентов, получающих ИО.

Адекватный сравнительный анализ профиля ИОНЯ в регистрационных исследованиях невозможен в связи с существенными различиями форм репортирования случаев токсичности. Мы отметили увеличение частоты почечных ИОНЯ за счет большей частоты повышения уровня креатинина и протеинурии в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (p <0,0001). При непрямом сравнении частоты НЯ, соответствующих отобранным терминам (повышение уровня креатинина, почечные НЯ, острое почечное повреждение, нефрит), в систематическом обзоре литературы отмечено, что частота почечных НЯ в группе ниволумаба с ипилимумабом РКИ CheckMate 214 (9,5 %) выше, чем в группе пембролизумаба с акситинибом РКИ KEYNOTE 426 (1,7 %) [20]. Других значимых различий частоты отдельных ИОНЯ между лечебными группами в реальной практике не выявлено.

В доступной литературе мы не обнаружили данных о мультиорганных проявлениях аутоиммунной токсичности на фоне иммунотерапии при ПКР. В реальной практике множественные ИОНЯ зарегистрированы у 53,6 % наших пациентов с ПКР, получавших комбинированную терапию, основанную на ИО. Этот показатель намного выше, чем 9,3–19,8 % в работах, преимущественно включавших больных раком легкого, которым назначалась комбинированная или анти-PD-(L)1-терапия [21, 22]. Наиболее частыми проявлениями множественной аутоиммунной токсичности при ПКР являлись эндокринопатии, печеночные и почечные ИОНЯ. При раке легкого (n = 855) профиль мультиорганных ИОНЯ (9,3 %) был иным и включал эндокринопатии, пульмониты и гепатиты [23]. Этот факт подтверждает ранее опубликованные данные об органоспецифичности ИОНЯ, зависящей от локализации первичной опухоли, и большей частоте

почечной и печеночной токсичности ИО у больных раком почки по сравнению с пациентами, имеющими другие локализации злокачественных новообразований [24]. Интересной находкой в нашем исследовании было значимое повышение частоты множественных ИОНЯ в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ ($p = 0,044$), что требует дальнейшего изучения.

Известные факторы риска ИОНЯ на фоне терапии ИО включают некоторые характеристики пациентов (молодой возраст, низкий соматический статус, ожирение и кахексию, курение, аутоиммунные и хронические инфекционные заболевания) и режим терапии (комбинации ИО-ИО, введение в схему лечения ТКИ) [25, 26]. В нашей серии наблюдений профиль иммуноонкологической безопасности закономерно ухудшался у пациентов с хроническими инфекциями и исходной анемией. NLR ≥3 являлось фактором неблагоприятного прогноза тяжелых ИОНЯ. Опубликованные данные о влиянии NLR на риск ИОНЯ у больных ПКР скудны и неоднозначны. Например, в метаанализе, включившем 47 исследований ИО при различных злокачественных опухолях, показатели NLR с пограничными значениями от 3–5 были ассоциированы с низким риском ИОНЯ [27]. Напротив, в ретроспективном исследовании, в которое вошли 75 больных раком желудка и ПКР, получавших ИО, NLR <4,3 являлось фактором, снижавшим риск развития НЯ III–IV степеней тяжести [28]. В систематическом обзоре литературы у 10 334 больных со злокачественными опухолями, получавшими анти-PD-L1-терапию, NLR оказывало разнонаправленное влияние на отдельные виды ИОНЯ, снижая риск сыпи (отношение рисков (ОР) 0,93), гепатита (ОР 0,89) и гипертиреоза (ОР 0,77), но повышая риск пневмонита (ОР 1,19) [29]. Требуются проспективные исследования, направленные на дальнейшее изучение вклада NLR в безопасность ИО-основанных режимов противоопухолевой терапии.

Сроки развития ИОНЯ широко варьируют от первых часов после старта терапии ИО до периода после окончания лечения, однако чаще всего аутоиммунное воспаление реализуется с 5-й по 12-ю неделю от начала лечения [30]. В нашей серии наблюдений этот показатель составил 22,3 нед с широким разбросом от 1 до 192 нед. Следует подчеркнуть, что у 16,5 % пациентов, длительно получающих ИО, возможна поздняя реализация ИОНЯ, требующая настороженности и продолжения активного выявления лабораторных и клинических отклонений как на фоне, так и после окончания терапии. В нашей серии наблюдений поздними ИОНЯ чаще всего были проявления гематологической и кожной токсичности. Для всех ИОНЯ характерна длительная персистенция [30]. У наших пациентов чаще других персистировали гематологические, опорно-двигательные и почечные ИОНЯ, реже – проявления эндокринной и гастроинтестинальной токсичности. Режим 1-й линии терапии не оказывал влияния на сроки реализации и частоту персистенции ИОНЯ у больных распространенным ПКР.

Заключение

Частота ИОНЯ у больных распространенным ПКР, получавших 1-ю линию ИО-основанной терапии в реальной практике, составила 70,6 %, включая ИОНЯ ≥III степени тяжести у 32,9 % пациентов. Факторами риска тяжелых ИОНЯ являлись исходная анемия ($p = 0,031$) и NLR ≥3 ($p = 0,031$). Множественные ИОНЯ развились у 53,6 % больных и чаще регистрировались в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ ($p = 0,044$). Частыми ИОНЯ, развившимися у ≥10 % больных, являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ. В группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ отмечена значимо более высокая частота почечных ИОНЯ ($p <0,0001$). Сроки развития ИОНЯ широко варьируют, медиана времени до реализации аутоиммунного воспаления составляет 22,3 нед. У 16,5 % больных первое ИОНЯ развивается через год и более после старта терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):207–20.
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Renal cell carcinoma. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):207–20. (In Russ.).
2. Kidney Cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines
3. Choueiri T.K., Eto M., Motzer R. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2023;24(3):228–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00049-9
4. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
5. Plimack E.R., Powles T., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 KEYNOTE-426 study. Eur Urol 2023;84(5):449–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.06.006. Erratum in: Eur Urol 2023;84(5):e123–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.08.010
6. Choueiri T.K., Penkov K., Uemura H. et al. Avelumab + axitinib *versus* sunitinib as first-line treatment for patients with advanced

renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial. Ann Oncol 2024:S0923-7534(24)04987-1. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.008
7. Tannir N.M., Albigès L., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. Ann Oncol 2024;35(11):1026–38. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.07.727
8. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(10):1370–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9
9. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
10. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
11. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
12. Motzer R.J., Choueiri T.K., Powles T. et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO + CABO) *versus* sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. J Clin Oncol 2021;39:308.
13. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0. National Cancer Institute. November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
14. Mangan B.L., McAlister R.K., Balko J.M. et al. Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy. Br J Clin Pharmacol 2020;86(9):1778–89. DOI: 10.1111/bcp.14433
15. Zang P., Resnick K., Larsen T. et al. Impact of steroid use among patients with renal cell carcinoma (RCC) who develop immune-related adverse events (irAE). J Clin Oncol 2022; 40(16_suppl):4530.
16. Uemura H., Shinohara N., Tomita Y. et al. The safety profile of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in Japanese patients with renal cell carcinoma: results from post-marketing surveillance. Jpn J Clin Oncol 2023;53(8):730–7. DOI: 10.1093/jjco/hyad034
17. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
18. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
19. Yoshino M., Ishihara H., Nemoto Y. et al. Survival impact of glucocorticoid administration for adverse events during immune checkpoint inhibitor combination therapy in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma. Target Oncol 2024;19(4):623–33. DOI: 10.1007/s11523-024-01069-6
20. Dukkipatia A., Lia X., Pal S.K., Zugman M. nephrotoxicity associated with contemporary renal cell carcinoma regimens: a systematic review and meta-analysis. Kidney Cancer 2023;7:147–59.
21. Shimozaki K., Sukawa Y., Beppu N. et al. Multiple immune-related adverse events and anti-tumor efficacy: real-world data on various solid tumors. Cancer Manag Res 2020;12:4585–93. DOI: 10.2147/CMAR.S247554
22. Olsson Ladjevardi C., Koliadi A., Rydén V. et al. Multiple immune-related adverse events secondary to checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced cancer: association with treatment effectiveness. Front Oncol 2024;14:1399171. DOI: 10.3389/fonc.2024.1399171
23. Wan G., Chen W., Khattab S. et al. Multi-organ immune-related adverse events from immune checkpoint inhibitors and their downstream implications: a retrospective multicohort study. Lancet Oncol 2024;25(8):1053–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00278-X
24. OPDIVO Product Monograph. Health Canada; September 18, 2020.
25. Chennamadhavuni A., Abushahin L., Jin N. et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors. Front Immunol 2022;13:779691. DOI: 10.3389/fimmu.2022.779691
26. Rizzo A., Mollica V., Santoni M. et al. Risk of toxicity with immunotherapy-tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Future Oncol 2022;18(5):625–34. DOI: 10.2217/fon-2021-0888
27. Zhang W., Tan Y., Li Y., Liu J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol 2023;14:1234142. DOI: 10.3389/fimmu.2023.123414
28. Takada S., Murooka H., Tahatsu K. et al. Identifying early predictive markers for immune-related adverse events in nivolumab-treated patients with renal cell carcinoma and gastric cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2022;23(2):695–701. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.695
29. Madjar K., Mohindra R., Durán-Pacheco G. et al. Baseline risk factors associated with immune related adverse events and atezolizumab. Front Oncol 2023;13:1138305. DOI: 10.3389/fonc.2023.1138305
30. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(9):563–80. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0

Вклад авторов
М.И. Волкова: анализ данных, написание текста статьи;
М.А. Лядова, Т.А. Нерсесова, Е.С. Кузьмина, Т.Г. Антонова, Е.В. Царева, О.А. Стативко, И.А. Покатаев: сбор данных, написание текста статьи.
Authors' contributions
M.I. Volkova: data analysis, article writing;
M.A. Lyadova, T.A. Nersesova, E.S. Kuzmina, T.G. Antonova, E. V. Tsareva, O.A. Stativko, I.A. Pokataev: data collection, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.И. Волкова / M.I. Volkova: https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
М.А. Лядова / M.A. Lyadova: https://orcid.org/0000-0002-9558-5579
Т.А. Нерсесова / T.A. Nersesova: https://orcid.org/0000-0002-7853-0349
Е.С. Кузьмина / E.S. Kuzmina: https://orcid.org/0009-0007-2856-5176
Т.Г. Антонова / T.G. Antonova: https://orcid.org/0009-0007-6646-7454
Е.В. Царева / E.V. Tsareva: https://orcid.org/0009-0006-0637-9826
О.А. Стативко / O.A. Stativko: https://orcid.org/0009-0002-1084-1551
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: https://orcid.org/0000-0001-9864-3837

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 03.06.2025. **Принята к публикации:** 06.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 03.06.2025. **Accepted for publication:** 06.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-53-59

CC BY 4.0

Региональный опыт применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных диссеминированным почечно-клеточным раком

Д.Д. Кадырова[1], Ю.В. Анжиганова[1, 2], Р.А. Зуков[1, 2]

[1]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;
[2]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Дарья Дмитриевна Кадырова *i@kadyrovadd.ru*

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), провести непрямой сравнительный анализ полученных данных с результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ) CLEAR.

Материалы и методы. В исследование включены 38 пациентов (28 (73,7 %) мужчин, 10 (26,3 %) женщин) с установленным диагнозом мПКР, получавших лечение в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского с декабря 2022 г. по август 2025 г. На момент постановки диагноза медиана возраста составила 57 (17–77) лет. Комбинацию ленватиниба с пембролизумабом назначали преимущественно в группе неблагоприятного прогноза по критериям IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) – 50 % (n = 19). Группу промежуточного прогноза составили 17 (44,7 %) пациентов; 2 (5,3 %) пациента отнесены к группе благоприятного прогноза.

Результаты. Медиана общей выживаемости в рамках данного исследования на момент проведения анализа не была достигнута, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 17 (0,69–32,16) мес. Частота объективного ответа – 57,6 %, из них полных ответов – 12,1 %. Средняя сумма диаметров таргетных очагов до начала терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом – 119 мм. Медиана достижения наилучшего ответа составила 8 (2–26) циклов, а среднее снижение опухолевой нагрузки достигло 36 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе большой опухолевой нагрузки (>119 мм) составила 26 мес, в группе пациентов без проведения нефрэктомии – 6 мес.

Заключение. Анализ регионального опыта применения иммунотаргетной терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировал ее эффективность у пациентов с мПКР, бóльшая часть (94,7 %) которых относилась к группам промежуточного и неблагоприятного прогноза. Сравнение частоты объективного ответа, полученной в региональном анализе, показало более низкий уровень – 57,6 % против 71,3 % в РКИ. Медиана беспрогрессивной выживаемости в РКИ CLEAR составила около 22 мес, в региональной практике – 17 мес. Полученные различия можно объяснить назначением комбинации в регионе пациентам наиболее сложной группы неблагоприятного прогноза с высокой опухолевой нагрузкой.

Профиль переносимости комбинации ленватиниба с пембролизумабом по результатам проведенного анализа был сопоставим с таковым в регистрационном исследовании CLEAR.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, реальная клиническая практика, иммунотаргетная терапия, ленватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Кадырова Д.Д., Анжиганова Ю.В., Зуков Р.А. Региональный опыт применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2025;21(3):53–9.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-53-59

Regional experience of administration of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with disseminated renal cell carcinoma

D.D. Kadyrova[1], Yu.V. Anzhiganova[1, 2], R.A. Zukov[1, 2]

[1]A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;
[2]V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Daria Dmitrievna Kadyrova *i@kadyrovadd.ru*

Aim. To evaluate efficacy and safety of the lenvatinib and pembrolizumab combination in real clinical practice in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). To conduct an indirect comparative analysis of the obtained data with the results of the CLEAR randomized clinical trial (RCT).

Materials and methods. At the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, 38 patients with an established diagnosis of mRCC were included in the analysis. The study included patients who received pembrolizumab and lenvatinib therapy between December 2022 and August 2025. Median age was 57 (17–77) years at the time of diagnosis. 28 (73.7 %) patients who received treatment with the immunotarget combination were men, the proportion of women was 26.3 %. The combination was mainly prescribed to the poor prognosis group according to the IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) criteria: 50 % (n = 19). The intermediate prognosis group consisted of 17 patients (44.7 %), and favorable prognosis group consisted of 2 patients (5.3 %).

Results. Median overall survival in real-life clinical practice was not reached, the median progression-free survival was 17 months (0.69–32.16). The objective response rate was 57.6 %, of which complete responses were 12.1 %. Mean sum of the diameters of target lesions before the start of treatment with the combination of lenvatinib and pembrolizumab was 119 mm. Median time to best response was 8 (2–26) cycles, and mean decrease of tumor burden reached 36 %. Tumor volume decrease was recorded for 46.5 %. The median achievement the best rate objective response was 8 cycles (2–26), and the average decrease in tumor burden reached 36 %. Median progression-free survival in the group of high tumor burden (> 119 mm) was 26 months, in the group of patients without nephrectomy – 6 months.

Conclusion. Analysis of regional experience of immunotarget therapy, namely, combination of lenvatinib and pembrolizumab, demonstrated efficacy in patients with mRCC, most of whom have the intermediate and poor prognosis (94.7 %).

Comparison of efficacy data obtained in the regional analysis with RCT data showed a lower objective response rate: 57.6 % *versus* 71.3 %. Median progression-free survival in the CLEAR trial was also higher, about 22 months for intermediate and poor group, while in regional practice it was 17 months. The differences can be explained by prescription of the combination in the region to the most complex, prognostically unfavorable patients with high tumor burden, and by smaller the sample size.

The safety profile of lenvatinib and pembrolizumab, according to our analysis, was similar to the data of the CLEAR registration study.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, real clinical practice, immunotarget therapy, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Kadyrova D.D., Anzhiganova Yu.V., Zukov R.A. Regional experience of administration of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with disseminated renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):53–9. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-53-59

Введение

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится около 90 % всех случаев злокачественных новообразований почек, а самым распространенным гистологическим подтипом является светлоклеточный [1]. Более чем в 50 % случаев отмечается появление метастатических очагов после проведения хирургического лечения, что требует назначения лекарственной терапии.

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России комбинации ленватиниба с пембролизумабом, акситиниба с пембролизумабом и кабозантиниба с ниволумабом являются режимами предпочтения у всех ранее не леченных больных диссеминированным светлоклеточным раком почки, независимо от группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) [1–5]. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом – режим предпочтения для 1-й линии терапии у больных распространенным ПКР, ранее не получавших лечения, независимо от гистологического строения рака почки и группы прогноза по шкале IMDC [1, 4]. Основанием для этих рекомендаций явились результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ)

III фазы CLEAR, сравнившего иммунотаргетную терапию (ИТТ) с монотерапией тирозинкиназным ингибитором сунитинибом в 1-й линии лечения светлоклеточного метастатического ПКР (мПКР) и продемонстрировавшего значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости, а также частоты объективного ответа (ЧОО) в группе ленватиниба с пембролизумабом [6, 7].

Цель исследования – оценка результатов регионального опыта применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом в Красноярском крае в сравнении с данными РКИ III фазы CLEAR.

Материалы и методы

В Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского за период с декабря 2022 г. по август 2025 г. терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом назначена 38 пациентам (28 (73,7 %) мужчин и 10 (26,3 %) женщин). Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 57 (17–77) лет.

Первичный мПКР (IV стадия) был диагностирован у 20 (53 %) пациентов. Распределение пациентов по группам прогноза согласно критериям IMDC: благоприятный прогноз – 2 (5 %) пациентов, промежуточный – 17 (45 %), неблагоприятный – 19 (50 %). Оценка состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) у подавляющего большинства пациентов (92 %) соответствовала 0–1 баллу. У оставшихся 8 % пациентов были отмечены выраженные симптомы, обусловленные опухолевым процессом, что соответствовало 2 баллам по шкале ECOG.

Оперативное лечение в объеме резекции почки выполнено в 3 (8 %) случаях, нефрэктомия – в 26 (68,4 %); у 9 (23,6 %) больных диагноз верифицирован с помощью трепан-биопсии. По результатам морфологического исследования светлоклеточная почечноклеточная карцинома была установлена у 34 (89,5 %) пациентов, хромофобный вариант ПКР – у 2 (5,3 %), ПКР с дефицитом SDHB и рак из собирательных трубочек – по 1 (2,6 %). Саркоматоидная дифференцировка опухоли (G_4) выявлена у 11 (29 %) пациентов (табл. 1).

Распределение по количеству метастатических очагов было следующим: 3 очага и более – 60,3 % (n = 18), 2 очага – 23,7 % (n = 9), 1 очаг – 16 % (n = 11). Наиболее частая локализация метастазов – легкие (55 %). С одинаковой частотой (44,7 %) встречалось поражение лимфатических узлов и костей. Метастатические поражения печени, почек и надпочечников отмечались реже – в 21; 10,5 и 10,5 % случаев соответственно. Прочие локализации (слюнная железа, поджелудочная железа, селезенка, головной мозг) составили 26 %.

Таблица 1. *Характеристика включенных в исследование пациентов (n = 38)*

Table 1. *Characteristics of the patients included in the study (n = 38)*

Характеристика Characteristic	*n*	%
Пол: Gender:		
мужской male	28	73,7
женский female	10	26,3
Стадия: Stage:		
I–II	10	26
III	8	21
IV	20	53
Статус по шкале ECOG: ECOG status:		
0–1	35	92
2	3	8
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:		
благоприятный favorable	2	5,3
промежуточный intermediate	17	44,7
неблагоприятный unfavorable	19	50

Примечание. *ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.*
Note. *ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.*

Результаты

Медиана общей выживаемости в рамках нашего исследования не была достигнута, медиана ВБП составила 17 (0,69–32,16) мес.

Средняя сумма диаметров таргетных очагов до начала лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом была 119 мм. На фоне терапии зарегистрировано снижение объема опухоли на 46,5 %. Медиана длительности ответа – 8 (2–26) циклов, а медиана снижения опухолевой нагрузки достигла 36 % (рис. 1).

Среди 13 пациентов с высокой опухолевой нагрузкой (размеры таргетных очагов от 119 до 384 мм) получены следующие результаты: полный ответ – у 2 (15,4 %) пациентов, частичный – у 7 (53,8 %), стабилизация – у 3 (23,1 %). Один пациент (7,7 %) на момент сбора и анализа данных радиологический контроль не прошел. В данной группе медиана уменьшения таргетных очагов составила 36 % (среднее значение – 46,5 %). Количество проведенных циклов до достижения наилучшего ответа – 6 (4–26) (рис. 2).

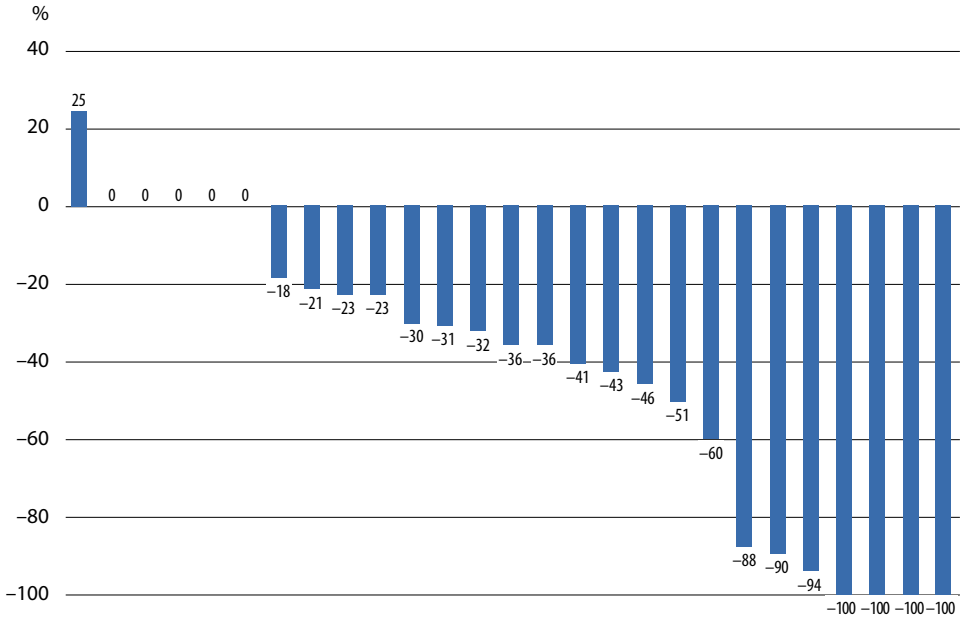


Рис. 1. *Частота опухолевого ответа на проводимое лечение*
Fig. 1. *Tumor response rate to the treatment*

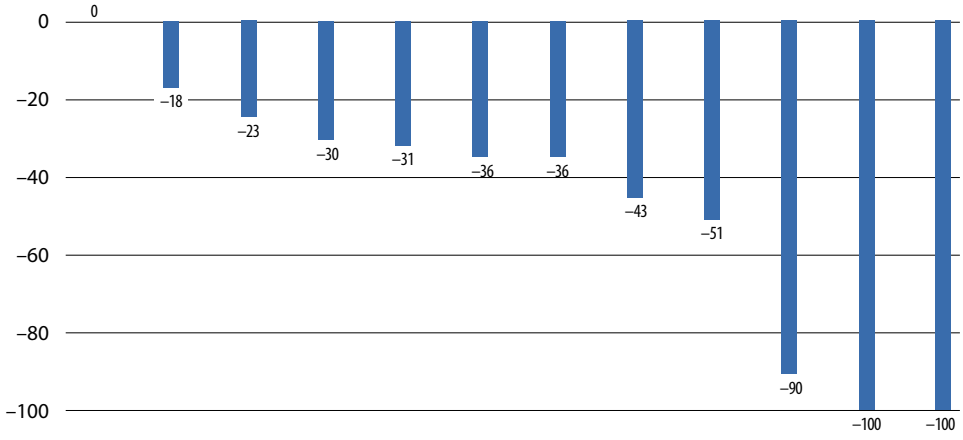


Рис. 2. *Частота опухолевого ответа у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой*
Fig. 2. *Tumor response rate in patients with high tumor burden*

Медиана ВБП в группе с высокой опухолевой нагрузкой составила 26 мес (рис. 3).

Из 38 пациентов, включенных в исследование, ЧОО оценили у 33. Из анализа исключены 5 больных, так как на момент промежуточного анализа не наступил срок проведения первого радиологического обследования. ЧОО составила 57,6 %, из них полных ответов – 12,1 % ($n = 4$), частичных – 45,5 % ($n = 15$). Контроль над заболеванием достигнут в 31 (93,9 %) случае, а прогрессирование зафиксировано у 2 (6 %) пациентов (рис. 4).

Терапия 2-й линии при прогрессировании назначена 11 пациентам; у большинства (73 %) – кабозантиниб.

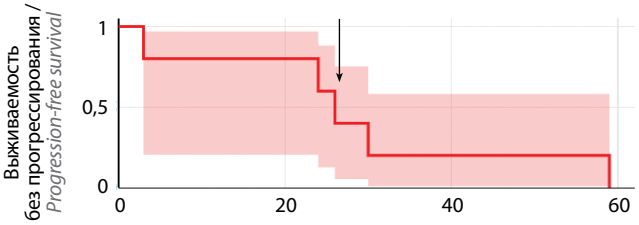


Рис. 3. *Медиана выживаемости без прогрессирования в группе с высокой опухолевой нагрузкой*
Fig. 3. *Median progression-free survival in the high tumor burden group*

В ходе лечения зарегистрировано 48 нежелательных явлений (НЯ). Из них 34 (71 %) связаны с приемом ленватиниба, 13 (27 %) – с введением пембролизумаба. У 1 (2 %) пациента выявлена активная форма туберкулеза легких, потребовавшая получения специализированного лечения. Тяжелые НЯ ≥III степени тяжести отмечались у 35 % пациентов. Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом тирозинкиназного ингибитора ленватиниба, были артериальная гипертензия (15 %) и диарея (10 %). Среди иммуноопосредованных – гипотиреоз (13 %) и азотемия (8 %) (табл. 2).

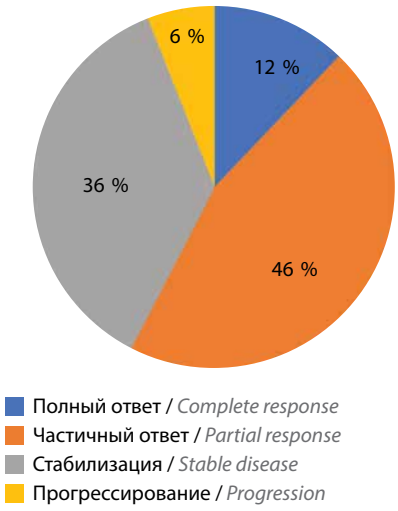


Рис. 4. *Ответ по системе RECIST 1.1 на фоне терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом*
Fig. 4. *Response per the RECIST 1.1 criteria to treatment with lenvatinib and pembrolizumab*

Снижение дозы препарата ленватиниб до 14 мг потребовалось 42 % пациентов, до 10 мг – 16 %. Терапия пембролизумабом была отменена в 8 % случаев. Полная отмена терапии по причине НЯ выполнена у 1 (2,6 %) пациента.

Таблица 2. *НЯ, связанные с иммунотаргетной терапией*
Table 2. *AEs associated with immunotarget therapy*

Показатель Parameter	*n*	%
Количество зарегистрированных НЯ, из них: Number of registered AEs, among them:	48	100
ТКИ-ассоциированные TKI-associated	34	71
иммуноопосредованные immune-mediated	13	27
туберкулез tuberculosis	1	2
Степень тяжести НЯ: AE severity:		
I	14	29
II	17	35
III	13	27
IV	4	8
НЯ, ассоциированные с приемом ТКИ: AEs associated with TKI administration:		
артериальная гипертензия arterial hypertension	7	15
диарея diarrhea	5	10
кожная сыпь rash	4	8
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases	3	6
астения asthenia	2	4
азотемия azotemia	2	4
рвота vomiting	2	4
тошнота nausea	2	4
неврологические нарушения neurological abnormalities	2	4
артралгия arthralgia	1	2
аритмия arrythmia	1	2
повышение уровня адренокортикотропного гормона elevated adrenocorticotropic hormone	1	2
анемия anemia	1	2
ректальный свищ anal fistula	1	2
Иммуноопосредованные НЯ: Immune-mediated AEs:		
гипотиреоз hypothyroidism	6	13
азотемия azotemia	4	8
гипергликемия hyperglycemia	1	2
колит colitis	1	2
надпочечниковая недостаточность adrenal failure	1	2
Туберкулез Tuberculosis	1	2

Примечание. *НЯ – нежелательное явление; ТКИ – тирозинкиназный ингибитор.*
Note. *AE – adverse event; TKI – tyrosine kinase inhibitor.*

Обсуждение

Результаты нашего регионального исследования демонстрируют высокую эффективность и приемлемую безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с мПКР, что подтверждает данные РКИ CLEAR. В региональном исследовании уровень ЧОО составил 57,6 %, что ниже, чем зарегистрировано в исследовании CLEAR – 71,3 % [8]. Это расхождение может быть объяснено различиями в популяциях пациентов, включенных в исследования. В региональное исследование включено значительно большее число пациентов с неблагоприятным прогнозом по IMDC – 50 % против 9,3 % в CLEAR, больше пациентов с саркоматоидным компонентом – 29 % против 7,9 % в CLEAR, большой опухолевой нагрузкой (34 %) и тяжелым соматическим статусом (ECOG 2) (8 %). Кроме того, факторами, которые могли повлиять на результаты исследования, являлись его ретроспективный и одноцентровой характер, а также небольшая выборка пациентов.

Профиль безопасности продемонстрировал сопоставимые показатели с исследованием CLEAR. В региональном исследовании наиболее частым НЯ была артериальная гипертензия (15 %). Частота НЯ ≥III степени тяжести была значительно ниже, чем в исследовании CLEAR (35 % против 84,9 %) [8]. Данный факт, наиболее вероятно, связан с отработанной системой профилактики НЯ в нашем центре, а раннее выявление и оперативное купирование побочных эффектов позволяют добиваться максимальной эффективности терапии и предотвращают отмену лечения.

Заключение

Региональное исследование ИТТ ленватиниба с пембролизумабом в Красноярском крае продемонстрировало ее высокую эффективность у больных мПКР, бóльшая часть которых относилась к группам промежуточного (45 %) и неблагоприятного (50 %) прогноза, с большим числом опухолей с саркоматоидным компонентом (29 %). Значительно реже в регионе используется ИТТ у пациентов с благоприятным прогнозом – 5 % случаев. В исследовании CLEAR около 2/3 пациентов имели промежуточный или неблагоприятный прогноз и 7,9 % – саркоматоидный компонент в опухоли.

В региональном анализе ЧОО составила 57 % против 71 % в РКИ. Медиана ВБП в CLEAR – около 24 мес в общей популяции пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 22 мес, в реальной практике – 17 мес, что связано с небольшим периодом наблюдения и отсутствием данных радиологического контроля у 13 % больных.

Важно отметить, что даже у наиболее тяжелых пациентов с высокой опухолевой нагрузкой (119–384 мм) терапия оказалась высокоэффективной. Медиана уменьшения суммы диаметров таргетных очагов – 36 %, среднее – 46,5 %. Среднее количество проведенных циклов до достижения наилучшего ответа составило 6 (4–26). При этом медиана ВБП в этой группе пациентов достигла 26 мес.

Профиль переносимости комбинации ленватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике существенно не отличался от данных регистрационного исследования CLEAR. В крае внедрены стандартизированные современные практики подготовки и сопровождения пациентов, получающих системную таргетную терапию и ИТТ для профилактики и оперативного купирования НЯ в целях достижения и удержания максимального противоопухолевого эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2022;3s2(12):579–88.
Volkova M.I., Alekseev B.Ya. Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSKO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2022;3s2(12):579–88. (In Russ.).
2. Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов. Онкоурология 2025;21(1):126–9.
DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129.
Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):126–9. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129
3. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (дата обращения: 01.02.2024).
Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (date of access: 01.02.2024). (In Russ.).
4. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of Lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) *versus* sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). J Clin Oncol 2021;39(suppl 6):269.
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
5. Nocera L., Karakiewicz P.I., Wenzel M. et al. Clinical outcomes and adverse events after first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta -analysis. J Urol 2022;207(1):16–24.
DOI: 10.1097/JU.0000000000002252

6. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
7. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. J Clin Oncol 2024;42(11):1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
8. Тимофеев И.В., Султанбаев А.В., Дубовиченко Д.М. и др. Результаты применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке промежуточного и высокого риска в условиях реальной клинической практики. Онкоурология 2025;21(2):42–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47
Tsimafeyeu I.V., Sultanbaev A.V., Dubovichenko D.M. et al. Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):42–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47

Вклад авторов
Д.Д. Кадырова, Ю.В. Анжиганова, Р.А. Зуков: сбор данных, анализ и участие в написании текста статьи.
Authors' contributions
D.D. Kadyrova, Yu.V. Anzhiganova, R.A. Zukov: data collection, analysis and participation in article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: https://orcid.org/0000-0002-8388-466X
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: https://orcid.org/0000-0003-1576-5930

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

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.
Funding. The publication was prepared with financial support from Eisai. During manuscript preparation, the authors retained independence of opinion. The authors bear full responsibility for the content and editing of the publication.

Статья поступила: 19.09.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 29.09.2025.
Article submitted: 19.09.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 29.09.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-60-68

CC BY 4.0

Рак предстательной железы Глисон 6 (3 + 3): оперировать нельзя наблюдать?

И.Б. Джалилов[1], В.А. Рыбальченко[1], Д.И. Румянцева[1], А.Г. Шкарупа[1], Д.Д. Шкарупа[1], А.М. Константинова[1], Э.М. Мамижев[2], А.А. Костин[3], И.В. Семенякин[4], Н.К. Гаджиев[1]

[1]Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190020 Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, 154;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
[3]Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[4]АО «Группа компаний «Медси»; Россия, 123056 Москва, Грузинский пер., 3А

Контакты: Имран Бейрутович Джалилов *imrandzhalilov@gmail.com*

Введение. Рак предстательной железы продолжает занимать лидирующую позицию среди злокачественных образований у мужчин. Статус пациентов с исходной по результатам биопсии суммой баллов Глисона 6 (3 + 3) вызывает все больше поводов для дискуссий. Можно ли считать категорию ISUP 1 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) «НЕраком»? Различные вспомогательные диагностические методы обследования могут послужить ключом как к установлению диагноза рака предстательной железы, так и к прогнозированию степени дифференцировки рака на доинвазивном этапе.

Цель исследования – оценить соответствие биопсийного и послеоперационного баллов Глисона у пациентов с Глисон 3 + 3, а также изучить патоморфологические характеристики истинного ISUP 1.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы результаты лечения 225 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию в период с 2018 по 2024 г. Средний возраст пациентов составил 65 ± 6 лет, медиана уровня простатического специфического антигена в крови – 8,7 нг/мл, медиана объема предстательной железы – 55 см^3. У всех пациентов исходный балл Глисона по данным биопсии был 3 + 3. В каждом случае проведено гистологическое исследование операционного материала в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

Результаты. Из 225 пациентов, включенных в исследование, у 54,22 % была выявлена более высокая сумма баллов Глисона (≥7) после радикальной простатэктомии. В 4,89 % случаев выявлены категории ISUP 4 и 5. Паттерн «5» обнаружен у 1,33 % пациентов. Во всех случаях истинного ISUP 1 (45,78 %) выявлены характерные для рака патоморфологические признаки.

Заключение. Истинный ISUP 1 обладает всеми морфологическими характеристиками рака. Более чем половина пациентов, у которых по данным биопсии выявлена сумма баллов Глисона 3 + 3, в окончательном гистологическом исследовании имели более высокий балл. Это подтверждает необходимость улучшения существующих и внедрения новых подходов к диагностике и лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, сумма баллов Глисона 3 + 3, биопсия предстательной железы, ISUP 1

Для цитирования: Джалилов И.Б., Рыбальченко В.А., Румянцева Д.И. и др. Рак предстательной железы Глисон 6 (3 + 3): оперировать нельзя наблюдать? Онкоурология 2025;21(3):60–8.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-60-68

Prostate cancer Gleason score 6 (3 + 3): To operate or not to operate?

I.B. Dzhalilov[1], V.A. Rybalchenko[1], D.I. Rumyantseva[1], A.G. Shkarupa[1], D.D. Shkarupa[1], A.M. Konstantinova[1], E.M. Mamizhev[2], A.A. Kostin[3], I.V. Semeniakin[4], N.K. Gadzhiev[1]

[1]Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, Saint Petersburg State University; 154 Naberezhnaya Reki Fontanki, Saint Petersburg 190020, Russia;
[2]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;
[3]Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[4]Medsi Group of Companies; 3A Gruzinsky Pereulok, Moscow 123056, Russia

Contacts: Imran Beyrutovich Dzhalilov *imrandzhalilov@gmail.com*

Background. Prostate cancer remains the leading malignancy among men. The status of patients initially diagnosed with a Gleason score of (3 + 3) 6 based on biopsy results is becoming increasingly questioned. Can ISUP 1 be considered "NOTcancer"? Various additional diagnostic methods can be the key not only to establishing a prostate cancer diagnosis, but also to predicting the grade of cancer differentiation at the pre-invasive stage.
Aim. To assess the correspondence between biopsy and postoperative Gleason scores in patients with Gleason 3 + 3, and to study the pathological characteristics of true ISUP 1.
Materials and methods. The study analysed data from 225 patients who underwent radical prostatectomy between 2018 and 2024. The average patient age was 65 ± 6 years, median prostate-specific antigen level was 8.7 ng/mL, and median prostate volume was 55 cm^3. All patients initially had a biopsy Gleason score of 3 + 3. Histological examination of surgical specimens was performed in accordance with national clinical guidelines.
Results. In 54.22 % of patients, the postoperative Gleason score increased to ≥7. ISUP groups 4 and 5 were identified in 4.89 % of cases, and pattern "5" was found in 1.33 % of patients. In all true ISUP 1 cases (45.78 %), characteristic pathological features of cancer were identified.
Conclusion. True ISUP 1 has all the morphological characteristics of cancer. More than half of the patients with a biopsy Gleason score of 3 + 3 had a higher final Gleason score upon histological examination. This confirms the need to improve existing diagnostic and treatment approaches for this patient category.

Keywords: prostate cancer, Gleason 3 + 3, prostate biopsy, ISUP 1

For citation: Dzhalilov I.B., Rybalchenko V.A., Rumyantseva D.I. et al. Prostate cancer Gleason score 6 (3 + 3): To operate or not to operate? Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):60–8. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-60-68

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у мужчин. Согласно онкологическому регистру РФ (2023), доля РПЖ составила 19,1 % среди всех случаев злокачественных новообразований у мужчин, значительно опережая рак легкого (14,5 %) (рис. 1) [1].

В последние годы все чаще ведутся дискуссии о пересмотре статуса ISUP 1 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) (сумма баллов Глисона (3 + 3) 6). В 2022 г. в Journal of Clinical Oncology была опубликована работа S.E. Eggener и соавт., в которой предложено исключить ISUP 1 из категории рака [2]. Авторы аргументируют это естественным характером данных изменений в предстательной железе, снижением числа ненужных операций и уменьшением психологической нагрузки пациентов.

Еще в 1966 г. доктор Дональд Глисон выделил 5 различающихся по архитектонике микроскопических паттернов железистого компонента с целью прогнозирования исходов РПЖ [3].

Система оценки по шкале Глисона является основой морфологической характеристики РПЖ во всем мире и за последние 50 лет неоднократно подвергалась модификациям после целого ряда консенсусных международных конференций (ISUP, Genitourinary Pathology Society, GUPS) (табл. 1). Исследования валидации, последовавшие за модификациями 2005, 2014 и 2019 гг., показали, что оценка по шкале Глисона остается независимым предиктором биохимического рецидива,

Рис. 1. *Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РФ в 2023 г.*
Fig. 1. *Structure of incidence of malignant neoplasms in the male population of Russia in 2023*

Таблица 1. *Шкала баллов Глисона*

Table 1. *Gleason score*

Прогностическая группа Prognostic group	Сумма баллов Глисона Gleason score	Возрастание агрессивности опухоли Increasing tumoraggressiveness
1	3 + 3 = 6	
2	3 + 4 = 7	
3	4 + 3 = 7	
4	4 + 4 = 8	
5	9–10	

метастазирования и смертности, связанной с РПЖ [4]. На сегодняшний день в клинической практике используют паттерны по Глисону от 3 до 5 [5].

В соответствии с результатами современных исследований морфологически и молекулярно «Глисон 3 + 3» соответствует характеристикам злокачественной опухоли, способной к инвазии. Потеря базального слоя клеток, гиперэкспрессия α-метилацил-КоА-рацемазы (α-methylacyl-CoA racemase, AMACR), мутации (слияние генов *TMPRSS2-ERG*) подтверждают злокачественную природу изменений предстательной железы ISUP 1 [6, 7].

Таким образом, как патогенетические характеристики ISUP 1, так и результаты рутинной практики не позволяют нам в одностороннем порядке принять позицию коллег о естественном «доброкачественном» течении новообразований предстательной железы с суммой баллов Глисон (3 + 3) 6. Наше исследование направлено на оценку реального соответствия биопсийного и послеоперационного Глисона, а также на изучение патоморфологических особенностей истинного ISUP 1.

Материалы и методы

В период с января 2018 г. по декабрь 2024 г. в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ выполнено 225 радикальных простатэктомий (РПЭ) пациентам с суммой баллов Глисона 6 (3 + 3) по данным предоперационной биопсии предстательной железы.

Дизайн исследования: ретроспективное исследование пациентов с суммой баллов Глисона (3 + 3) 6, перенесших РПЭ. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2. *Характеристика пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, с суммой баллов Глисона (3 + 3) 6 по данным биопсии предстательной железы (n = 225)*

Table 2. *Characteristics of patients who underwent radical prostatectomy with a Gleason score (3 + 3) 6 according to pancreatic biopsy data (n = 225)*

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	65 ± 6
Медиана содержания в крови ПСА (мин.–макс.), нг/мл Median serum PSA level (min–max), ng/mL	8,7 (1,4–113)
Медиана объема предстательной железы (мин.–макс.), см^3 Median prostate volume (min–max), cm^3	55 (18–220)
PI-RADS, *n*: 2 3 4 5 нет данных no data	 20 32 53 29 91

Примечание. *ПСА – простатспецифический антиген; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System, Система отчетности и данных по визуализации предстательной железы.*
Note. *PSA – prostate-specific antigen; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System.*

Критерии включения: подтвержденная по результатам биопсии сумма баллов Глисона (3 + 3) 6 (ISUP 1); выполненная РПЭ. Критерии исключения: наличие других злокачественных новообразований; проведение нерадикального лечения. Основные исследуемые параметры: первичный балл Глисона по биопсии; окончательный балл Глисона после РПЭ; патоморфологические характеристики ISUP 1.

Результаты

Из 225 пациентов, включенных в исследование, у 54,22 % была выявлена более высокая сумма баллов Глисона (≥7) после РПЭ. В 4,89 % случаев встречались ISUP 4–5, а в 1,33 % – паттерн 5 (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3. *Результаты гистологического исследования материала радикальной простатэктомии пациентов с исходной суммой баллов Глисона (3 + 3) (n = 225)*

Table 3. *Results of histological examination after radical prostatectomy in patients with Gleason score 6 (3 + 3) (n = 225)*

Сумма баллов Глисона после радикальной простатэктомии Gleason score after radical prostatectomy	*n* (%)
3 + 3	103 (45,78)
3 + 4	84 (37,33)
4 + 3	27 (12)
4 + 4	8 (3,56)
4 + 5	1 (0,44)
5 + 3	2 (0,89)

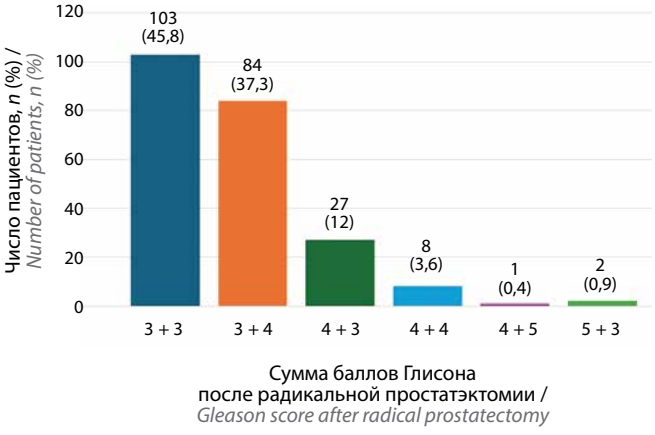


Рис. 2. *Распределение суммы баллов Глисона после радикальной простатэктомии*
Fig. 2. *Gleason score distributions after radical prostatectomy*

Истинный ISUP 1 (45,78 %), выявленный после РПЭ, демонстрировал все морфологические характеристики рака (рис. 3) [4]:

- особенности архитектоники (переполненные мелкие, атипичные железы);
- ядерные особенности (выраженные ядрышки, гиперхромазия, митотические фигуры, апоптические тельца);
- изменения цитоплазмы (амфифильная, обильная с прямыми просветными границами);
- внутрипросветное содержимое желез (кристаллоиды, голубоватые муцинозные и розовые плотные выделения);

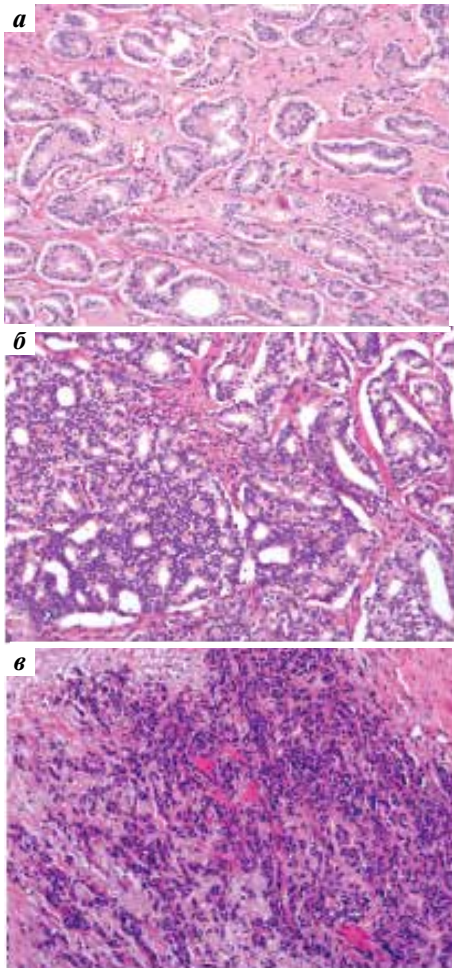


Рис. 3. *Морфологические особенности ацинарной аденокарциномы предстательной железы (паттерны по Д. Глисону, окраска гематоксилином и эозином, ×10): а – овальные и округлые железы с хорошо сформированными просветами (паттерн 3); б – крибриформные структуры (паттерн 4); в – отдельные опухолевые клетки и тяжи (паттерн 5)*
Fig. 3. *Morphological features of acinar adenocarcinoma of the prostate gland (Gleason patterns, hematoxylin and eosin staining, ×10): a – oval and round glands with well-formed lumens (pattern 3); б – cribriform structures (pattern 4); в – individual tumor cells and strands (pattern 5)*

- стромальный ответ на карциному;
- муцинозная фиброплазия (коллагеновые микроузелки);
- гломеруляции;
- перинервальная инвазия;
- базальные клетки.

Обсуждение

В арсенале онкоуролога есть ограниченное количество инструментов как диагностики, так и прогнозирования степени дифференцировки РПЖ. Уровень простатического специфического антигена (ПСА) в крови и показатель магнитно-резонансной томографии (МРТ) PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System, Система отчетности и данных по визуализации предстательной железы) наравне с пальцевым ректальным исследованием служат факторами вероятности наличия злокачественного процесса в предстательной железе и определяют показания к проведению биопсии, однако на сегодняшний день нет достаточных данных, подтверждающих их корреляцию со степенью дифференцировки РПЖ.

Соответствие суммы баллов Глисона после биопсии и радикальной простатэктомии

Результаты представленного исследования показывают, что более половины пациентов, которым по данным биопсии была установлена сумма баллов Глисона 3 + 3, имели более высокую истинную сумму баллов. Подобный результат продемонстрирован E. Le Bihan и соавт. при анализе 10-летнего наблюдения больных РПЖ категории ISUP 1 после РПЭ. По итогам анализа 12,2 % из 534 пациентов с ISUP 1 имели стадию pT3b. Кроме того, после дополнительного пересмотра операционного материала все стадии pT3b и 12 случаев pT3a (из 14) были впоследствии повышены до ISUP ≥2. Это означает, что биопсия может приводить к недостаточной оценке степени злокачественности опухоли [8].

Анализ данных о выживаемости пациентов различных групп ISUP показывает значительные различия в прогнозе заболевания. Согласно исследованиям, 10-летняя биохимически безрецидивная выживаемость пациентов с ISUP 1 составляет около 93 %, тогда как у пациентов с ISUP 2 (Глисон 3 + 4) этот показатель снижается до 78 %. Разница становится еще более выраженной при переходе к ISUP 3 (Глисон 4 + 3), где биохимически безрецидивная выживаемость не превышает 65 % [9].

В исследовании A.A. Hashmi и соавт. РПЖ, соответствующий ISUP 3–5, имел предсказуемо более высокую частоту перинервальной инвазии и больший объем опухоли (>50 %) по сравнению с РПЖ ISUP 1–2. При этом распространение за пределы капсулы предстательной железы чаще отмечалось при РПЖ ISUP 1–2 (p = 0,0001) [10]. Крупное проспективное когортное исследование J.J. Tosoian и соавт. с периодом наблюдения более 10 лет установило смерть от рака или появление метастазов менее чем в 1 % случаев РПЖ ISUP 1 [11]. В то же время в работе A.A. Hashmi и соавт. у пациентов с РПЖ ISUP 1 смерть от рака была зарегистрирована уже в 15,7 % случаев, только в 7,4 % из которых наблюдалась перинервальная инвазия, а экстрапростатическое распространение было отмечено лишь в 3,7 % случаев.

Эти данные подтверждают, что не только «повышение» суммы баллов Глисона после радикальной операции, но и истинный РПЖ категории ISUP 1 могут существенно повлиять на прогноз и требуют более агрессивной тактики лечения.

Диагностические технологии

Современные технические возможности помогают прогнозировать характер течения заболевания и определять тактику лечения РПЖ, что особенно актуально при высокодифференцированной форме процесса категории ISUP 1. Однако сегодня не существует четких диагностических критериев, позволяющих онкоурологу отдать предпочтение активному наблюдению у пациентов с суммой баллов Глисона (3 + 3) 6, выявленной при биопсии. Результаты последних исследований все еще не дают возможность в полной мере отказаться от выполнения РПЭ при высокодифференцированном РПЖ.

Магнитно-резонансная томография и система PI-RADS

Система PI-RADS позволяет оценить риск наличия значимого РПЖ, однако не всегда точно отражает степень агрессивности опухоли. Вероятность наличия клинически значимого РПЖ при магнитно-резонансных признаках PI-RADS 3 варьирует от 10 до 30 %, что значительно снижает прогностическую значимость МРТ [12]. По результатам исследования D. Deniffel и соавт. оценка по системе PI-RADS, как и определение плотности ПСА независимо друг от друга служат факторами риска при прогнозировании клинически значимого РПЖ [13], тогда как сочетание этих 2 факторов может эффективно снизить количество ненужных биопсий и повысить частоту выявления низкодифференцированных типов РПЖ у пациентов с показателем PI-RADS ≥3 баллов [14].

Опубликованная в 2025 г. работа W. Zhu и соавт. посвящена анализу недооцененного при МРТ клинически значимого РПЖ (Глисон ≥(3 + 4)). Всем пациентам (n = 581) выполняли мультипараметрическую МРТ, при которой недоклассифицированный клинически значимый РПЖ определяли как PI-RADS ≤3 баллов (n = 108). Такие параметры, как возраст, плотность ПСА и шкала PI-QUAL (Prostate Imaging

Quality, Шкала качества визуализации предстательной железы), были значимо связаны с недоклассифицированным клинически значимым РПЖ. По результатам исследования низкое качество изображения, молодой возраст пациента и более низкая плотность ПСА способствовали недооценке клинически значимого РПЖ на МРТ [15].

В исследовании M.A.W. Yorioka и соавт. изучали корреляцию между экспрессией ERG и PTEN в биопсийном материале предстательной железы и оценкой PI-RADS у пациентов с РПЖ очень низкого риска, находящихся под активным наблюдением. Согласно результатам исследования статус «ERG+» значимо связан с PI-RADS ≥4 (отношение шансов (ОШ) 2,8; $p = 0{,}026$), а при многофакторном анализе PI-RADS ≥4 был предиктором повышения суммы баллов Глисона (ОШ 25,2; $p < 0{,}001$). В целом показатель PI-RADS оставался независимым фактором повышения суммы баллов Глисона ≥(4 + 3) вместе с плотностью ПСА >0,15 нг/мл/см^3 (ОШ 15,1; $p = 0{,}012$ и ОШ 5,76; $p = 0{,}012$ соответственно).

Ряд авторов, в частности A. Vickers и соавт. [16], вопреки клиническим рекомендациям [17] утверждают, что рутинное выполнение МРТ перед первичной биопсией предстательной железы не оправдано. Основной аргумент против использования МРТ заключается в следующем: систематическая биопсия обеспечивает достаточное обнаружение клинически значимого РПЖ, а использование биопсии, направленной на таргетный очаг в предстательной железе, выявленный при МРТ, способствует необъективной оценке и «смещению» степени дифференцировки в гистологическом заключении, которое может привести к избыточному лечению. Однако нет сомнений в том, что использование МРТ в сочетании с биопсией увеличивает вероятность обнаружения клинически значимого РПЖ (ISUP ≥2). Также как и смена предполагаемой степени биопсийной дифференцировки не является причиной отказа от проведения МРТ-визуализации предстательной железы и выполнения слепого взятия трепан-биоптатов, сопряженного с развитием значимых осложнений [18].

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с использованием простатического специфического мембранного антигена (PSMA)

Использование ПЭТ/КТ с меченым PSMA (prostate-specific membrane antigen) растет в повседневной клинической практике как при диагностике рецидива, так и при первоначальном стадировании РПЖ. Трейсеры PSMA, меченные ^{18}F и ^{68}Ga, широко используются для визуализации местно-распространенного процесса, включая регионарную лимфаденопатию, и отдаленного метастазирования РПЖ. Первичная опухоль почти всегда обнаруживается с помощью ПЭТ-PSMA, а показатели ПЭТ коррелируют с гистологической степенью ISUP [19, 20].

Недавнее австралийское многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы proPSMA показало бóльшую точность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-PSMA в выявлении узловых и отдаленных метастазов по сравнению с традиционной визуализацией (компьютерная томография и сканирование костей) перед радикальным лечением РПЖ высокого риска. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-PSMA по сравнению с традиционной визуализацией была связана с изменением лечебной тактики у 28 % против 15 % пациентов и более низким процентом неоднозначных результатов (7 % против 23 % соответственно) [21].

Целью исследования O. Pisotskyi и соавт. была оценка корреляции между поглощением ^{68}Ga-PSMA при ПЭТ/КТ при первичном РПЖ и его гистопатологической градацией ISUP [22]. Авторы наблюдали значимую положительную корреляцию между показателем максимального накопления ^{68}Ga-PSMA (standardized uptake value maximum, SUV_{max}) и ISUP ($p < 0{,}001$), при этом более высокие значения SUV_{max} ассоциировались с более высоким показателем ISUP. Было определено пороговое значение SUV_{max} 5,64 для прогнозирования повышения стадии у пациентов с чувствительностью 76 % и специфичностью 60 % (AUC (площадь под ROC-кривой, area under curve) 0,82; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,94). Кроме того, у 57,5 % пациентов наблюдался сдвиг суммы баллов Глисона после РПЭ с 35 % повышением и 22,5 % понижением категории ISUP.

Китайские исследователи C. Wang и соавт. предприняли попытку отказаться от проведения рутинной биопсии за счет выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F-PSMA. Все пациенты ($n = 57$) перенесли РПЭ без предварительной биопсии предстательной железы на основе неинвазивной диагностической стратегии. У 13 (22,8 %) пациентов были идентифицированы изменения предстательной железы PI-RADS 4 и у 44 (77,2 %) – PI-RADS 5. Медиана SUV_{max} ^{18}F-PSMA-1007 ПЭТ/КТ составила 21,6 (15,8–33,0). Для всех 57 пациентов положительная прогностическая ценность клинически значимого РПЖ составила 98,2 % (56 из 57; 95 % ДИ 90,6–100). Только у 1 (1,8 %) пациента (95 % ДИ 0,0–9,4) диагностирован клинически незначимый РПЖ (ISUP 1). Положительная прогностическая ценность РПЖ любой степени злокачественности и РПЖ высокой степени злокачественности составила 100 и 73,7 % (42 из 57; 95 % ДИ 60,3–84,5) соответственно. Ни в одном случае ложноположительный результат не выявлен [23].

Несмотря на предварительные результаты в виде прогностической значимости ПЭТ/КТ с PSMA для неинвазивного определения гистологической дифференцировки РПЖ, отказ от биопсии предстательной

железы, как и влияние ПЭТ/КТ на принятие решения о выборе радикального лечения, требуют большей доказательной базы.

Биомаркеры

При пороговом значении ПСА 4,0 нг/мл у пациентов пропускается около 15 % случаев РПЖ, включая 2,3 % клинически значимых [24]. «Индекс здоровья простаты» (prostate health index, PHI) и его производные могут помочь спрогнозировать повышение балла Глисона после РПЭ. Согласно данным исследования J.Q. Yan и соавт. у пациентов с клинически низкими риском и результатами биопсии GG (Grade Group) ≤2, PHI (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,14–2,82; $p = 0,01$) и его производная – плотность PHI (PHI density, PHID) (ОШ 2,34; 95 % ДИ 1,30–4,20; $p = 0,005$) – были значимо связаны с повышением индекса Глисона до GG ≥3 после РПЭ [25]. Аналогичные результаты наблюдали у пациентов с начальным GG 1 для прогнозирования его повышения до GG ≥2. По сравнению с базовой моделью (AUC 0,59) добавление PHI или PHID могло обеспечить дополнительную прогностическую ценность для повышения суммы баллов Глисона у пациентов с низким риском (AUC 0,69 и 0,71 соответственно; $p < 0,05$). В заключение следует отметить, что PHI и PHID могут прогнозировать более высокую сумму баллов Глисона после РПЭ у пациентов с изначально клинически низким риском РПЖ.

Влияние диагноза «рак» на психологическое состояние пациента

Диагноз «рак» оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Тем не менее переименование «Глисона 3 + 3» в «нерак» может привести к недостаточной онкологической настороженности и отказу от своевременного лечения. РПЖ может повышать риск самоубийства и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в ближайшее время после постановки диагноза. По данным когортного исследования F. Fang и соавт. с участием 342 497 пациентов с диагнозом РПЖ, 148 из них в ходе наблюдения умерли от самоубийства (уровень смертности 0,5 на 1000 человеко-лет) и 6845 – от сердечно-сосудистых заболеваний (уровень смертности 21,8 на 1000 человеко-лет). Пациенты с РПЖ имели повышенный риск самоубийства в течение 1 года (стандартизированный коэффициент смертности (standardized mortality rate, SMR) 1,4; 95 % ДИ 1,2–1,6) и особенно в течение первых 3 мес (SMR 1,9; 95 % ДИ 1,4–2,6) после постановки диагноза. Риск сердечно-сосудистой смерти был немного повышен в течение 1 года (SMR 1,09; 95 % ДИ 1,06–1,12) с самым высоким риском в 1-й месяц (SMR 2,05; 95 % ДИ 1,89–2,22) после постановки диагноза [26]. Целью исследования H. Wan и соавт. было изучение SMR и тенденций самоубийства среди пациентов после лечения рака в США. Общий SMR от самоубийств у пациентов с онкологическим диагнозом был в 1,49 (95 % ДИ 1,46–1,53) раза выше, чем у населения США в целом [27].

Первоначальный диагноз РПЖ часто связан с целым рядом вопросов поддержания благополучия человека, основополагающих для обеспечения оптимального качества жизни. В результате мужчины вынуждены бороться как с физиологическими симптомами, сопровождающими течение РПЖ, так и с различными психосоциальными трудностями. Вместе с тем обсуждаемая патология может вызвать психосоциальный дистресс не только у мужчин-пациентов, но и у их супруг. По данным исследования C. Crump и соавт., супруги пациентов с РПЖ имеют повышенный риск депрессии, тревожных расстройств и самоубийств в течение 10 лет и более от постановки диагноза «рак» у мужей. Супруги мужчин с РПЖ высокого риска имели повышенный риск выраженной депрессии (отношение рисков (ОР) 1,34; 95 % ДИ 1,30–1,39) и тревожного расстройства (ОР 1,25; 95 % ДИ 1,20–1,30), особенно среди лиц в возрасте ≥80 лет, тогда как смертность от самоубийства была самой высокой среди лиц <60 лет (ОР 7,55; 95 % ДИ 2,20–25,89). Смертность от самоубийства повышена также у супруг пациентов с отдаленными метастазами (ОР 2,38; 95 % ДИ 1,08–5,22). Напротив, супруги мужчин с низким или промежуточным риском РПЖ имели умеренно повышенные риски депрессии, тревожных расстройств и самоубийства или вообще не имели их [28].

Юридические и этические аспекты

Сокрытие онкологического диагноза может лишить пациента права на адекватное лечение, что создает юридические и этические риски для врачей[1] [29]. Исключение формулировки «рак» может лишить пациента права на лечение рака по причине «отсутствия» медицинских показаний для конкретного лечения. В некоторых случаях недостаточное лечение рака предстательной железы и упущенная возможность излечения у тех, кому это было бы полезно, станут реальным риском для переименования «рака» в «нераковое» заболевание. Также мнимое отсутствие злокачественного процесса будет ограничивать и лишать возможности пациентов самостоятельно принимать решение о дальнейшей тактике, оставляя последнее слово за конкретным лечащим врачом. Это нарушает этический принцип автономии пациента, который

[1]Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

гласит, что пациент имеет право на самоуправление и самоопределение.

Несомненно, переименование априори злокачественных опухолей с показателем Глисона 6 в «доброкачественные новообразования» может привести к медицинской ответственности патологов, урологов и онкологов [30]. Гиподиагностика со стороны патоморфологической экспертизы приведет к задержке в постановке диагноза. Аналогичным образом, некоторые урологи и онкоурологи будут нести ответственность за неоказание должной медицинской помощи при наличии у пациента опухоли, которая позже оказалась неизлечимой.

Заключение

Изменения предстательной железы с суммой баллов Глисона 6 (3 + 3) (ISUP 1) обладают всеми характеристиками злокачественной опухоли. При этом более 50 % пациентов в нашей серии наблюдений с биопсийным значением Глисона 6 (3 + 3) имеют более высокую истинную степень злокачественности, выявляемую после РПЭ.

Отказ от статуса «рак» для ISUP 1 приведет к недооценке риска прогрессированию заболевания, повышению вероятности поздней диагностики агрессивных форм РПЖ и снижению уровня настороженности у врачей и пациентов, что приведет к задержке лечения. Потеря доступа пациентов к специализированному онкологическому лечению негативно повлияет на долгосрочный прогноз.

Таким образом, сохранение ISUP 1 в категории злокачественных новообразований необходимо для поддержания высокого уровня онкологической настороженности, своевременной диагностики и адекватного лечения пациентов. Выбор тактики лечения должен быть индивидуальным и соответствовать существующим стандартам лечения РПЖ группы низкого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Eggener S.E., Berlin A., Vickers A.J. et al. Low-grade prostate cancer: time to stop calling it cancer. J Clin Oncology 2022;40(27):3110–4. DOI: 10.1200/JCO.22.00123
3. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas. Cancer chemotherapy reports 1966;50(3):125–8. PMID: 5948714.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board Urinary and male genital tumours. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
5. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530
6. Epstein J.I., Kibel A.S. Renaming Gleason score 6 prostate to noncancer: a flawed idea scientifically and for patient care. J Clin Oncol 2022;40(27):3106–9. DOI: 10.1200/JCO.22.00926
7. Netto G.J., Cheng L. Emerging critical role of molecular testing in diagnostic genitourinary pathology. Arch Pathol Lab Med 2012;136(4):372–90. DOI: 10.5858/arpa.2011-0471-RA
8. Le Bihan E., Derman J., Salomon L. et al. Radical prostatectomy in patients with Gleason 6 (ISUP 1) prostate cancer: 10-year follow-up. Prog Urol 2022;32(2):108–14. (In French). DOI: 10.1016/j.purol.2021.10.008
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
   State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.).
10. Hashmi A.A., Iftikhar S.N., Munawar S. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) grade grouping in prostatic adenocarcinoma and its prognostic implications. Cancer Invest 2021;40(3):211–8. DOI: 10.1080/07357907.2021.2019263
11. Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. Active surveillance of grade group 1 prostate cancer: long-term outcomes from a large prospective cohort. Eur Urol 2020;77(6):675–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.12.017
12. Kortenbach K.C., Løgager V., Thomsen H.S. et al. Comparison of PSA density and lesion volume strategies for selecting men with equivocal PI-RADS3 lesions on bpMRIfor biopsies. Abdom Radiol (NY) 2023;48(2):688–93. DOI: 10.1007/s00261-022-03720-0
13. Deniffel D., Healy G.M., Dong X. et al. Avoiding unnecessary biopsy: MRI-based risk models *versus* a PI-RADS and PSA density strategy for clinically significant prostate cancer. Radiology 2021;300(2):369–79. DOI: 10.1148/radiol.2021204112
14. Drost F.H., Osses D.F., Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD012663. DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2
15. Zhu W., Long H., Yu W. et al. Risk of clinically significant prostate cancer undercategorized by multiparametric magnetic resonance imaging. Abdom radiol (NY) 2025;50(8):3827–35. DOI: 10.1007/s00261-024-04792-w
16. Vickers A., Carlsson S.V., Cooperberg M. Routine use of magnetic resonance imaging for early detection of prostate cancer is not justified by the clinical trial evidence. Eur Urol 2020;78(3):304–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.016
17. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer–2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
18. Гаджиев Н.К., Рыбальченко В.А., Джалилов И.Б. и др. Биопсия предстательной железы. Учебное пособие. Под ред. проф. С.Б. Петрова. Санкт-Петербург, 2022. 62 с.
   Gadzhiev N.K., Rybalchenko V.A., Dzhalilov I.B. et al. Prostate biopsy. Study guide. Edited by prof. S.B. Petrov. Saint Petersburg, 2022. 62 p.

19. Eiber M., Weirich G., Holzapfel K. et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/ MRI improves the localization of primary prostate cancer. Eur Urol 2016;70(5):829–36. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.053
20. Rowe S., Gorin S., Pienta K. et al. Results from the OSPREY trial: a prospective phase 2/3 multicenter study of 18F-DCFPyL PET/CT imaging in patients with prostate cancer-examination of diagnostic accuracy. J Nucl Med 2019;60(suppl 1):586.
21. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J. et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet 2020;395(10231):1208–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7
22. Pisotskyi O., Petrasz P., Zorga P. et al. Enhancing prostate cancer staging: association of 68Ga-PSMA PET/CT imaging with histopathological grading in treatment-naive patients. Cancers 2024;16(20):3526. DOI: 10.3390/cancers16203526
23. Wang C., Xie Q., Yuan L. et al. Radical prostatectomy without prostate biopsy based on a noninvasive diagnostic strategy: a prospective single-center study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2024;28:496–502. DOI: 10.1038/s41391-024-00931-y
24. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350(22):2239–46. DOI: 10.1056/NEJMoa031918
25. Yan J.Q., Huang D., Huang J.Y. et al. Prostate health index (phi) and its derivatives predict Gleason score upgrading after radical prostatectomy among patients with low-risk prostate cancer. Asian J Androl 2022;24(4):406–10. DOI: 10.4103/aja202174
26. Fang F., Keating N.L., Mucci L.A. et al. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. J Natl Cancer Inst 2010;102(5):307–14. DOI: 10.1093/jnci/djp537
27. Wan H., Chen R., Zhan X. et al. Trends in suicide mortality among cancer survivors in the US, 1975–2020. Aging 2024;16(2):1685–95. DOI: 10.18632/aging.205451
28. Crump C., Stattin P., Brooks J.D. et al. Risks of depression, anxiety, and suicide in partners of men with prostate cancer: a national cohort study. J Natl Cancer Inst 2024;116(5):745–52. DOI: 10.1093/jnci/djad257
29. Childress J.F. Priorities in biomedical ethics. Philadelphia, PA: Westminster Press, 1981. 143 p.
30. Dunn I.B., Kirk D. Legal pitfalls in the diagnosis of prostate cancer. BJU Int. 2000;86(3):304–7. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00298.x

Вклад авторов. Авторы заявляют о равном вкладе в написание работы.
Authors' contributions. Authors declare an equal contribution.

ORCID авторов / ORCID of authors
И.Б. Джалилов / I.B. Dzhalilov: https://orcid.org/0000-0001-8899-0798
В.А. Рыбальченко / V.A. Rybalchenko: https://orcid.org/0000-0003-3086-6457
Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: https://orcid.org/0000-0002-8067-9150
А.Г. Шкарупа / A.G. Shkarupa: https://orcid.org/0000-0001-7243-4172
Д.Д. Шкарупа / D.D. Shkarupa: https://orcid.org/0000-0003-0489-3451
А.М. Константинова / A.M. Konstantinova: https://orcid.org/0000-0002-2595-2249
Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: https://orcid.org/0000-0001-6883-777X
А.А. Костин / A.A. Kostin: https://orcid.org/0000-0002-0792-6012
И.В. Семенякин / I.V. Semeniakin: https://orcid.org/0000-0003-3246-7337
Н.К. Гаджиев / N.K. Gadzhiev: https://orcid.org/0000-0002-6255-0193

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 Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, Saint Petersburg State University.

Статья поступила: 24.03.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 24.03.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-69-81

CC BY 4.0

Онкологические результаты лапароскопической радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы группы промежуточного риска

С.Б. Петров, А.В. Арнаутов, К.А. Никулина, В.Д. Яковлев, С.А. Рева

Научно-исследовательский центр урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17

Контакты: Александр Валерьевич Арнаутов *av-arnautov@yandex.ru*

Введение. Рак предстательной железы сохраняет лидирующие позиции среди впервые выявленных злокачественных новообразований у мужчин. В связи с гетерогенностью опухоли у больных группы промежуточного риска все больше авторов предлагают широкий диапазон терапевтической тактики, при этом радикальная простатэктомия является рекомендованным стандартом лечения пациентов данной когорты.

Цель исследования – оценка ранних онкологических результатов лапароскопической радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы промежуточного риска.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 167 больных раком предстательной железы промежуточного риска, которым с 2019 по 2023 г. в отделении онкоурологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Проведена оценка периоперационных данных и онкологических результатов лечения, включая общую, безрецидивную и раковоспецифическую выживаемость. Для выявления факторов риска биохимического рецидива выполнен унивариабельный и мультивариабельный анализы.

Результаты. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 32,7 (21,8–57,2) мес. Частота выявления положительного хирургического края в общей группе промежуточного риска составила 8,4 %. У 20,3 % (n = 34) пациентов был выявлен местно-распространенный процесс (pT3–4). Поражение тазовых лимфатических узлов отмечено у 11 (6,8 %) больных. У 4 (2,4 %) пациентов выявлено увеличение агрессивности опухоли до ISUP 4–5 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии). Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива в группе промежуточного риска составила 78,9 %, 5-летняя общая выживаемость – 96,0 %. За период наблюдения ни одного случая смерти, обусловленной раком предстательной железы, не зафиксировано.

В ходе унивариабельного анализа большая вероятность биохимического рецидива была выявлена у пациентов с дифференцировкой опухоли 7 (4 + 3) по данным биопсии предстательной железы, с группой градации ISUP 4–5 в послеоперационном материале, местно-распространенным процессом (pT3a–b), поражением тазовых лимфатических узлов (pN1), уровнем простатического специфического антигена ≥0,055 нг/мл через 1 мес или ≥0,088 нг/мл через 3 мес после операции. Мультивариабельный анализ выявил большую вероятность биохимического рецидива среди больных с низкой дифференцировкой опухоли (ISUP 3 после биопсии или ISUP 4–5 после радикальной простатэктомии), а также с уровнем простатического специфического антигена через 3 мес после операции, превышающим 0,088 нг/мл.

Заключение. Радикальная простатэктомия позволяет достичь хороших онкологических результатов, и несмотря на большую частоту послеоперационных осложнений, ассоциированных с тазовой лимфодиссекцией, отказываться от ее выполнения преждевременно.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, выживаемость, лапароскопическая простатэктомия, онкологический результат, предиктор рецидива

Для цитирования: Петров С.Б., Арнаутов А.В., Никулина К.А. и др. Онкологические результаты лапароскопической радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы группы промежуточного риска. Онкоурология 2025;21(3):69–81.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-69-81

Oncological outcomes of laparoscopic radical prostatectomy in patients with intermediate risk prostate cancer

S.B. Petrov, A.V. Arnautov, K.A. Nikulina, V.D. Yakovlev, S.A. Reva

Scientific Research Center of Urology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 17 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Aleksandr Valer'evich Arnautov *av-arnautov@yandex.ru*

Background. Prostate cancer is one of the most common newly diagnosed malignant neoplasms in men. Due to heterogeneity of the tumors in patients with intermediate risk cancer, authors have been proposing a wider range of therapeutic tactics. However, radical prostatectomy remains the recommended standard of care for this cohort of patients.
Aim. Evaluation of early oncological outcomes of laparoscopic radical prostatectomy in patients with intermediate risk prostate cancer.
Materials and methods. The results of treatment of 167 patients with intermediate risk prostate cancer who underwent laparoscopic radical prostatectomy in the Department of Oncourology at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University from 2019 to 2023 were analyzed. The assessment of perioperative data and oncological outcomes, including overall, recurrence-free, and cancer-specific survival, was performed. Univariate and multivariate analyses were conducted to identify risk factors of biochemical recurrence.
Results. Median follow-up period for patients was 32.7 (21.8–57.2) months. The incidence of positive surgical margin in the overall intermediate risk group was 8.4 %. Locally advanced disease (pT3–4) was detected in 20.3 % (n = 34) of patients. Pelvic lymph node involvement was reported in 11 (6.8 %) patients. An increase in tumor aggressiveness to ISUP 4–5 (International Society of Urological Pathology) was detected in 4 (2.4 %) patients. Five-year biochemical recurrence-free survival in the intermediate risk group was 78.9 %. Overall five-year survival was 96.0 %. During the follow-up period, no cases of death due to prostate cancer were reported.
Univariate analysis revealed higher probability of biochemical recurrence in patients with tumor differentiation of 7 (4 + 3) according to prostate biopsy data, ISUP grade 4–5 in postoperative material, locally advanced disease (pT3a–b), pelvic lymph node involvement (pN1), prostate-specific antigen level above 0.055 ng/mL one month after surgery or above 0.088 ng/mL three months after surgery. Multivariate analysis identified higher probability of biochemical recurrence among patients with low tumor differentiation (ISUP 3 after biopsy or ISUP 4–5 after radical prostatectomy), as well as prostate-specific antigen level exceeding 0.088 ng/mL three months after surgery.
Conclusion. Radical prostatectomy allows to achieve good oncological outcomes, and despite the high incidence of postoperative complications associated with pelvic lymphadenectomy, it is premature to abandon its use.

Keywords: prostate cancer, biochemical recurrence, survival, laparoscopic prostatectomy, oncological outcome, recurrence predictor

For citation: Petrov S.B., Arnautov A.V., Nikulina K.A. et al. Oncological outcomes of laparoscopic radical prostatectomy in patients with intermediate risk prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):69–81. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-69-81

Введение

Несмотря на развитие современных технологий ранней диагностики и лечения, рак предстательной железы (РПЖ) сохраняет лидирующие позиции среди впервые выявленных злокачественных новообразований у мужчин, а по смертности опережает рак поджелудочной железы, пищевода и мочевого пузыря, занимая 5-е место [1]. Для определения онкологического прогноза и выбора оптимального метода лечения было предложено разделение больных РПЖ на группы риска развития рецидива [2]. При этом группа промежуточного риска представлена пациентами с неоднородными характеристиками опухоли и варьирующими онкологическими результатами лечения [3]. В связи с гетерогенностью опухоли у таких пациентов все больше авторов предлагают широкий диапазон терапевтической тактики от активного наблюдения и фокальной терапии у тщательно отобранных пациентов до радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфодиссекцией [4, 5]. Тем не менее радикальная простатэктомия на данный момент остается рекомендованным стандартом лечения, позволяющим достичь оптимальных онкологических результатов [6].

Цель исследования – оценка ранних онкологических результатов лапароскопической радикальной простатэктомии у больных РПЖ промежуточного риска.

Материалы и методы

За период исследования с 2019 по 2023 г. в отделении онкоурологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова 234 больным с верифицированной аденокарциномой предстательной железы промежуточного риска выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия. В исследование включались пациенты с впервые выявленным локализованным РПЖ, ранее не получавшие противоопухолевой терапии. В связи с неполным набором предоперационных характеристик, данных патоморфологического исследования и послеоперационных данных 67 больных исключены из исследования.

При оценке дифференцировки опухоли в биопсийном и послеоперационном патоморфологическом материалах определялись сумма баллов по шкале Глисона и группа градации ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии). Предоперационное обследование проводилось согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [6]. На основании имеющихся визуализационных и предоперационных патоморфологических данных проводилась стратификация по группам риска согласно классификации NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком) [7, 8].

В группе промежуточного риска пациенты с 1 фактором риска (T2b–T2c, сумма баллов по шкале Глисона 3 + 4 (ISUP 2) или 4 + 3 (ISUP 3) либо уровень простатического специфического антигена (ПСА) 10–20 нг/мл), группой градации не более 2 и процентом положительных столбцов при биопсии предстательной железы не более 50 % были отнесены к группе благоприятного прогноза. Больные группы неблагоприятного промежуточного риска отличались наличием 2 или 3 факторов промежуточного риска, группой градации 3 или наличием ≥50 % положительных столбцов при биопсии [6, 7].

Всем пациентам хирургическое лечение выполнялось в объеме лапароскопической радикальной простатэктомии с 3D-визуализацией. Расширенная тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) до бифуркации общих подвздошных сосудов проводилась при расчетном риске поражения тазовых лимфатических узлов более 5 и 7 % согласно номограммам Briganti 2012 г. (при системной биопсии) и 2018 г. (при системной и таргетной биопсии) соответственно [9, 10]. Все операции были выполнены одним из хирургов бригады с опытом выполнения вмешательств (С.П., С.Р.). Уровень ПСА определялся через 1 мес после радикальной простатэктомии, далее – каждые 3 мес на протяжении первого года и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет. В случае превышения 0,2 нг/мл в 3 последовательных измерениях констатировался биохимический рецидив (БХР) с дальнейшим обследованием и лечением согласно существующим клиническим рекомендациям, актуальным на момент лечения пациента.

Проводили анализ таких неблагоприятных послеоперационных патоморфологических показателей, как наличие положительного хирургического края, низкая дифференцировка опухоли (сумма баллов по шкале Глисона 8 и выше), местно-распространенный процесс (pT3 и выше), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (pN+), а также частота повышения стадии и группы градации опухоли после операции.

При оценке ранних онкологических результатов анализировали безрецидивную (выживаемость без БХР) (БРВ), общую (ОВ) и раковоспецифическую (РСВ) выживаемость. Для выявления потенциальных предикторов, ассоциированных с БХР, проведены униваариабельный и мультивариабельный анализы. К предоперационным факторам, включенным в анализ, отнесены интервал от биопсии до радикальной простатэктомии, группа градации по ISUP после биопсии (cISUP), доля пораженных столбцов при биопсии, клиническая стадия Т (cT), плотность ПСА и количество факторов риска. Среди послеоперационных факторов оценивались группа градации по ISUP патоморфологического материала (pISUP), наличие местно-распространенного процесса (pT3–4), пораженных тазовых лимфатических узлов (pN), положительного хирургического края, а также уровень ПСА через 1 и 3 мес после операции.

Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism (версия 8.0.1; GraphPad Software Inc., LaJolla, США). Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов были использованы линейные методы статистики (тест Манна–Уитни, χ^2-критерий Пирсона). ОВ, РСВ и БРВ оценивали методом Каплана–Майера с применением *log-rank*-теста. Для выявления потенциальных факторов, влияющих на БРВ, выполнен униваариабельный анализ с применением *log-rank*-теста с дальнейшим проведением регрессионного анализа Кокса (мультивариабельный анализ). Статистически значимыми считали значения p <0,05.

Результаты

Из 167 пациентов, отнесенных к группе промежуточного риска, 45 (26,9 %) были отнесены к группе благоприятного прогноза, в то время как 122 (73,1 %) – неблагоприятного прогноза. Медиана периода наблюдения за пациентами после лапароскопической радикальной простатэктомии составила 32,7 (21,8–57,2) мес. Предоперационные характеристики пациентов были сопоставимы в обеих группах (табл. 1). Распределение в зависимости от количества факторов риска в группе промежуточного неблагоприятного прогноза было следующим: 26 (21,3 %) пациентов имели 1 фактор,

70 (57,4 %) – 2 фактора, 26 (21,3 %) – 3 фактора неблагоприятного прогноза. Предоперационные клинические данные общей группы промежуточного риска, а также групп благоприятного и неблагоприятного прогноза представлены в табл. 1. Большинству пациентов (70,1 %) радикальное лечение было проведено в интервале до 3 мес с момента установки диагноза по данным биопсии предстательной железы, при этом 20,4 и 9,5 % больных прооперированы в промежутке от 3 до 6 мес и от 6 до 9 мес соответственно.

Радикальная простатэктомия была выполнена трансперитонеальным доступом у 91 (54,5 %), внебрюшинным – у 76 (45,5 %) пациентов. Расширенная тазовая лимфодиссекция выполнена 65 (38,9 %) пациентам. Операция длилась в среднем 170 (135–205) мин. Радикальная простатэктомия с сохранением сосудисто-нервных пучков выполнялась 12 (7,2 %) пациентам. Частота выявления положительного хирургического края в общей группе промежуточного риска составила 8,4 % (n = 14) и 25 % (n = 3) при сохранении сосудисто-нервных пучков.

При патоморфологической оценке послеоперационного материала высокодифференцированная аденокарцинома (ISUP 1), а также поражение одной доли предстательной железы (pT2a, T2b) были более характерны для группы промежуточного благоприятного прогноза – 48,9 % (n = 22) против 17,2 % (n = 21) (p <0,0001) и 24,4 % (n = 11) против 8,2 % (n = 10)

Таблица 1. *Характеристики пациентов до начала лечения*

Table 1. *Characteristics of patients prior to treatment*

Характеристика Characteristic	**Всего пациентов** All patients	**РПЖ-Б** PCa-F	**РПЖ-Н** PCa-U	***p***
Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)	167	45 (26,9)	122 (73,1)	–
Возраст, медиана (ИКР), лет Age, median (ICR), years	66,0 (61,0–70,0)	65,0 (60,0–70,0)	66 (61,0–70,0)	0,7935
Общий ПСА, медиана (ИКР), нг/мл Total PSA, median (ICR), ng/mL	8,2 (6,0–11,9)	7,0 (5,1–11,2)	8,6 (6,4–12,4)	0,0822
Плотность ПСА, медиана (ИКР), нг/мл/см^3 PSA density, median (ICR), ng/mL/cm^3	0,17 (0,11–0,26)	0,14 (0,09–0,25)	0,18 (0,12–0,27)	0,067
Объем предстательной железы, медиана (ИКР), см^3 Prostate volume, median (ICR), cm^3	46,0 (33,7–66,0)	46,8 (38,5–69,5)	46,0 (33,0–66,0)	0,3776
Индекс массы тела, медиана (ИКР), кг/м^2 Body mass index, median (ICR), kg/m^2	27,4 (25,0–29,8)	27,3 (24,7–29,9)	27,5 (25,5–29,5)	0,584
Гистологическая оценка биоптатов Histological assessment of biopsy cores				
Сумма баллов по шкале Глисона, *n* (%): Gleason score, *n* (%):				
6 (3 + 3)	69 (41,3)	37 (82,2)	32 (26,2)	<0,0001
7 (3 + 4)	72 (43,1)	8 (17,8)	64 (52,5)	0,0076
7 (4 + 3)	26 (15,6)	0	26 (21,3)	<0,0001
ISUP, медиана (ИКР) ISUP, median (ICR)	2,0 (1–2)	1,0 (1–1)	2,0 (1–2)	<0,0001
Доля положительных столбцов, медиана (ИКР), % Percentage of positive cores, median (ICR), %	35,7 (21,4–50,0)	21,4 (14,3–35,7)	43,7 (30,0–57,4)	<0,0001
Клиническая стадия (cTNM), *n* (%): Clinical stage (cTNM), *n* (%):				
T1c–T2a	33 (19,8)	20 (44,5)	13 (10,7)	<0,0001
T2b	32 (19,2)	6 (13,3)	26 (21,3)	0,2771
T2c	102 (61,0)	19 (42,2)	83 (68,0)	0,0039

Примечание. *РПЖ-Б – рак предстательной железы промежуточного благоприятного риска; РПЖ-Н – рак предстательной железы промежуточного неблагоприятного риска; ИКР – интерквартильный размах; ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – группа градации согласно рекомендациям Международного общества урологической патологии.*

Note. *PCa-F – favorable intermediate risk prostate cancer; PCa-U – unfavorable intermediate risk prostate cancer; ICR – interquartile range; PSA – prostate-specific antigen; ISUP – grade group according to the International Society of Urological Pathology.*

(p = 0,005) соответственно. У 20,3 % (n = 34) пациентов был выявлен местно-распространенный процесс (pT3–4), в то время как поражение тазовых лимфатических узлов – у 11 (6,8 %) больных общей группы. Среди пациентов с повышенным риском поражения тазовых лимфатических узлов на предоперационном этапе согласно номограммам Briganti, которым была выполнена расширенная ТЛАЭ (n = 65), опухолевые клетки были выявлены в 16,9 % случаев (n = 11). Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку или семенные пузырьки значительно чаще отмечалось у больных с промежуточным неблагоприятным прогнозом – 22,1 % (n = 27) против 6,7 % (n = 3) (p = 0,0226). Более агрессивный опухолевый процесс с дифференцировкой 8–10 баллов по шкале Глисона обнаружен у 4 (2,4 %) пациентов. Частота повышения стадии после патоморфологической оценки операционного материала не отличалась между группами и составила 46,7 % случаев среди всех пациентов группы промежуточного риска. При этом изменение с локализованного до местно-распространенного процесса (pT3 и/или pN1) отмечалось в 23,9 % случаев. Частота выявления местно-распространенного процесса была значимо выше среди пациентов группы промежуточного неблагоприятного прогноза, чем в группе благоприятного прогноза (28,7 % против 11,1 %; p = 0,0235). Повышение группы градации после операции выявлено у 26,9 % (n = 45) больных общей группы и лишь у 4 (2,4 %) пациентов отмечено увеличение агрессивности опухоли до ISUP 4–5.

Сравнение больных группы промежуточного неблагоприятного прогноза по количеству факторов риска показало, что поражение тазовых лимфатических узлов у пациентов с 3 факторами встречалось чаще, чем у пациентов с 1 и 2 факторами риска (26,9 % против 5,7 % соответственно; p = 0,0079).

Ранние послеоперационные осложнения были зарегистрированы в 19,2 % (n = 32) случаев. У 2,4 % (n = 4) больных отмечены осложнения, соответствующие III и более категории по классификации Clavien–Dindo, потребовавшие хирургического лечения уретроректального свища (n = 1), пункции лимфоцеле (n = 1), цистоскопии и наружного дренирования обеих почек стентами (n = 1), а также открытой эпицистостомии под общим наркозом (n = 1). В структуре послеоперационных осложнений в 11,4 % (n = 19) случаев отмечалась несостоятельность везикоуретрального анастомоза той или иной степени, проявляющаяся экстравазацией контраста при цистографии и потребовавшая пролонгированного дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. Длительная лимфорея была отмечена у 7 (4,2 %) пациентов, а формирование лимфоцеле – у 3 (1,8 %). Формирование уретроректального свища было диагностировано у 2 (1,2 %) пациентов. Острая задержка мочеиспускания после удаления уретрального катетера (n = 1), формирование гематомы в малом тазу (n = 1) и орхоэпидидимит (n = 1) отмечены в 0,6 % случаев. Периоперационные результаты радикальной простатэктомии, а также послеоперационные патоморфологические характеристики представлены в табл. 2.

За период наблюдения выявлено 18 (10,8 %) случаев БХР: в группе благоприятного прогноза – 4 (8,9 %), в группе неблагоприятного прогноза – 14 (11,5 %) (p = 0,782). Признаков клинического рецидива при обследовании ни у одного пациента не выявлено. Пятилетняя БРВ в общей группе промежуточного риска составила 78,9 %, 5-летняя ОВ – 96,0 %. Ни одного случая смерти, обусловленной РПЖ, не зафиксировано (5-летняя РСВ – 100 %) (рис. 1). Медиана БРВ не была достигнута ввиду короткого периода наблюдения. У больных неблагоприятного прогноза 5-летняя БРВ (76,6 %) была ниже таковой в группе благоприятного прогноза (85,8 %), однако статистическая значимость не была достигнута (*log-rank*-тест: p = 0,724; отношение рисков (ОР) 0,819; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,3–2,4) (рис. 2). Уровень ПСА после операции был статистически значимо выше среди пациентов, у которых впоследствии был выявлен БХР: 0,09 (0,06–0,11) нг/мл против 0,01 (0,004–0,12) нг/мл через 1 мес (p <0,0001) и 0,1 (0,09–0,15) нг/мл против 0,01 (0,006–0,04) нг/мл через 3 мес (p <0,0001) после радикальной простатэктомии. Посредством ROC-анализа были определены пограничные значения уровней ПСА ≥0,055 нг/мл через 1 мес (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,87) и ≥0,088 нг/мл через 3 мес после операции (AUC 0,92).

В ходе унивариабельного анализа бóльшая вероятность БХР была выявлена у пациентов с дифференцировкой опухоли 7 (4 + 3) (группа градации ISUP 3) по данным биопсии предстательной железы. Среди послеоперационных факторов группа градации ISUP 4–5, прорастание опухоли в парапростатическую клетчатку (pT3a), семенные пузырьки (pT3b) или соседние органы (pT4), а также поражение тазовых лимфатических узлов (pN1) были ассоциированы с БХР. Также риск рецидива был выше у пациентов с уровнем ПСА ≥0,055 нг/мл через 1 мес или ≥0,088 нг/мл через 3 мес после операции.

Анализ предикторов рецидива после выполнения РПЭ показал отсутствие влияния интервала времени от биопсии предстательной железы до радикальной простатэктомии на БРВ среди больных РПЖ промежуточного риска. Кроме того, не выявлено разницы в частоте развития рецидива между пациентами группы промежуточного прогноза с 1, 2 и 3 факторами риска (табл. 3).

Мультивариабельный анализ выявил бóльшую вероятность БХР среди больных с низкой дифференцировкой опухоли (ISUP 3 после биопсии или ISUP 4–5 после радикальной простатэктомии), а также с уровнем

Таблица 2. *Периоперационные результаты хирургического лечения*

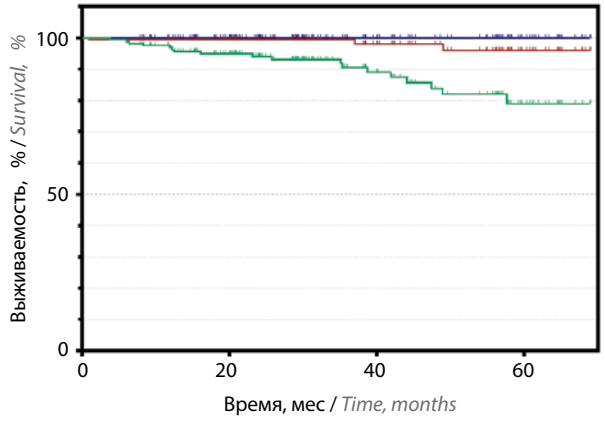
Table 2. *Perioperative results of surgical treatment*

Характеристика Characteristic	Всего пациентов All patients	РПЖ-Б PCa-F	РПЖ-Н PCa-U	*p*
Длительность операции, медиана (ИКР), мин Operative time, median (ICR), min	170 (135–205)	145,0 (122,5–180,0)	180,0 (145,0–210,0)	0,0003
Объем кровопотери, медиана (ИКР), мл Blood loss, median (ICR), mL	150 (100–250)	200 (100–300)	150 (100–250)	0,5152
Внебрюшинный доступ, *n* (%) Extraperitoneal access, *n* (%)	76 (45,5)	38 (84,4)	38 (31,1)	<0,0001
рТЛАЭ, *n* (%) ePLND, *n* (%)	65 (38,9)	0	65 (53,3)	НП NA
Нервосбережение, *n* (%) Nerve sparing, *n* (%)	12 (7,2)	4 (8,9)	8 (6,5)	>0,05
Гемотрансфузия, *n* (%) Blood transfusion, *n* (%)	0	0	0	1
Длительность дренирования малого таза, медиана (ИКР), сут Duration of pelvic drainage, median (ICR), days	2 (1–4)	2 (1–3)	2 (1–4)	0,6459
Длительность катетеризации мочевого пузыря, медиана (ИКР), сут Duration of bladder catheterization, median (ICR), days	7 (7–8)	7 (7–10)	7 (7–8)	0,3791
Положительный хирургический край, *n* (%): Positive surgical margin, *n* (%):				
в общей группе in the total group	14 (8,4)	3 (6,7)	11 (9,0)	0,7611
при нервосбережении with nerve sparing	3 (25)	0	3 (27,3)	0,3075
Послеоперационные осложнения, *n* (%): Postoperative complications, *n* (%):	32 (19,2)	3 (6,7)	29 (23,8)	0,0139
I–II степеней grades I–II	28 (16,8)	2 (4,5)	26 (21,3)	0,0093
III–IV степеней grades III–IV	4 (2,4)	1 (2,2)	3 (2,5)	>0,9999
Патоморфологическая оценка послеоперационного материала **Pathomorphological assessment of postoperative material**				
ISUP, медиана (ИКР) ISUP, median (ICR)	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (2–2)	0,0001
Сумма баллов по шкале Глисона, *n* (%): Gleason score, *n* (%):				
6 (3 + 3)	43 (25,7)	22 (48,9)	21 (17,2)	<0,0001
7 (3 + 4)	92 (55,1)	19 (42,2)	73 (59,9)	0,0538
7 (4 + 3)	28 (16,8)	1 (2,2)	27 (22,1)	0,0018
8 (3 + 5/4 + 4/5 + 3)	2 (1,2)	2 (4,5)	0	0,1017
9–10	2 (1,2)	1 (2,2)	1 (0,8)	0,4675
Патоморфологическая стадия (pTNM) **Pathomorphological stage (pTNM)**				
T2a, *n* (%)	13 (7,8)	9 (20,0)	4 (3,3)	0,0011
T2b, *n* (%)	8 (4,8)	2 (4,4)	6 (4,9)	>0,9999
T2c, *n* (%)	112 (67,1)	29 (64,5)	83 (68,0)	0,7119
T3a/T3b, *n* (%)	30 (17,9)	3 (6,7)	27 (22,1)	0,0226
T4, *n* (%)	4 (2,4)	2 (4,4)	2 (1,7)	0,2939

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристика Characteristic	Всего пациентов All patients	РПЖ-Б PCa-F	РПЖ-Н PCa-U	*p*
pN+, *n* (%)	11 (6,8)	0	11 (9,0)	НП NA
Число удаленных лимфатических узлов, медиана (ИКР) Number of removed lymph nodes, median (ICR)	18 (13–23,5)	НП NA	18 (13–23,5)	НП NA
Число положительных лимфатических узлов, медиана (ИКР) Number of positive lymph nodes, median (ICR)	2 (1–3)	НП NA	2 (1–3)	НП NA
Повышение стадии, *n* (%) Upstaging, *n* (%)	78 (46,7)	21 (46,7)	57 (46,7)	>0,9999
Повышение стадии до pT3/pN1, *n* (%) Upstaging to pT3/pN1, *n* (%)	40 (23,9)	5 (11,1)	35 (28,7)	0,0235
Повышение группы градации, *n* (%) Upgrading, *n* (%)	45 (26,9)	17 (37,8)	28 (22,9)	0,076
Повышение группы градации до ISUP 4–5, *n* (%) Upgrading to ISUP 4–5, *n* (%)	4 (2,4)	3 (6,7)	1 (0,8)	0,0283

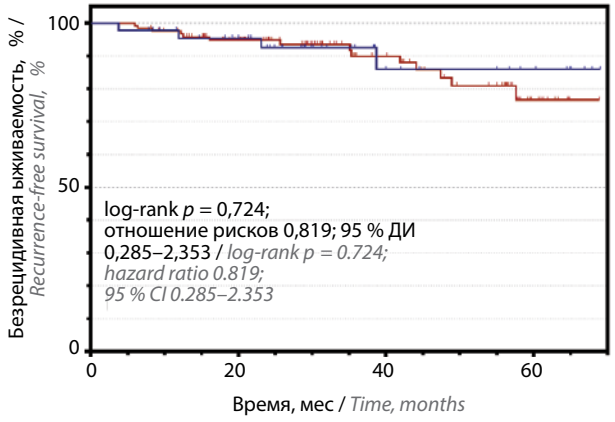
Примечание. *РПЖ-Б – рак предстательной железы промежуточного благоприятного риска; РПЖ-Н – рак предстательной железы промежуточного неблагоприятного риска; ИКР – интерквартильный размах; рТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия; ISUP – группа градации согласно рекомендациям Международного общества урологической патологии; НП – не применимо.*
Note. *PCa-F – favorable intermediate risk prostate cancer; PCa-U – unfavorable intermediate risk prostate cancer; ICR – interquartile range; ePLND – extended pelvic lymph node dissection; ISUP – grade group according to International Society of Urological Pathology; NA – not applicable.*



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

БРВ / *RFS*	167	127	59	18
ОВ / *OS*	167	133	65	20
РСВ / *CSS*	167	134	67	21

Рис. 1. *Кривая безрецидивной (БРВ), общей (ОВ) и раковоспецифической (РСВ) выживаемости Каплана–Майера пациентов с раком предстательной железы общей группы промежуточного риска*
Fig. 1. *Kaplan–Mayer biochemical recurrence-free (RFS), overall (OS), and cancer-specific (CSS) survival curves for the total intermediate risk group*



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

РПЖ-Б / *PCa-F*	45	36	13	8
РПЖ-Н / *PCa-U*	122	91	47	11

Рис. 2. *Кривая безрецидивной выживаемости Каплана–Майера пациентов с раком предстательной железы групп промежуточного благоприятного (РПЖ-Б) и неблагоприятного (РПЖ-Н) прогноза. ДИ – доверительный интервал*
Fig. 2. *Kaplan–Mayer biochemical recurrence-free survival curve for the groups with favorable (PCa-F) and unfavorable (PCa-U) intermediate risk. CI – confidence interval*

Таблица 3. *Унивариабельный (log-rank-тест) и мультивариабельный (регрессия Кокса) анализы предикторов биохимического рецидива*

Table 3. *Univariate (long-rank test) and multivariate (Cox's regression) analyses of predictors of biochemical recurrence*

Параметр Variable	Унивариабельный анализ Univariate analysis		Мультивариабельный анализ Multivariate analysis	
	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	*p*	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	*p*
Предоперационные факторы **Preoperative factors**				
Интервал времени до лечения: Time before treatment: до 3 мес less than 3 months 3–6 мес 3–6 months 6–9 мес 6–9 months	 Ref 1,7 (0,4–6,6) 1,1 (0,1–9,7)	0,596 0,376 0,918	 Ref 2,9 (0,7–10,4) 2,2 (0,1–15,8)	 0,114 0,504
cISUP: cISUP 1 cISUP 2 cISUP 3	 Ref 1,5 (0,5–4,9) 4,3 (1,2–15,8)	0,016 0,504 0,011	 Ref 2,7 (0,5–19,2) 6,1 (2,3–20,4)	 0,258 0,006
Доля пораженных столбцов при биопсии, %: Percentage of positive cores, %: <50 ≥50	 Ref 0,8 (0,3–2,2)	 0,693	 Ref 0,4 (0,1–1,6)	 0,223
Клиническая стадия T: Clinical stage T: T1–T2b T2c	 Ref 1,1 (0,4–2,9)	 0,797	 Ref 0,9 (0,3–3,1)	 0,892
Плотность ПСА, нг/мл/см^3: PSA density, ng/mL/cm^3: <0,15 ≥0,15	 Ref 1,0 (0,4–2,6)	 0,973	 Ref 0,9 (0,2–2,9)	 0,846
Количество факторов риска: Number of risk factors: 1 2 3	 Ref 1,2 (0,3–5,6) 2,2 (0,5–8,9)	0,160 0,810 0,276	 Ref 0,8 (0,2–5,4) 1,1 (0,2–8,7)	 0,747 0,908
Послеоперационные факторы **Postoperative factors**				
pISUP: pISUP I pISUP II–III pISUP IV–V	 Ref 1,3 (0,4–4,1) 9,7 (2,2–24,6)	0,002 0,684 0,002	 Ref 3,3 (0,9–16,5) 4,2 (1,2–7,8)	 0,094 0,004
Местно-распространенный процесс (pT3–4): Locally advanced disease (pT3–4): локализованный localized местно-распространенный locally advanced	 Ref 3,2 (1,1–9,4)	 0,038	 Ref 0,4 (0,1–1,4)	 0,179
Поражение тазовых лимфатических узлов: Lymph node status: pN0 pN1	 Ref 3,1 (2,4–5,8)	 0,003	 Ref 2,7 (0,7–9,2)	 0,127

Окончание табл. 3
End of table 3

Параметр Variable	Унивариабельный анализ Univariate analysis		Мультивариабельный анализ Multivariate analysis	
	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	*p*	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	*p*
Положительный хирургический край: Positive surgical margin: R0 R1	 Ref 1,2 (0,2–5,8)	 0,809	 Ref 0,7 (0,1–3,2)	0,671
Уровень ПСА через 1 мес после операции: PSA 1 month after surgery: <0,055 ≥0,055	 Ref 4,2 (1,5–17,3)	 0,017	 Ref 1,3 (0,3–6,5)	0,744
Уровень ПСА через 3 мес после операции: PSA 3 months after surgery: <0,088 ≥0,088	 Ref 5,7 (2,5–12,6)	 0,001	 Ref 2,4 (1,6–5,4)	0,027

***Примечание**. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ref – референс в оценке отношения рисков, принятый за единицу; cISUP – клиническая группа градации согласно рекомендациям Международного общества урологической патологии (по данным биопсии); ПСА – простатический специфический антиген; pISUP – патоморфологическая группа градации согласно рекомендациям Международного общества урологической патологии (послеоперационный материал).*
***Note.** HR – hazard ratio; CI – confidence interval; ref – reference in the assessment of the risk ratio taken as 1; cISUP – clinical grade group according to the International Society of Urological Pathology (biopsy cores); PSA – prostate-specific antigen; pISUP – pathomorphological grade group according to the International Society of Urological Pathology (postoperative material).*

ПСА через 3 мес после операции, превышающим 0,088 нг/мл. Результаты унивариабельного и мультивариабельного анализов представлены в табл. 3.

Обсуждение

Эффективность радикальной простатэктомии в лечении больных РПЖ промежуточного риска была давно продемонстрирована во многих работах. Так, A. Bill-Axelson и соавт. (исследование SPCG-4) показали снижение вероятности смерти от РПЖ (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,23–0,62) и любых причин (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,53–0,95), а также формирования отдаленных метастазов (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,32–0,74) при радикальной простатэктомии по сравнению с выжидательной тактикой [11].

Снижение общей смертности (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,49–0,98) у пациентов группы промежуточного риска после радикальной простатэктомии также было продемонстрировано T.J. Wilt и соавт. в подгрупповом анализе исследования PIVOT [12]. Тем не менее гетерогенная по патоморфологическим характеристикам и онкологическим результатам группа промежуточного риска освещена недостаточно.

В нашем исследовании проведены оценка периоперационных показателей, неблагоприятных патоморфологических параметров, а также анализ БРВ, ОВ и РСВ больных РПЖ промежуточного риска. Кроме того, были определены неблагоприятные предоперационные и послеоперационные характеристики, имеющие прогностическую значимость в выявлении пациентов с повышенным риском БХР.

Определенные нами периоперационные показатели были сопоставимы с данными литературы. Так, в ряде исследований, акцентирующих свое внимание на лапароскопической радикальной простатэктомии с 3D-визуализацией, длительность операции составляла в среднем 158,5 (135–179) мин, средний объем кровопотери при этом не превышал 200 (100–350) мл [13, 14]. Продемонстрированная нами разница в частоте применения внебрюшинного доступа между группами сравнения (РПЖ благоприятного и неблагоприятного прогноза) обусловлена выполнением расширенной тазовой лимфодиссекции более чем половине пациентов группы промежуточного неблагоприятного прогноза. Этим же объясняется и разница в длительности операции: 180 (145–210) мин в случае выполнения расширенной ТЛАЭ против 140 (122,5–180) мин при простатэктомии без лимфодиссекции ($p = 0,0003$).

Полученные патоморфологические результаты также не противоречили данным литературы. Так, частота положительного хирургического края среди всех пациентов группы промежуточного риска составила 8,4 % ($n = 14$) и закономерно повышалась до 25 % с применением нервосберегающих техник. Во многих

работах продемонстрирована более высокая частота положительного хирургического края. J.U. Stolzenburg и соавт., анализируя результаты рандомизированного контролируемого сравнения робот-ассистированной и лапароскопической простатэктомии LAP-01, указывают на наличие опухолевых клеток в крае резекции в 14 % случаев, что, вероятнее всего, связано с включением в выборку больных РПЖ высокого риска наравне с промежуточным риском [15]. В подгрупповом анализе шведского проспективного когортного исследования LAPPRO частота положительного хирургического края в группе низкого и промежуточного риска составила 21,8 % и, вероятно, обусловлена выполнением того или иного метода сохранения сосудисто-нервных пучков большинству пациентов (86,5 %) [16].

Внимания требуют и патоморфологические характеристики пациентов, которым была выполнена ТЛАЭ, и их связь с периоперационными результатами. В нашем исследовании 65 (38,9 %) пациентам общей группы (или 53,3 % больных группы промежуточного неблагоприятного прогноза) выполнялась расширенная тазовая лимфодиссекция. У 16,9 % из них выявлено метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов, что соответствует данным отечественных работ: в исследовании К.М. Нюшко и соавт. частота pN1 – 19,4 %; в исследовании С.В. Попова и соавт. – 19,0 % [17, 18]. В целом поражение тазовых лимфатических узлов среди больных РПЖ промежуточного риска варьирует от 4,7 до 20,1 % [5, 19, 20].

При этом ранние послеоперационные осложнения среди пациентов, которым выполнялась расширенная тазовая лимфодиссекция, в нашей работе встречались чаще, по сравнению с теми, кому лимфаденэктомия не выполнялась. Однако разница была обусловлена преобладающим количеством осложнений I–II степеней (24,6 % при выполнении лимфодиссекции против 11,8 % у больных без лимфодиссекции; $p = 0,0375$), большинством из которых была длительная лимфорея ($n = 7$; 10,8 %). Несмотря на большую частоту осложнений, а также учитывая полученные нами патоморфологические результаты и связь поражения тазовых лимфатических узлов с выживаемостью без БХР, отказываться от расширенной ТЛАЭ у пациентов РПЖ промежуточного риска на сегодняшний день, вероятно, преждевременно.

В настоящее время все больше обсуждается тактика активного наблюдения у тщательно отобранной когорты больных РПЖ промежуточного благоприятного прогноза с небольшим объемом поражения и группой градации не более ISUP 2 [4]. Однако стоит учитывать, что частота повышения группы градации до ISUP 3–5 после простатэктомии, по нашим данным, составила 8,9 % случаев. При этом недооценка распространенности заболевания на догоспитальном этапе и повышение стадии после операции до местно-распространенного процесса были выявлены у каждого 10-го пациента группы промежуточного благоприятного прогноза (11,1 %). Таким образом, у 15,6 % больных под клиническими критериями благоприятного прогноза скрывается более агрессивное заболевание ввиду низкой дифференцировки опухоли или местно-распространенного процесса. По данным литературы, повышение стадии до T3–4 у пациентов группы промежуточного благоприятного прогноза отмечалось до 50 % случаев, а реклассификация группы градации после повторных биопсий в процессе активного наблюдения – до 28 % случаев [21, 22]. При этом согласно систематическому обзору и метаанализу, посвященному сравнению онкологических результатов активного наблюдения за больными РПЖ низкого и промежуточного риска, РСВ, ОВ и выживаемость без формирования отдаленных метастазов в интервале 5, 10 и 15 лет были значимо ниже в группе РПЖ промежуточного риска [23]. Таким образом, учитывая имеющиеся данные, наиболее оптимальной тактикой для пациентов группы промежуточного риска представляется радикальное лечение. Продемонстрированные нами онкологические результаты лапароскопической радикальной простатэктомии свидетельствуют о ее эффективности в данной когорте больных. Так, 2- и 5-летняя выживаемость без БХР составила соответственно 94,1 и 78,9 % в общей группе. Схожие данные получены в ходе исследования LAPRO, в котором за период наблюдения 24 мес БХР выявлен у 4,9 % больных РПЖ низкого/промежуточного риска [16]. В систематическом обзоре и метаанализе проспективных исследований, посвященных онкологическим результатам радикальной простатэктомии, J. Wang и соавт. зафиксировали 10,2 % случаев БХР за 24 мес [24]. С увеличением периода наблюдения ожидаемо возрастает и частота БХР. В анализе 10-летних онкологических результатов радикальной простатэктомии, проведенном К.К. Рамазановым и соавт., треть выборки которого представлена группой промежуточного риска, частота БХР составила 20,7 % [25].

Актуальным вопросом остается выявление пациентов с повышенным риском БХР после радикальной простатэктомии. Посредством унивариабельного анализа нами были определены такие предикторы БХР у больных РПЖ промежуточного риска, как группа градации ISUP 3 после биопсии предстательной железы; среди послеоперационных неблагоприятных критериев – группа градации ISUP 4–5, наличие местно-распространенного процесса (pT3–4, pN1) после простатэктомии, а также уровень ПСА ≥0,055 и ≥0,088 нг/мл соответственно через 1 и 3 мес после операции. Ввиду того, что уровень ПСА через 1 мес после простатэктомии является важным фактором риска БХР, представляется целесообразным его определение у пациентов с неблагоприятными послеопера-

ционными патоморфологическими параметрами, несмотря на отсутствие строгих рекомендаций. После проведения мультивариабельного анализа свою прогностическую значимость сохранили лишь cISUP 3, pISUP 4–5 и уровень ПСА ≥0,088 нг/мл через 3 мес после радикальной простатэктомии. Множество работ посвящено изучению предикторов БХР. Низкая дифференцировка опухоли наравне с патоморфологической стадией и метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов являются наиболее известными прогностическими факторами. Также в ряде работ отмечается связь положительного хирургического края, периневральной и лимфоваскулярной инвазии с БХР [26–28]. В метаанализе F. Cui и соавт. продемонстрирован повышенный риск БХР при более высоких показателях плотности ПСА, однако в нашем анализе различия не достигли статистической значимости [29]. Также нами было продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между повышенной вероятностью БХР и интервалом времени от установки диагноза до радикального лечения в пределах 9 мес. Аналогичные результаты приведены в систематическом обзоре работ, посвященных отсрочке радикального лечения. Авторы подчеркивают, что отсрочка радикальной простатэктомии в пределах 3 мес безопасна для всех пациентов с локализованным РПЖ. При этом данные о влиянии больших интервалов (6–9 мес) противоречивы, а в ряде работ подтверждается безопасность переноса радикального лечения в группе промежуточного риска и на 12 мес [30].

Ввиду относительно небольшого периода наблюдения в нашем анализе смертность от любых причин и РПЖ была низкой: 5-летняя ОВ и РСВ составила 96 и 100 % соответственно. На большем временно́м интервале раковоспецифическая смертность также остается невысокой и по данным подгруппового анализа выживаемости РПЖ промежуточного риска исследования PIVOT составляет 13,4 % через 22 года после радикальной простатэктомии [12].

В представленном исследовании нами был проведен анализ периоперационных и онкологических результатов выполнения лапароскопической радикальной простатэктомии больным РПЖ промежуточного риска. Также нами были определены предикторы повышенного риска БХР данной когорты пациентов. Недостатками исследования являются его ретроспективный характер, а также относительно непродолжительный период наблюдения.

Заключение

Полученные в ходе анализа периоперационные данные и онкологические результаты соответствуют таковым отечественных и зарубежных референсных центров, при этом нами продемонстрирована меньшая частота положительного хирургического края и повышения стадии до местно-распространенного процесса. В целях достижения лучших онкологических результатов у больных РПЖ промежуточного риска должно отдаваться предпочтение тактике радикального лечения. Несмотря на большую частоту послеоперационных осложнений, отказываться от расширенной тазовой лимфодиссекции у больных РПЖ промежуточного риска преждевременно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available at: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf (date of access: 01.02.2025).
2. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
3. Zumsteg Z.S. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. Eur Urol 2013;64(6):895–902. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.033
4. Baboudjian M. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. Eur Urol Oncol 2022;5(6):617–27. DOI: 10.1016/j.euo.2022.07.004
5. Kuperus J.M.; Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative. Pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy for intermediate risk prostate cancer: assessing utility and nodal metastases within a statewide quality improvement consortium. Urology 2022;165:227–36. DOI: 10.1016/j.urology.2022.01.049
6. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3 (дата обращения: 01.02.2025).
Prostate cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3 (accessed on 01.02.2025). (In Russ.).

7. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(5):686–718. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0072
8. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д. и др. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN. Онкоурология 2021;17(2):54–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D. et al. Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
9. Briganti A., Larcher A., Abdollah F. et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol 2012;61(3):480–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.044
10. Gandaglia G., Ploussard G., Valerio M. et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. Eur Urol 2019;75(3):506–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.012
11. Bill-Axelson A., Holmberg L., Garmo H. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370(10):932–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1311593
12. Wilt T.J., Vo T.N., Langsetmo L. et al. Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: extended follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Eur Urol 2020;77(6):713–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02.009
13. Haapiainen H., Murtola T.J., Koskimäki J. et al. Robot-assisted *versus* three-dimensional laparoscopic radical prostatectomy: 12-month outcomes of a randomised controlled trial. BJU Int 2023;132(5):505–11. DOI: 10.1111/bju
14. Yilmazel F.K., Sam E., Cinislioglu A.E. et al. Comparison of perioperative, oncological, and functional outcomes of three-dimensional *versus* robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a preliminary study. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2022;32(3):304–9. DOI: 10.1089/lap.2021.0108
15. Stolzenburg J.U., Holze S., Neuhaus P. et al. Robotic-assisted *versus* laparoscopic surgery: outcomes from the first multicentre, randomised, patient-blinded controlled trial in radical prostatectomy (LAP-01). Eur Urol 2021;79(6):750–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.030
16. Hagman A., Lantz A., Carlsson S. et al. Urinary continence recovery and oncological outcomes after surgery for prostate cancer analysed by risk category: results from the LAParoscopic prostatectomy robot and open trial. World J Urol 2021;39(9):3239–49. DOI: 10.1007/s00345-021-03662-0
17. Нюшко К.М., Перепухов В.П., Козлова П.С. и др. Сравнение эффективности лапароскопической и открытой радикальной простатэктомии: объединенный анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в 3 федеральных центрах. Онкоурология 2021;17(1):45–53. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53
Nyushko K.M., Perepukhov V.P., Kozlova P.S. et al. Comparing the efficacy of laparoscopic and open radical prostatectomy: analysis of treatment outcomes in patients with prostate cancer treated in three federal centers. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53
18. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Тазовая лимфаденэктомия при радикальной простатэктомии: периоперационные и онкологические результаты. Онкоурология 2022;18(2):76–87. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87
Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. Pelvic lymphadenectomy for radical prostatectomy: perioperative and oncological results. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):76–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87
19. Touijer K.A., Sjoberg D.D., Benfante N. et al. Limited *versus* extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a randomized clinical trial. Eur Urol Oncol 2021;4(4):532–9. DOI: 10.1016/j.euo.2021.03.006
20. Zhang X., Zhang G., Wang J. et al. Different lymph node dissection ranges during radical prostatectomy for patients with prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. World J Surg Oncol 2023;21(1):80. DOI: 10.1186/s12957-023-02932-y
21. Cooperberg M.R., Cowan J.E., Hilton J.F. et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2011;29(2):228–34. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4252
22. Waisman Malaret A.J., Chang P., Zhu K. et al. Evaluating the outcomes of active surveillance in grade group 2 prostate cancer: prospective results from the Canary PASS cohort. J Urol 2022;207(4):805–13. DOI: 10.1097/JU.0000000000002354
23. Mukherjee S., Papadopoulos D., Norris J.M. et al. Comparison of outcomes of active surveillance in intermediate-risk *versus* low-risk localised prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2023;12(7):2732. DOI: 10.3390/jcm12072732
24. Wang J., Hu K., Wang Y. et al. Robot-assisted *versus* open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Robot Surg 2023;17(6):2617–31. DOI: 10.1007/s11701-023-01714-8
25. Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Тер-Ованесов М.Д. и др. Сравнительный анализ 10-летних онкологических результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилонной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Онкоурология 2023;19(1):61–70. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70
Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Ter-Ovanesov M.D. et al. Comparative analysis of 10-year oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):61–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70
26. Bejrananda T., Pliensiri P. Prediction of biochemical recurrence after laparoscopic radical prostatectomy. BMC Urol 2023;23(1):183. DOI: 10.1186/s12894-023-01350-2
27. Hoeh B., Preisser F., Zattoni F. et al. Risk of biochemical recurrence and metastasis in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy after a 10-year disease-free interval. Eur Urol Oncol 2024:S2588-9311(24)00194-9. DOI: 10.1016/j.euo.2024.08.008
28. Kotb A.F., Elabbady A.A. Prognostic factors for the development of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Prostate Cancer 2011;2011:485189. DOI: 10.1155/2011/485189
29. Cui F., Qiu Y., Xu W. et al. Pretreatment prostate-specific antigen density as a predictor of biochemical recurrence in patients with prostate cancer: a meta-analysis. BMC Cancer 2024;24(1):305. DOI: 10.1186/s12885-024-12029-8
30. Nguyen D.D., Haeuser L., Paciotti M. et al. Systematic review of time to definitive treatment for intermediate risk and high risk prostate cancer: are delays associated with worse outcomes? J Urol 2021;205(5):1263–74. DOI: 10.1097/JU.0000000000001601

Вклад авторов
С.Б. Петров: разработка концепции и дизайна исследования (20 %);
А.В. Арнаутов: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи (20 %);
К.А. Никулина: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи (20 %);
В.Д. Яковлев: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи (20 %);
С.А. Рева: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи (20 %).
Authors' contributions
S.B. Petrov: developing the research concept and design (20 %);
A.V. Arnautov: collection and processing of material, statistical processing, article writing (20 %);
K.A. Nikulina: collection and processing of material, statistical processing, article writing (20 %);
V.D. Yakovlev: developing the research concept and design, article writing (20 %);
S.A. Reva: developing the research concept and design, article writing (20 %).

ORCID авторов / ORCID of authors
С.Б. Петров / S.B. Petrov: https://orcid.org/0000-0003-3460-3427
А.В. Арнаутов / A.V. Arnautov: https://orcid.org/0000-0003-3550-0067
К.А. Никулина / K.A. Nikulina: https://orcid.org/0009-0003-9123-2113
В.Д. Яковлев / V.D. Yakovlev: https://orcid.org/0000-0003-0013-4693
С.А. Рева / S.A. Reva: https://orcid.org/0000-0001-5183-5153

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the local ethics committee of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 07.07.2025. **Принята к публикации:** 26.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 07.07.2025. **Accepted for publication:** 26.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-82-90

CC BY 4.0

Результаты применения таргетных методов при повторной биопсии предстательной железы у пациентов с отрицательным результатом первичной системной биопсии

М.С. Жилов, А.Г. Юсуфов, Р.И. Гуспанов, С.В. Котов

[1]Кафедра урологии и андрологии им. акад. Н.А. Лопаткина Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;
[2]ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3

Контакты: Максим Сергеевич Жилов *zhilovms@gmail.com*

Введение. Биопсия является стандартом диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Частота ложноотрицательного результата при 12-точечной биопсии составляет порядка 30 %. Для улучшения качества выявления клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) (ISUP ≥2 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии)) при повторной биопсии возможно использование таргетных методов диагностики, таких как гистосканирование (ГС), когнитивная fusion-биопсия, аппаратная fusion-биопсия.

Цель исследования – сравнить таргетные методы биопсии предстательной железы: ГС, когнитивную fusion-биопсию и аппаратную fusion-биопсию для диагностики кзРПЖ при повторной биопсии у пациентов с отрицательным результатом первичной биопсии.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование. Были включены 320 мужчин с подозрением на РПЖ после первичной биопсии с отрицательным результатом. Медиана возраста составила 68 лет, уровень простатического специфического антигена – 9,1 нг/мл, объем предстательной железы – 57 $см^3$, уровень плотности простатического специфического антигена – 0,15 нг/мл/$см^2$. Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от метода выполнения повторной биопсии: 1-я – ГС, 2-я – когнитивная fusion-биопсия, 3-я – аппаратная fusion-биопсия; группы были сопоставимы между собой.

Результаты. При повторной биопсии при ГС, когнитивной fusion-биопсии и аппаратной fusion-биопсии РПЖ диагностирован в 25,4; 45,5 и 44,2 %, а кзРПЖ – в 4,5; 22,2 и 18,2 % случаев соответственно. Во всех группах РПЖ и кзРПЖ чаще всего диагностирован при поражении как таргетных, так и стандартных биоптатов. Использование таргетных вколов в группе ГС не дало преимущества в диагностике. В группе аппаратной fusion-биопсии при отсутствии рака в стандартных вколах в прицельных биоптатах чаще диагностирован кзРПЖ, по сравнению с когнитивной fusion-техникой (11,8 % против 7,5 %). При обеих техниках fusion-биопсии в таргетных биоптатах диагностированы более злокачественные формы РПЖ, по сравнению со стандартными вколами, однако благодаря стандартным вколам не было пропущено 23,5 % РПЖ, из них 3,75 % кзРПЖ. Использование трансректальной когнитивной fusion-техники показало сопоставимый результат с промежностной аппаратной fusion-биопсией для диагностики рака транзиторной зоны.

Заключение. Техника ГС не показала преимуществ в диагностике РПЖ при повторной биопсии. Использование когнитивной fusion и аппаратной fusion-техники позволяет сопоставимо улучшить диагностику как РПЖ, так и кзРПЖ при повторной биопсии. По нашим данным, рекомендуется выполнение прицельных вколов совместно со стандартными. Использование когнитивной fusion-биопсии показало сопоставимый результат с аппаратной fusion-биопсией в диагностике рака транзиторной зоны предстательной железы.

Ключевые слова: клинически значимый рак предстательной железы, повторная биопсия предстательной железы, гистосканирование, аппаратная fusion-биопсия, когнитивная fusion-биопсия

Для цитирования: Жилов М.С., Юсуфов А.Г., Гуспанов Р.И., Котов С.В. Результаты применения таргетных методов при повторной биопсии предстательной железы у пациентов с отрицательным результатом первичной системной биопсии. Онкоурология 2025;21(3):82–90.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-82-90

Results of using targeted methods in repeat prostate biopsy in patients with negative results of primary systemic biopsy

M.S. Zhilov, A.G. Yusufov, R.I. Guspanov, S.V. Kotov

[1]Department of Urology and Andrology named after. acad. N.A. Lopatkin of Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;
[2]Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; Build. 3, 8 Sosenskiy Stan, Moscow 108814, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Zhilov *zhilovms@gmail.com*

Background. Biopsy is the standard for prostate cancer (PCa) diagnostics. The false negative rate of 12-core biopsy is about 30 %. To improve the quality of detection of clinically significant PCa (csPCa) (ISUP (International Society of Urological Pathology) score 2 or more) during repeat biopsy, it is possible to use targeted diagnostic methods, such as HistoScanning (HS), cognitive fusion biopsy, hardware fusion biopsy.
Aim. To compare targeted prostate biopsy methods: HS, cognitive fusion, hardware fusion biopsy for the diagnosis of csPCa during repeat biopsy in patients with negative primary biopsy result.
Materials and methods. A prospective comparative study was conducted. The study included 320 men with suspected PCa after negative primary biopsy. Median age was 68 years, PSA level was 9.1 ng/mL, prostate volume was 57 cm^2, PSA density was 0.15 ng/ml/cm^2. Patients were divided into three groups depending on repeat biopsy method: group 1 – HS, group 2 – cognitive fusion biopsy, group 3 – hardware fusion biopsy; the groups were comparable with each other.
Results. PCa was diagnosed after repeat biopsy using HS, cognitive fusion, hardware fusion biopsy in 25.4, 45.5, 44.2 % of cases, respectively; csPCa was diagnosed in 4.5, 22.2, 18.2 % of cases, respectively. In all groups, PCa and csPCa were most often diagnosed with lesions in both target and standard biopsies. The use of targeting in the HS group did not provide an advantage in diagnostics. In the hardware fusion biopsy group, in the absence of cancer in standard cores, csPCa was diagnosed more often in targeted biopsies, compared with the cognitive fusion technique (11.8 % *versus* 7.5 %). With both fusion biopsy techniques, more malignant forms of PCa were diagnosed in targeted biopsies, compared with standard cores, however, due to standard cores, 23.5 % of PCa cases were not missed, of which 3.75 % were csPCa. The use of transrectal cognitive fusion technique showed a comparable result with perineal hardware fusion biopsy for diagnosing transition zone cancer.
Conclusion. The HS technique did not show advantages in diagnosing PCa during repeat biopsy. The use of cognitive fusion and hardware fusion techniques allows to improve diagnostics of both PCa and csPCa during repeat biopsy. According to our data, it is recommended to use targeted cores in addition to the standard ones. The use of cognitive fusion biopsy showed comparable results with hardware fusion in diagnostics of transition zone prostate cancer.

Keywords: clinically significant prostate cancer, repeat prostate biopsy, HistoScanning, hardware fusion biopsy, cognitive fusion biopsy

For citation: Zhilov M.S., Yusufov A.G., Guspanov R.I., Kotov S.V. Results of using targeted methods in repeat prostate biopsy in patients with negative results of primary systemic biopsy. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):82–90. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-82-90

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин во всем мире [1]. В России РПЖ занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского пола, опередив опухоли трахеи, бронхов и легких в 2023 г. [2]. За последние 10 лет распространенность заболевания увеличилась более чем в 2 раза с 103,8 на 100 тыс. населения в 2013 г. до 213,8 на 100 тыс. населения в 2023 г. [3].

Стандартом диагностики РПЖ является выполнение мультифокальной биопсии под трансректальным ультразвуковым контролем (ТРУЗИ), однако повторная биопсия данной техникой показывает эффективность от 12 до 20 %, при этом выявление клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) составляет всего 5 % [4, 5]. Основные причины «пропуска» рака при первичной диагностике – локализация очага в передних зонах предстательной железы, недоступных для стандартной биопсии, появление нового очага после первичного гистологического исследования. Так, в работе M. Häggman и соавт. в 54 % случаев РПЖ диагностирован именно в передних отделах железы [6].

На сегодняшний день есть методы дополнительной визуализации предстательной железы, с помощью которых возможно улучшение диагностики рака при повторной биопсии, такие как гистосканирование (ГС),

микроультразвук, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) с внутривенным контрастированием. Однако эффективность этих методов разнится. Использование ГС позволило выполнять таргетную биопсию у пациентов без мпМРТ. Эффективность ГС при повторной биопсии в исследованиях разнится от 6 до 20 % [7–9]. Согласно Российским клиническим рекомендациям, необходимо выполнение мпМРТ перед повторной биопсией, что позволяет определить подозрительный очаг и провести fusion-биопсию. По данным литературы, использование fusion-техники улучает результаты диагностики кзРПЖ при повторной биопсии до 40 % [6, 10, 11]. В настоящее время возможно выполнение 3 способов прицельной биопсии с использованием мпМРТ: аппаратной fusion-биопсии, когнитивной fusion-биопсии и fusion-биопсии in bore. В последних работах говорится о равнозначной эффективности всех методов диагностики кзРПЖ при повторной биопсии [12, 13].

Цель исследования – оценить результаты ГС, аппаратной fusion-техники и когнитивной fusion-техники при повторной биопсии предстательной железы для диагностики кзРПЖ.

Материалы и методы

В рандомизированное проспективное контролируемое исследование, проведенное с 2018 по 2025 г., были включены мужчины с отрицательным результатом стандартной биопсии в анамнезе, у которых есть подозрение на РПЖ. Критерии включения: сохраняющийся высокий уровень простатического специфического антигена (ПСА) или ежегодный прирост уровня ПСА более 0,75 нг/мл, изменения по данным пальцевого ректального исследования, а также изменения по данным мпМРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, классифицируемые по шкале PI-RADS v.2.1 как 3 и выше. Критерии невключения: диагностированный при первичной биопсии РПЖ, выполнение предыдущей прицельной биопсии, инфекция мочевыводящих путей, противопоказание к мпМРТ. Все пациенты были проинформированы о ходе процедуры и дали письменное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнялась 1,5 Тл мпМРТ в соответствии со стандартами системы PI-RADS v.2.1. Последовательно проводилось сканирование в режимах: T1, T2, диффузионно-взвешенного изображения и измеряемого коэффициента диффузии.

Техника биопсии с использованием гистосканирования

Первым этапом проводится сканирование предстательной железы для создания трехмерного изображения. Для точного сбора данных визуализации ультразвуковой датчик подключается к катушке на магните, которая вращает датчик ТРУЗИ на 180°. После сканирования хирург проводит коррекцию контура предстательной железы, после чего программа анализирует и определяет зоны, подозрительные в отношении РПЖ, выделяя их красным цветом. Хирург отмечает на карте области для выполнения прицельных (Т) биоптатов (в среднем 1 биоптат на 1 см^3 очага). Вторым этапом выполняется стандартная 12-точечная биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ.

Техника аппаратной fusion-биопсии

Аппаратная fusion-биопсия выполняется трансперинеальным доступом под спинномозговой анестезией с использованием ультразвукового аппарата Flex Focus 800 BK Medical (BK Medical, Дания) и биплановой микроконвексного датчика с помощью программного обеспечения MIM Symphony. Госпитализация проводилась в рамках программы стационара короткого пребывания.

Данные мпМРТ пациента перед биопсией загружаются в компьютер с необходимым программным обеспечением. На дооперационном этапе определяются локализация и размер подозрительного очага, что сокращает продолжительность самой биопсии. На операционном столе пациента укладывают в литотомическое положение. Осуществляют промежностный доступ с помощью координационной решетки либо техникой свободной руки без решетки в зависимости от объема железы и локализации очага. Проводится слияние изображений мпМРТ и ТРУЗИ в реальном времени, заранее заданный очаг выводится на сагитальном срезе (рис. 1). Последовательно проводится биопсия с подозрительного очага (в среднем от 2 до 4 вколов) в зависимости от объема очага, далее – забор стандартных биоптатов из периферической зоны (от 12 до 16 вколов). После окончания процедуры накладывают асептическую повязку на область промежности. Пациента переводят в палату пробуждения. Через 5–6 ч пациента в удовлетворительном состоянии выписывают из стационара.

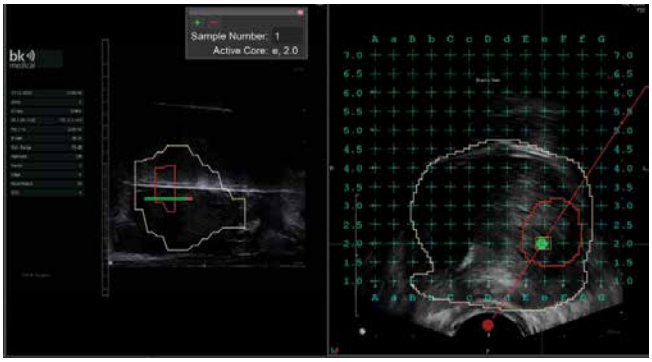


Рис. 1. *Техника таргетного вкола при аппаратной fusion-биопсии*
Fig. 1. *Technique of core targeting in hardware fusion biopsy*

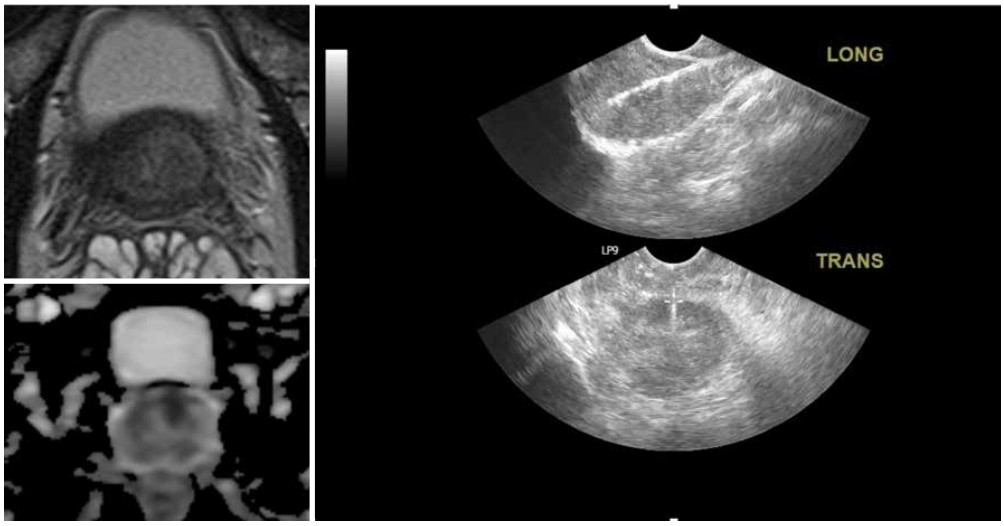


Рис. 2. *Техника таргетного вкола при когнитивной fusion-биопсии*
Fig. 2. *Technique of core targeting in cognitive fusion biopsy*

Техника когнитивной fusion-биопсии

Когнитивная fusion-биопсия выполняется трансректальным доступом под местной анестезией с использованием ультразвукового аппарата GE Logiq P9. Госпитализация также проводилась в рамках программы стационара короткого пребывания.

Перед проведением биопсии хирург внимательно читает снимки мпМРТ в режимах Т2, диффузионно-взвешенного изображения и измеряемого коэффициента диффузии в 3 проекциях для лучшего понимания локализации очага.

На операционном столе пациента укладывают в литотомическое положение. Первым этапом проводят перипростатическую блокаду раствором лидокаина. В целях уменьшения количества вколов при наличии очага по ходу стандартных точек дополнительные биоптаты не забирают, вколы из подозрительных очагов маркируют отдельно для исследования. При локализации очага в передней зоне предстательной железы выполняют до 2 дополнительных вколов.

На рис. 2 представлен пример забора прицельного вкола из очага PI-RADS 4 слева в передних отделах предстательной железы.

Патоморфологическое исследование

Каждый биоптат маркировали в отдельную пробирку. Врач-патологоанатом оценивал длину биоптата, процент поражения столбика ткани и дифференцировку аденокарциномы по шкале Глисона. Сумма баллов по шкале Глисона 3 + 4 и выше определяла кзРПЖ.

Результаты

В исследование были включены 320 мужчин. Медиана возраста составила 68 лет, уровень ПСА – 9,1 нг/мл, объем предстательной железы – 57 см^3, уровень плотности ПСА – 0,15 нг/мл/см^2. Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от метода выполнения повторной биопсии: 1-я – ГС, 2-я – когнитивная fusion-биопсия, 3-я – аппаратная fusion-биопсия; группы были сопоставимы между собой. Чаще всего пациентам выполнялась вторая биопсия, однако в группе аппаратной fusion-биопсии было больше мужчин с 5 и более биопсиями в анамнезе (табл. 1).

В табл. 2 указано гистологическое заключение по данным биопсии пациентов всех групп. В группах когнитивной и аппаратной fusion-биопсии РПЖ диагностирован в 45,5 и 44,2 % случаев соответственно (p >0,05). Частота кзРПЖ оказалась выше в группе когнитивной fusion-биопсии – 22,2 % против 18,2 % в группе аппаратной fusion-биопсии, однако данные были статистически сопоставимы (p >0,05). При использовании ГС частота диагностики РПЖ была почти в 2 раза ниже (25,4 %), а кзРПЖ – в 4 раза ниже (4,5 %) (рис. 3).

При анализе таргетных (Т) и стандартных (S) биоптатов (табл. 3) в группах fusion-техники превалировала диагностика как РПЖ, так и кзРПЖ в случаях, когда поражены и таргетные, и стандартные биоптаты (Т+ S+). Так, для когнитивной fusion-биопсии данный показатель составил 58,75 и 37,5 %, а для аппаратной – 50,0 и 26,5 % соответственно. Также при анализе этих групп было получено, что в таргетных биоптатах верифицированы более агрессивные формы рака по сравнению со стандартными: в группе когнитивной fusion-биопсии – в 12,5 % случаев, в группе аппаратной – в 14,7 %. Точность прицельных вколов при отсутствии рака в стандартном биоптате (Т+ S0) в группе когнитивной fusion-биопсии позволила улучшить диагностику РПЖ на 22,5 %, а кзРПЖ – на 7,5 %. Немного выше этот показатель оказался в группе аппаратной

Таблица 1. *Характеристика пациентов до проведения повторной биопсии*

Table 1. *Characteristics of the patients prior to repeat biopsy*

Параметр Parameter	**Когнитивная fusion-биопсия (*n* = 176)** Cognitive fusion biopsy (*n* = 176)	**Аппаратная fusion-биопсия (*n* = 77)** Hardware fusion biopsy (*n* = 77)	**Гистосканирование (*n* = 67)** HistoScanning (*n* = 67)	***p***
Возраст, Me [IQR], лет Age, Me [IQR], years	69,00 [64,75; 73,00]	67,00 [63,00; 72,00]	68,00 [62,50; 71,50]	0,115
Уровень ПСА, Me [IQR], нг/мл PSA level, Me [IQR], ng/mL	9,54 [6,79; 14,75]	9,17 [6,12; 11,56]	8,52 [6,20; 11,63]	0,189
Плотность ПСА, Me [IQR], нг/мл/см^2 PSA density, Me [IQR], ng/mL/cm^2	0,16 [0,10; 0,28]	0,14 [0,09; 0,23]	0,15 [0,09; 0,22]	0,136
Объем предстательной железы, Me [IQR], см^3 Prostate volume, Me [IQR], cm^3	52,95 [38,38; 80,00]	61,00 [42,72; 86,00]	56,85 [42,70; 82,34]	0,241
Биопсия по счету, *n* (%): Biopsy number, *n* (%): 2 3 4 5 и более 5 and more	 142 (80,7) 27 (15,3) 5 (2,8) 2 (1,1)	 42 (54,6) 20 (26,0) 7 (9,0) 8 (10,4)	 48 (71,6) 13 (19,4) 6 (9,0) 0	<0,05

Примечание. *Me – медиана; IQR – межквартильный размах; ПСА – простатический специфический антиген.*
Note. *Me – median; IQR – interquartile range; PSA – prostate specific antigen.*

Таблица 2. *Гистологический результат повторных биопсий, n (%)*

Table 2. *Histological type of repeat biopsies, n (%)*

Параметр Parameter	**Когнитивная fusion-биопсия** Cognitive fusion biopsy	**Аппаратная fusion-биопсия** Hardware fusion biopsy	**Гистосканирование** HistoScanning
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы Bemign prostatic hyperplasia	78 (44,3)	38 (49,3)	31 (46,2)
Простатическая интраэпителиальная неоплазия Prostatic intraepithelial neoplasia	15 (8,5)	4 (5,2)	17 (25,4)
Атипическая мелкоацинарная пролиферация (ASAP) Atypical small acinar proliferation (ASAP)	3 (1,7)	1 (1,3)	2 (3,0)
Рак предстательной железы: Prostate cancer: ISUP 1 ISUP 2 ISUP 3 ISUP 4 ISUP 5	80 (45,5) 41 (23,3) 18 (10,3) 10 (5,7) 8 (4,5) 3 (1,7)	34 (44,2) 20 (26) 9 (11,7) 3 (3,9) 2 (2,6) 0	17 (25,4) 14 (20,9) 1 (1,5) 0 1 (1,5) 1 (1,5)

Примечание. *ISUP – Международное общество урологической патологии.*
Note. *ISUP – International Society of Urological Pathology.*

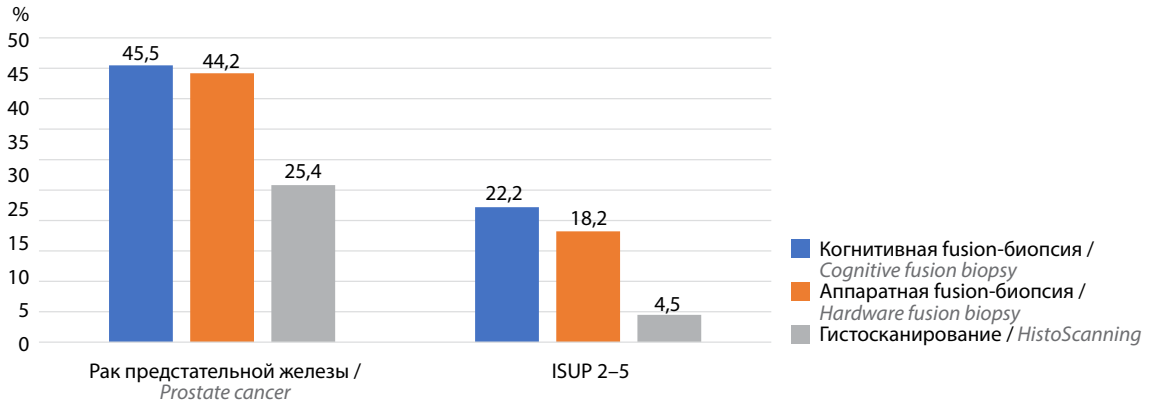


Рис. 3. *Диагностика рака предстательной железы и клинически значимого рака предстательной железы. ISUP – Международное общество урологической патологии*
Fig. 3. *Diagnosis of prostate cancer and clinically significant prostate cancer. ISUP – International Society of Urological Pathology*

fusion-биопсии – 26,5 % для РПЖ и 11,8 % для кзРПЖ. Однако остаются пациенты с пропущенным злокачественным новообразованием в таргетном биоптате, при этом обнаруженном в стандартном биоптате (T0 S+). Данный показатель в группе когнитивной fusion-биопсии составил для РПЖ 18,75 %, для кзРПЖ – 3,75 %; в группе аппаратной fusion-биопсии – 23,5 и 2,9 % соответственно.

Следующей задачей исследования было сравнить точность диагностики РПЖ и кзРПЖ при повторной биопсии предстательной железы в группах когнитивной и аппаратной fusion-биопсии при очагах транзиторной зоны. Обе группы были статистически сопоставимы по размеру очага по данным магнитно-резонансной томографии, по оценке по шкале PI-RADS и по локализации очага (табл. 4). Обе техники показали равноценную эффективность для диагностики рака передних отделов предстательной железы (табл. 5). Так, РПЖ и кзРПЖ при очаге в транзиторной зоне при повторной биопсии предстательной железы диагностирован до 34,3 и 13,1 % случаев соответственно.

Таблица 3. *Распределение диагностики рака предстательной железы (РПЖ) и клинически значимого РПЖ по таргетным (T) и стандартным (S) биоптатам, n (%)*
Table 3. *Distribution of prostate cancer (PCa) and clinically significant PCa diagnoses in targeted (T) and standard (S) cores, n (%)*

Биопсия Biopsy	**Параметр** Parameter	**T+ S0**	**T0 S+**	**T+ S+**
Когнитивная fusion Cognitive fusion	Всего РПЖ Total PCa	18 (22,5)	15 (18,75)	47 (58,75)
	ISUP 1	12 (15)	12 (15)	17 (21,75)
	ISUP 2 и более ISUP 2 and more	6 (7,5)	3 (3,75)	30 (37,5)
Аппаратная fusion Hardware fusion	Всего РПЖ Total PCa	9 (26,5)	8 (23,5)	17 (50)
	ISUP 1	5 (14,7)	7 (20,2)	8 (23,5)
	ISUP 2 и более ISUP 2 and more	4 (11,8)	1 (2,9)	9 (26,5)
Гистосканирование HistoScanning	Всего РПЖ Total PCa	0	9 (53)	8 (47)
	ISUP 1	0	9 (53)	5 (29,4)
	ISUP 2 и более ISUP 2 and more	0	0	3 (17,6)

Примечание. *ISUP – Международное общество урологической патологии.*
Note. *ISUP – International Society of Urological Pathology.*

Таблица 4. *Данные магнитно-резонансной томографии в группах fusion-биопсий*

Table 4. *Magnetic resonance imaging data in fusion biopsy groups*

Параметр Parameter	Аппаратная fusion-биопсия Hardware fusion biopsy	Когнитивная fusion-биопсия Cognitive fusion biopsy	*p*
Размер очага, Me [IQR], мм Lesion size, Me [IQR], mm	15,00 [9,00; 20,00]	13,00 [10,00; 18,00]	0,542
PI-RADS, *n* (%): 3 4 5	 24 (31,2) 33 (42,8) 20 (26,0)	 63 (35,8) 66 (37,5) 47 (26,7)	0,692
Очаг, *n* (%): Lesion, *n* (%): транзиторная зона transition zone периферическая зона peripheral zone	 47 (61,0) 30 (39,0)	 99 (56,2) 77 (43,8)	0,478

Примечание. *Me – медиана; IQR – межквартильный размах.*
Note. *Me – median; IQR – interquartile range.*

Таблица 5. *Результаты диагностики рака предстательной железы (РПЖ) и клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) в группах fusion-биопсий в зависимости от локализации очага по данным магнитно-резонансной томографии*

Table 5. *Results of prostate cancer (PCa) and clinically significant PCa (csPCa) diagnostics in fusion biopsy groups depending on lesion location per magnetic resonance imaging data*

Параметр Parameter		Аппаратная fusion-биопсия Hardware fusion biopsy	Когнитивная fusion-биопсия Cognitive fusion biopsy
Очаг транзиторной зоны Transition zone lesion	РПЖ PCa	16 (34,1)	34 (34,3)
	кзРПЖ csPCa	6 (12,8)	13 (13,1)
Очаг периферической зоны Peripheral zone lesion	РПЖ PCa	18 (60)	46 (59,7)
	кзРПЖ csPCa	6 (20)	26 (33,8)

Обсуждение

В работе M. Häggman и соавт. оценивалась fusion-техника биопсии предстательной железы с помощью бипараметрической магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее проведенной 12-точечной биопсией. У мужчин с отрицательным результатом предыдущей гистологии кзРПЖ был выявлен в 41 % случаев. У мужчин с ранее выявленным РПЖ низкого риска повышение стадии диагностировано в 34 % случаев [6]. В крупном мультицентровом исследовании FUTURE сравнивались 3 варианта выполнения повторной биопсии предстательной железы: аппаратная fusion, когнитивная fusion и fusion-биопсия in bore. Частота диагностики РПЖ составила 49,4; 43,6 и 54,5 % ($p = 0,4$), частота выявления кзРПЖ – 34,2; 33,3 и 32,5 % ($p > 0,9$) соответственно. Авторы не выявили значимой разницы в диагностике РПЖ и для выбора метода рекомендуют оценивать такие факторы, как опыт клиники, доступность оборудования и стоимость [12]. В другой проспективной мультицентровой работе P. Puech и соавт. пациентам как с первичной, так и с повторной биопсией выполнялось 12 стандартных вколов и дополнительно по 2 прицельных вкола аппаратной fusion и когнитивной fusion-техникой. Таргетные биоптаты дополнительно выявили 17 % случаев РПЖ и повысили стадию по шкале Глисона у 24 % пациентов. Процент пораженных аденокарциномой прицельных вколов составил 47 % для когни-

тивной техники и 53 % для аппаратной, что статистически не различалось ($p = 0,19$) [14]. В исследовании S. Kaufmann и соавт. 156 мужчинам с раннее отрицательным результатом биопсии предстательной железы выполнялась fusion-техника когнитивно, роботически с помощью системы Biobot iSR'obot Mona Lisa и биопсия in bore. В диагностике кзРПЖ статистически значимых различий между группами не выявлено (когнитивно – 23,7 %, in bore – 40 %, робот-ассистированной техникой – 35,6 %; $p = 0,27$), однако для общей диагностики РПЖ когнитивная техника уступила двум другим (когнитивно – 28,9 %, in bore – 51,1 %, робот-ассистированной техникой – 52,4 %; $p = 0,27$) [15].

В нашей работе техника ГС не показала преимуществ в диагностике как РПЖ, так и кзРПЖ при повторной биопсии. Результаты техники когнитивной и аппаратной fusion-биопсии оказались сопоставимы. Частота диагностики РПЖ составила 45,5 и 44,2 % соответственно ($p >0,05$). Частота обнаружения кзРПЖ оказалась выше при когнитивной технике – 22,2 % против 18,2 % при аппаратной, однако статистически значимых различий не выявлено ($p >0,05$). При анализе вколов было отмечено, что при РПЖ и кзРПЖ чаще всего поражаются как таргетные, так и стандартные биоптаты – до 58,75 % случаев. Однако в случае, когда в стандартных вколах не был диагностирован кзРПЖ, при аппаратной fusion-технике прицельные вколы оказались точнее по сравнению с когнитивной техникой – 11,8 % против 7,5 %. Данный факт объясняется лучшей навигацией с помощью программного обеспечения для выполнения аппаратной fusion-биопсии. Также стоит отметить, что сохраняется высокий процент диагностики РПЖ в стандартных биоптатах при отсутствии рака в таргетных биоптатах. В группе апаратной fusion-техники данный показатель составил 23,5 %, в группе когнитивной – 18,75 %. Однако частота диагностики кзРПЖ лишь в стандартных биоптатах составила не более 3,75 %.

Учитывая высокий процент пропуска рака передних отделов предстательной железы при первичной биопсии, в нашем исследовании проведен сравнительный анализ диагностики РПЖ транзиторной зоны с использованием когнитивной и аппаратной fusion-биопсии. В целом очаг в передних зонах предстательной железы встречался в 61 % случаев при повторной биопсии. Несмотря на трасректальный доступ при когнитивной fusion-технике, результаты оказались сопоставимы. Частота выявления РПЖ в группе аппаратной и когнитивной fusion-биопсии составила 34 %, а кзРПЖ – 13 %. Данный результат был достигнут благодаря использованию биплановогo трансректального датчика, что улучшает навигацию при выполнении когнитивной биопсии.

Заключение

На сегодняшний день fusion-биопсия является стандартом выполнения повторной биопсии предстательной железы. В нашем исследовании техники выполнения биопсии (когнитивная и аппаратная) оказались сопоставимы. Прицельные вколы были точнее при аппаратной технике для диагностики кзРПЖ. В стандартных вколах сохраняется высокая частота диагностики рака, хотя частота выявления кзРПЖ не превышает 3,75 %. С учетом возможной миграции стадии после радикального оперативного лечения мы рекомендуем выполнять таргетные вколы совместно со стандартными при повторной биопсии. Частота диагностики РПЖ и кзРПЖ оказалась достоверно сопоставима при очагах в передних зонах железы, что говорит об эффективности как промежностного, так и трансректального доступа при выполнении fusion-биопсии с учетом наличия необходимого оборудования и опытного специалиста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Culp M.B.B., Soerjomataram I., Efstathiou J.A. et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 2020;77:38–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.005
2. 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. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (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, 2024. 275 p. (In Russ.).
3. 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.).
4. Nafie S., Wanis M., Khan M. The efficacy of transrectal ultrasound guided biopsy *versus* transperineal template biopsy of the prostate in diagnosing prostate cancer in men with previous negative transrectal ultrasound guided biopsy. Urol J 2017;14(2):3008–12.
5. Scattoni V., Zlotta A., Montironi R. et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature{a figure is presented}. Eur Urol 2007;52:1309–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.08.006
6. Häggman M., Dahlman P., Ahlberg M. et al. Bi-parametric MRI/TRUS fusion targeted repeat biopsy after systematic 10-12 core TRUS-guided biopsy reveals more significant prostate cancer especially in anteriorly located tumors. Acta Radiol Open 2022;11(3):20584601221085520. DOI: 10.1177/20584601221085520
7. Котов С.В., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А. и др. Результаты использования аппарата HistoscanningTM для диагностики рака предстательной железы в сравнении со стандартной мульти-

фокальной биопсией. Вестник урологии 2023;11(4):62–71. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-4-62-71
Kotov S.V., Guspanov R.I., Pulbere S.A. et al. HistoScanningTM *vs*. standard multifocal biopsy for prostate cancer diagnosis: a comparison of diagnostic methods. Vestnik urologii = Urology Herald 2023;11:62–71. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-4-62-71.
8. Hamann M.F., Hamann C., Trettel A. et al. Computer-aided transrectal ultrasound: Does prostate HistoScanning™ improve detection performance of prostate cancer in repeat biopsies? BMC Urol 2015;15:76. DOI: 10.1186/s12894-015-0072-z
9. Alvydas V., Platkevicius G., Marius K. et al. Prostate 3D ultrasound-guided imaging device (HistoScanning) performance detecting clinically significant prostate cancer. JBUON 2020;25:460–3.
10. Borkowetz A., Platzek I., Toma M. et al. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. BJU Int 2015;116:873–9. DOI: 10.1111/bju.13023
11. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. МпМРТ/УЗИ fusion-биопсия в диагностике рака предстательной железы. Наш опыт. Урология 2018;(3):98–104.
Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V. et al. MpMRI/US fusion biopsy in prostate cancer diagnosis. Our experience. Urologiia = Urology 2018;(3):98–104. (In Russ.).
12. Wegelin O., Exterkate L., van der Leest M. et al. The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. Eur Urol 2019;75:582–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.040
13. Hung M., Ross A.E., Li E.V. et al. Prostate cancer detection rate of transperineal prostate biopsy: cognitive *vs* software fusion, a multicenter analysis. Urology 2024;186:91–7. DOI: 10.1016/j.urology.2023.11.039
14. Puech P., Rouvière O., Renard-Penna R. et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance *versus* systematic biopsy – prospective multicenter study. Radiology 2013;268:461–9. DOI: 10.1148/radiol.13121501
15. Kaufmann S., Russo G.I., Bamberg F. et al. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. World J Urol 2018;36:761–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2189-7

Вклад авторов
М.С. Жилов: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
А.Г. Юсуфов, Р.И. Гуспанов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
С.В. Котов: разработка дизайна исследования.
Authors' contributions
M.S. Zhilov: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
A.G. Yusufov, R.I. Guspanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
S.V. Kotov: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.С. Жилов / M.S. Zhilov: https://orcid.org/0000-0001-6322-7868
А.Г. Юсуфов / A.G. Yusufov: https://orcid.org/0000-0001-8202-3844
Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: https://orcid.org/0000-0002-2944-2668
С.В. Котов / S.V. Kotov: https://orcid.org/0000-0003-3764-6131

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Выписка из протокола № 223 от 21.11.2022.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the local ethics committee of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Extract from the protocol No. 223 dated 21.11.2022.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 31.07.2025. **Принята к публикации:** 11.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 31.07.2025. **Accepted for publication:** 11.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-91-98

BY 4.0

Correlation analysis between age, severity, and social determinant with anemia and electrolyte imbalance occurrences in bladder cancer population with chemoradiation treatment plan

G.P. Siregar[1], I.I. Purtantyo[2], S.M. Warli[1], D.D. Kadar[1], F.F. Prapiska[1]

[1]Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara; Medan, Indonesia;
[2]Department of Urology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia; Jakarta, Indonesia

Contacts: Ginanda Putra Siregar *ginandaputrasiregar4@gmail.com*

Introduction. Adverse event such as anemia and electrolyte imbalance are common in chemoradiation for bladder cancer.
Purpose of study. This study would like to identify potential predisposing factors, by conducting association and correlation analyses between age, severity, and social determinant with anemia and electrolyte imbalance in bladder cancer population with chemoradiation treatment plan.
Materials and methods. A prospective cohort study including consecutive bladder cancer patients treated with chemoradiation was conducted in a tertiary referral hospital in Medan between year 2022–2023. Bivariate and multifactorial categorical analyses were done to evaluate the association between age, severity, and social determinant (household income and education) groups with occurrence of anemia, hyponatremia, and hypokalemia in chemoradiation. Correlation analyses were done between age, severity, and social determinant (household income and education) with the level of hemoglobin and electrolytes level the in anemia, hyponatremia, and hypokalemia patients.
Results. About 30 patients included with mean age of 66.8 ± 8.23 years old and 3:2 male-to-female ratio. Bivariate analysis showed statistically significant association between age with anemia and hyponatremia (odds ratio 6.9; 95 % confidence interval 1.9–52.5 and 20.8 95 % confidence interval 1.2–342.7). Multivariate analysis resulted in an adjusted odds ratio of 6 (1.1–31.9) and 7.4 (1.2–45). Correlation analysis of age and hemoglobin level in anemia patient showed significant moderate correlation coefficient (r) of –0.52 (p = 0.018), indicating that the higher the age, the lower hemoglobin level in anemia during chemoradiation, while household income and hemoglobin, sodium, and potassium level showed moderate-strong correlation coefficient (r) of 0.61, 0.52, and 0.69 respectively (p = 0.004, 0,04, and 0.018), indicating that the lower the household income, the lower the hemoglobin, sodium, and potassium level during chemoradiation. Furthermore, Education showed a moderate correlation (r = 0.52) and strong correlation (r = 0.63) with anemia hemoglobin level and hypokalemia potassium level, respectively.
Conclusion. Our study showed that age and social determinants are predisposing factors of anemia and electrolyte imbalance in chemoradiation for bladder cancer and have a linear correlation with the abnormal level of hemoglobin and electrolytes after treatment.

Keywords: age, social determinant, chemoradiation, bladder cancer, anemia, electrolyte imbalance

For citation: Siregar G.P., Purtantyo I.I., Warli S.M. et al. Correlation analysis between age, severity, and social determinant with anemia and electrolyte imbalance occurrences in bladder cancer population with chemoradiation treatment plan. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):91–8.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-91-98

Анализ корреляций между возрастом, тяжестью заболевания, социальными детерминантами здоровья и случаями анемии и нарушения баланса электролитов в популяции пациентов с раком мочевого пузыря, получающих химиолучевую терапию

G.P. Siregar[1], I.I. Purtantyo[2], S.M. Warli[1], D.D. Kadar[1], F.F. Prapiska[1]

[1]Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara; Медан, Индонезия;
[2]Department of Urology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia; Джакарта, Индонезия

Контакты: Ginanda Putra Siregar *ginandaputrasiregar4@gmail.com*

Введение. Анемия и нарушение баланса электролитов – частые нежелательные явления химиолучевой терапии рака мочевого пузыря.

Цель исследования – выявление факторов, которые потенциально предрасполагают к развитию анемии и нарушению баланса электролитов у пациентов с раком мочевого пузыря, получающих химиолучевую терапию, посредством анализа ассоциаций и корреляций с возрастом, тяжестью заболевания и социальными детерминантами здоровья.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование были включены пациенты с раком мочевого пузыря, получавшие химиолучевую терапию в специализированной больнице в Медане (Индонезия) в 2022–2023 гг. Проведены двухмерный и многофакторный категориальные анализы для оценки ассоциаций между возрастом, тяжестью заболевания, социальными детерминантами здоровья (общий семейный доход и образование) и случаями развития анемии, гипонатриемии и гипокалиемии на фоне химиолучевой терапии. Также был проведен корреляционный анализ между возрастом, тяжестью заболевания, социальными детерминантами здоровья (общий семейный доход и образование) и уровнями гемоглобина и электролитов у пациентов с анемией, гипонатриемией и гипокалиемией.

Результаты. В исследование были включены 30 пациентов, средний возраст составил 66,8 ± 8,23 года, соотношение мужчин и женщин – 3:2. Двухмерный анализ показал статистически значимую связь возраста с анемией и гипонатриемией (отношение шансов (ОШ) 6,9; 95 % доверительный интервал 1,9–52,5 и ОШ 20,8; 95 % доверительный интервал 1,2–342,7). Многофакторный анализ показал скорректированное ОШ 6 (1,1–31,9) и 7,4 (1,2–45) соответственно. Корреляционный анализ возраста и уровня гемоглобина показал статистически значимый умеренный коэффициент корреляции (r) –0,52 (p = 0,018), что указывает на то, что чем больше возраст, тем ниже уровень гемоглобина в ходе химиолучевой терапии. Также были показаны умеренно-сильные корреляции общего семейного дохода с уровнями гемоглобина, натрия и калия (коэффициент корреляции r = 0,61, 0,52 и 0,69; p = 0,004, 0,04 и 0,018 соответственно), демонстрирующие, что чем ниже семейный доход, тем ниже уровни гемоглобина, натрия и калия в ходе химиолучевой терапии. Более того, были показаны умеренная (r = 0,52) и сильная (r = 0,63) корреляции уровня образования с уровнем гемоглобина при анемии и уровнем калия при гипокалиемии соответственно.

Заключение. Возраст и социальные детерминанты здоровья являются факторами, предрасполагающими к развитию анемии и нарушению баланса электролитов в ходе химиолучевой терапии рака мочевого пузыря, и линейно коррелируют с патологическими уровнями гемоглобина и электролитов после лечения.

Ключевые слова: возраст, социальная детерминанта здоровья, химиотерапия, рак мочевого пузыря, анемия, нарушение баланса электролитов

Для цитирования: Siregar G.P., Purtantyo I.I., Warli S.M. и др. Анализ корреляций между возрастом, тяжестью заболевания, социальными детерминантами здоровья и случаями анемии и нарушения баланса электролитов в популяции пациентов с раком мочевого пузыря, получающих химиолучевую терапию. Онкоурология 2025;21(3):91–8. (На англ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-91-98

Introduction

Chemoradiation has become an important part of bladder cancer treatment, especially in nonresectable cases or when patient is unwilling to go through radical cystectomy [1]. The treatment is deemed a viable alternative avoiding morbidity and mortality of radical surgery and allows preservation of bladder [1]. The treatment modality would be suitable for elderly and weaker patients with lower performance score, however these specific group is also susceptible to multiple adverse effects from chemoradiation, such as anemia and electrolyte imbalances [1–5].

The natural course of bladder cancer itself showed an increased risk of anemia and electrolyte imbalance. Anemia was reported in about 30–90 % of cancer patients [6], whilst electrolyte imbalance accounts for 25–45 % and 40 % in forms of hyponatremia and hypokalemia [7, 8]. Further chemoradiation treatment may increase the impact on hemoglobin and electrolyte levels through multiple mechanisms, for instance, myelosuppression of most chemotherapy to the hemoglobin levels, hyponatremia and hypokalemia in specific platinum-based chemotherapy routinely used in bladder cancer, B_{12} deficiency after radiotherapy that can cause anemia, vomiting and diarrhea caused by both chemoradiation that can lead to malnutrition/malabsorption causing both anemia and electrolyte imbalances, and other mechanisms currently explored and investigated [9–11]. By understanding these aggravating effects of chemoradiation in bladder cancer to anemia and electrolyte imbalance, it would be beneficial if we could stratify the risk of these adverse effect occurrences by identifying their independent risks factors.

By identifying the predisposing factors of anemia and electrolyte imbalance occurrences during chemoradiation therapy in bladder cancer, physician may closely monitor and evaluate patients with higher risk of disturbances, making early prompt treatment possible, resulting in better prognosis. This study would like to conduct an analysis for association and correlation between age, severity, and social determinant with anemia and electrolyte imbalance,

specifically hyponatremia and hypokalemia in bladder cancer population with chemoradiation treatment plan.

Materials and methods

Study design

A prospective cohort study in bladder cancer patients was conducted in a tertiary referral hospital in Medan, Indonesia between year 2022–2023. Participants meeting the inclusion and exclusion criteria were included through total consecutive sampling. The following inclusion criteria were: (1) adult patient with urothelial carcinoma bladder cancer planned for chemoradiation, (2) patient with normal hemoglobin dan electrolyte level before commencing chemoradiation, (3) patient did not take diuretics for any other comorbid. Exclusion criteria were: (1) patient who were converted to surgical therapy (radical cystectomy), (2) patient who died during treatment before completing the chemoradiation. The radiation procedure encompassed full bladder irradiation to a cumulative dosage of 64–66 Gy in 2 Gy fractions utilizing 3D-CRT or IMRT techniques. The concurrent treatment regimen included weekly cisplatin (40 mg/m^2), the predominant radiosensitizer utilized at our institution. Informed consent was obtained from each of the participants, and study has been approved for ethical clearance by local ethic committee.

Data collection

Baseline and follow-up examinations were conducted in Adam Malik Central Hospital. Diagnosis of bladder cancer was made by histopathological confirmation from transurethral bladder tumor resection done priorly and plan for chemoradiation was made from a careful discussion in internal oncological meeting, with consent from patients' family confirmed beforehand. Baseline hemoglobin and electrolyte levels were taken before the meeting and commencement of chemoradiation therapy.

Predisposing factors were predetermined, including: age, severity, and social determinant. Age was presented as dichotomous data by geriatric and non-geriatric group using cut-off of 65 years old, and continuous data with mean and standard deviation. Severity was defined as cancer stadium, determined by TNM staging through abdominal contrast CT, thorax X-ray, and histopathological data. Stadium was divided into stage I, II, III, and IV according to American college of surgeon (AJCC) Cancer Staging Manual (2017). Social determinant was collected through anamnesis for total household income, categorizing income into below and above Upah minimum regional (UMR; regional minimum wage) in Medan defined as 3,624,117.00 IDR based on data from 2023, and education, categorizing into no education, elementary, junior high, high school, and above high school level. Follow up for hemoglobin and electrolyte levels were done in before every start of chemotherapy cycle and radiation therapy, determining the safety for treatment. Any occurrences of anemia, hyponatremia, and hypokalemia were recorded as positive event of adverse outcome, and the data of abnormal hemoglobin and electrolytes were collected for analysis.

Statistical analysis

Subject characteristics acquired from the data collection were presented in summary table. Statistical analysis was done in two parts. (1) Association between predisposing factors as categorical data with the occurrences of anemia, hyponatremia, and hypokalemia were made. Bivariate analyses were done using Chi-square test and multivariate analysis for variables with bivariate p result <0,1 were continued for multiple regression analysis using backward stepwise approach, omitting possible predetermined confounding, presented in OR and 95 % confidence interval. (2) Linear correlation between the predisposing factors in numerical data with hemoglobin, sodium, and potassium level were made using Pearson correlation test, presented in Pearson correlation coefficient (r). All statistical analyses were made using IBM SPSS Statistics, v.23.

Results

About 30 patients included in the study 60 % were male and 40 % were female. Mean ± SD age were 66.8 ± 8.23 years old, severity of bladder cancer was mostly stage IV (60 %), and most patients had total household income under UMR (83.3 %) with income of 2.000.000,00 (1.000.000,00–8.000.000,00) IDR. Education was mostly at elementary level (40 %) and below elementary level (23.3 %). Sample characteristics is presented in Table 1. Baseline median hemoglobin level was 11.1 (10.20–13.10) g/dL, median sodium level was 138 (136–140) mEq/L, and median potassium level was 4.2 (3.9–4.7) mEq/L. Anemia occurs in 66.7 % of patients during chemoradiation, while hyponatremia and hypokalemia occurs in 50 % and 36.7 % of patients respectively. Follow-up median hemoglobin level in reported anemia were 8.3 (5.9–9.8) g/dL, median sodium level in reported hyponatremia were 127 (118–132) mEq/L, median potassium level in reported hypokalemia were 2.9 (2.7–3.3) mEq/L.

Table 2 show the association between investigated predisposing factors with the occurrences of anemia, hyponatremia, and hypokalemia. Bivariate analysis showed that out of all the grouped variables, only age group were shown to have statistically significant association to anemia and hyponatremia with odds ratio (OR) of 6.9 (1.9–52.5) and 20.8 1.2–342.7) and p of 0.03 and 0.02, respectively. Multivariate analysis resulted in an adjusted OR of 6 (1.1–31.9) and 7.4 (1.2–45) and p of 0.04 and 0.03, respectively. There were no variables that had association with hypokalemia.

Further analysis to evaluate whether the numerical age, severity based on stadium, household income, and education have a linear correlation with hemoglobin, sodium, and potassium value in anemia, hyponatremia, and hypokalemia were done using Pearson correlation test.

Table 1. *Study characteristics*

Таблица 1. *Характеристики пациентов, включенных в исследование*

Characteristics Характеристика	**Value** Значение	
Age, years[1] Возраст, лет[1]	66.8	8.23 (51–79)
Age group, *n* (%): Возрастная группа, *n* (%): non-geriatric нестарческая geriatric старческая	 10 (33.3) 20 (66.7)	
Sex, *n* (%): Пол, *n* (%): male мужской female женский	 18 (60) 12 (40)	
Stadium, *n* (%): Стадия, *n* (%): 3 4	 12 (40) 18 (60)	
Household income[2] (IDR) Общий семейный доход[2] (IDR)	2,000,000.00 (1,000,000.00–8,000,000.00)	
Economic level, *n* (%): Экономический уровень, *n* (%): under UMR ниже РПМ above UMR выше РПМ	 25 (83.3) 5 (16.7)	
Education, *n* (%): Образование, *n* (%): no education без образования elementary начальное junior high среднее high-school старшая школа beyond high school высшее	 7 (23.3) 12 (40) 5 (16.7) 3 (10) 3 (10)	
Baseline laboratory level[2]: Исходный уровень показателя[2]: Hb Na K	 11.1 (10.20–13.10) 138 (136–140) 4.2 (3.9–4.7)	
Anemia on chemoradiation, *n* (%) Анемия в ходе химиолучевой терапии, *n* (%)	20 (66.7)	
Hb level[2] Уровень гемоглобина[2]	8.3 (5.9–9.8)	
Hiponatremia on chemoradiation, *n* (%) Гипонатриемия в ходе химиолучевой терапии, *n* (%)	15 (50)	
Na level[2] Уровень натрия[2]	127 (118–132)	
Hipokalemia on chemoradiation, *n* (%) Гипокалиемия в ходе химиолучевой терапии, *n* (%)	11 (36.7)	
K level[2] Уровень калия[2]	2.9 (2.7–3.3)	

[1]*Age is presented as mean and median.*
[2]*Household income and laboratorium results are presented in median (min–max).*
Note. *Household income are presented in Indonesian rupiah (IDR). UMR – regional minimum wage.*
[1]*Возраст представлен как среднее и медиана.*
[2]*Уровень дохода и лабораторные показатели представлены как медиана (мин–макс).*
Примечание. *Общий семейный доход представлен в индонезийских рупиях (IDR). РПМ – региональный прожиточный минимум.*

Table 2. *Comparison between groups of characteristics (age group, stadium, economic level, and education) with anemia, hyponatremia and hypokalemia during chemoradiation for bladder cancer*

Таблица 2. *Анализ ассоциаций между характеристиками пациентов (возрастная группа, стадия заболевания, экономический уровень и образование) и развитием анемии, гипонатриемии или гипокалиемии в ходе химиолучевой терапии*

Characteristics Характеристика	Anemia Анемия					Hyponatremia Гипонатриемия					Hypokalemia Гипокалиемия				
		non-adjusted без поправки		adjusted с поправкой			non-adjusted без поправки		adjusted с поправкой			non-adjusted без поправки		adjusted с поправкой	
	n (%)	*p*	OR (95 %CI) ОШ (95 % ДИ)	*p*	OR (95 %CI) ОШ (95 % ДИ)	*n* (%)	*p*	OR (95 %CI) ОШ (95 % ДИ)	*p*	OR (95 %CI) ОШ (95 % ДИ)	*n* (%)	*p*	OR (95 %CI) ОШ (95 % ДИ)	*p*	OR (95 %CI) ОШ (95 % ДИ)
Age group: Возрастная группа:															
non-geriatric нестарческая	4 (40)	0.03*	1	0.04*	1	2 (20)	0.02*	1	0.03*	1	2 (20)	0.18	–	N/A НД	–
geriatric старческая	15 (80)		6.9 (1.9–52.5)		6 (1.1–31.9)	13 (65)		20.8 (1.2–342.7)		7.4 (1.2–45.0)	9 (45)		–		–
Stadium: Стадия:															
3	8 (67)	1	–	N/A НД	–	5 (42)	0.45	–	N/A НД	–	4 (67)	0.76	–	N/A НД	–
4	12 (67)		–		–	10 (55)		–		–	7 (39)		–		–
Economic level: Экономический уровень:						1									
under UMR ниже РПМ	16 (64)	0.49	–	N/A НД	–	3 (52)	0.63	–	N/A НД	–	9 (36)	0.87	–	N/A НД	–
above UMR выше РПМ	4 (80)		–		–	2 (40)		–		–	2 (40)		–		–
Education: Образование:															
no education без образования	5/7 (71)	0.53	–	N/A НД	–	4 (57)	0.45	–	N/A НД	–	4 (57)	0.12	–		–
elementary начальное	8 (67)		–		–	6 (50)		–		–	5 (42)		–		–
junior high среднее	2 (40)		–		–	3 (60)		–		–	0 (0)		–		–
high-school старшая школа	2 (67)		–		–	0 (0)		–		–	0 (0)		–		–
beyond high school высшее	3 (100)		–		–	2 (67)		–		–	2 (67)		–		–

**Bivariate analysis was done using χ^2 test and multivariate analysis was done using logistic regression to ommit confounding (age group, stadium, economic level, and education). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.*

***Note.** OR – odds ratio; CI – confidence interval; UMR – regional minimum wage; N/A – not available.*

**Двухмерный анализ проводился с использованием χ^2-критерия, многомерный анализ – с использованием логистической регрессии для исключения сопутствующих факторов (возрастная группа, стадия заболевания, экономический уровень и образование). Уровень статистической значимости $p < 0,05$.*

***Примечание.** ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; РПМ – региональный прожиточный минимум; НД – данные не доступны.*

Table 3. *Bivariate correlation analysis between age, severity, household income, and education with hemoglobin, sodium, and potassium level in anemia, hyponatremia, and hypokalemia during chemoradiation for bladder cancer*

Таблица 3. *Двухмерный анализ корреляций между возрастом, тяжестью заболевания, общим семейным доходом, образованием и уровнями гемоглобина, натрия и калия при анемии, гипонатриемии и гипокалиемии в ходе химиолучевой терапии рака мочевого пузыря*

Characteristics Характеристика	Anemia Hb level Уровень гемоглобина при анемии		Hyponatremia Na level Уровень натрия при гипонатриемии		Hypokalemia K level Уровень калия при гипокалиемии	
	p	r-correlation coefficient Коэффициент корреляции r	*p*	r-correlation coefficient Коэффициент корреляции r	*p*	r-correlation coefficient Коэффициент корреляции r
Age Возраст	0.018*	– 0.52	0.11	– .0.27	0.75	0.11
Severity Тяжесть заболевания	0.86	– 0.42	0.93	0.02	0.86	– 0.06
Household income Общий семейный доход	0.004*	0.61	0.04*	0.52	0.018*	0.69
Education Образование	0.017*	0.52	0.15	0.39	0.038*	0.63

**Statistical significance was defined as p <0.05.*
Note. *r coefficient were analyzed using Pearson test.*
**Уровень статистической значимости p <0,05.*
Примечание. *Коэффициент корреляции r рассчитан по методу Пирсона.*

Correlation analysis of age and hemoglobin level showed significant moderate correlation coefficient (r) of –0.52 ($p = 0.018$) indicating that the higher the age, the lower hemoglobin level in anemia during chemoradiation. Correlation analysis of household income and hemoglobin, sodium, and potassium level showed moderate-strong correlation coefficient (r) of 0.61, 0.52, and 0.69 respectively ($p = 0.004$, 0,04, and 0.018), indicating that the lower the household income, the lower the hemoglobin, sodium, and potassium level during chemoradiation. Furthermore, Education showed a moderate correlation (r = 0.52) and strong correlation (r = 0.63) with anemia hemoglobin level and hypokalemia potassium level, respectively. Results of the correlation analysis can be seen in Table 3.

Discussion

Chemoradiation has been a highly accepted treatment modality in bladder cancer, especially in unresectable patients and those who opted out from radical surgery [1]. Albeit its routine utilization, adverse events such as anemia and electrolyte imbalance occurring due to the therapy are likely to occur, sometimes complicating the course of therapy for the physician [1, 6–12]. To our knowledge, our study is the first to analyze the linear correlation between potential predisposing factors as such age, severity, and social determinant with the levels of hemoglobin, sodium, and potassium in anemia and electrolyte imbalance during chemoradiation therapy. We found that age had a linear correlation with hemoglobin level in anemia patients given chemoradiation, where the older the patient the higher the risk lower hemoglobin level of anemia. We also found that social determinants such as household income and education had linear correlation with hemoglobin level in anemia and electrolyte level in electrolyte imbalance patient given chemoradiation.

Similar to previous publications [13–15], we found a robust number of patients (66.7 %) who develop anemia given the four cycle of gemcitabine and cisplatin chemotherapy as well as radiation therapy of 68 Gy. Past literature has demonstrated that platinum-based chemotherapy (carboplatin and cisplatin) is very myelosuppressive, and additional therapy would incur higher severity of anemia after therapy [13, 16–19]. In addition, as previously reported by past literatures anemia is one of a frequent adverse event of radiotherapy, occurring in 16–30 % of the patients, suggested by its myelosuppressive effect [20]. Our study investigated further into predisposing factor analysis by both categorical analysis and correlation analysis for the occurrence of anemia in chemoradiation. We found out that only geriatric group were more at risk to develop anemia when categorized into groups with an adjusted OR of 6 (1.1–31.9). Furthermore, correlation analysis showed that the higher the age of the patient, the more likely that the patient have more severe anemia with lower hemoglobin level due to chemoradiation. Although when categorized into group based on their household income by UMR and education

level no statistical difference were found, correlation analyses showed contrasting result. There were significant moderate-strong correlations between the number of household income and education level with the level of hemoglobin in the anemia patients. Our study showed that the higher the household income and education level, the better the hemoglobin level in these anemia patient post chemoradiation.

Electrolyte imbalance were found in a moderately high number of patients in our study, in a form of hyponatremia (50 %) and hypokalemia (33.7 %). The result is in accordance to literature made by B. Oronsky et al. [10] and Pi et al. [21] literatures indicated that renal wasting and GI losses may contribute in impaired reabsorption of sodium and potassium, resulting in electrolyte imbalances. Furthermore, since vomiting and diarrhea are also common in platinum-based therapy, these might exacerbate the electrolyte imbalance [21]. As reported by A. Ayoola et al. [22]. radiation can lead to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. The excess release of antidiuretic hormone can result in hyponatremia [22]. Our study also showed that geriatric patients were more at risk of hyponatremia with adjusted OR of 7.4 (1.2–45.0). Further correlation analyses showed that there are moderate-strong correlations between the number of household income and education level with the level of electrolytes in the hyponatremia and hypokalemia patients. Our study showed that the higher the household income and education level, the better the electrolyte levels in these patients.

Age is a known independent risk factor for both anemia and electrolyte imbalance. Anemia in older patient is very complex as nutritional deficiency, hormonal changes, increased consumption of erythrocytes, and chronic inflammation may all have exacerbated the decrease in hemoglobin level in anemia [3, 4, 6]. For electrolyte imbalance, older people have impaired thirst perception, decreased glomerular filtration rate, alteration in hormone level, decreased of urinary concentrating ability, and inadequate food and drink intake [5]. These pathophysiological changes may eventually aggravate the myelosuppressive of chemoradiation, leading to higher risk of having electrolyte imbalance. In our study however, although geriatric group are more susceptible for hyponatremia, the number of age did not have linear correlation with the sodium level in hyponatremia.

As suggested by, N. Daniels et al. [23] and S.S. Coughlin et al. [24] social determinants such as income and education may influence the risk of multiple adverse health outcomes in cancer therapy [24]. They suggested that low-income families may not have access to health-care, housing, or transportation and are more likely to postpone medical care and underuse medicine due to prioritizing more on their basic need, as simple as daily meal, resulting in lack of supplementation and bad health seeking behavior. Low-income family are also at risk of having less nutrient in their food and having less exposure to hemoglobin increasing food [24]. Low education would also aggravate the condition, as lack in education would make the patient deprioritize, and worse neglecting, their health [25, 26]. Lack of awareness and health seeking behavior is associated with low level of education, thus may aggravate the impact of chemoradiation on anemia and electrolyte imbalance [23–26].

Our study is limited to a low number of participants. Further good quality controlled prospective study with high number of samples should be done to ensure the quality of the result. Since the condition is very multifactorial, identification of other possible confounding is important to ensure the result would be reliable omitting potential external influences.

Conclusion

Our study showed that age and social determinants are predisposing factors of anemia and electrolyte imbalance in chemoradiation for bladder cancer and have a linear correlation with the abnormal level of hemoglobin and electrolytes after treatment.

REFERENCES

1. Flaig T.W., Spiess P.E., Abern M. et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 2.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(8):866–78. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0041
2. Pi Y., Li Y., Shi Z., Tang Y. Risk factors and causes of hyponatremia in patients after radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective study. Radiat Med Prot 2021;2(1). DOI: 10.1016/j.radmp.2021.01.002
3. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci 2019;1450(1):15–31. DOI: 10.1111/nyas.14092
4. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. Blood 2018 131(5):505–14. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746446
5. Luckey A.E., Parsa C.J. Fluid and electrolytes in the aged. Arch Surg 2003;138(10):1055–60. DOI: 10.1001/archsurg.138.10.1055
6. Kifle E., Hussein M., Alemu J., Tigeneh W. Prevalence of anemia and associated factors among newly diagnosed patients with solid malignancy at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Radiotherapy Center, Addis Ababa, Ethiopia. Adv Hematol 2019:2019:8279789. DOI: 10.1155/2019/8279789.
7. Espinoza-Muñoz S., Flores-Henriquez I., Soto-Munizaga R. Recommendations for the management of hypokalemia in patients with cancer. Medwave 2023;20(5). DOI: 10.5867/medwave.2023.05.2669
8. Kitchlu A., Rosner M.H. Hyponatremia in patients with cancer. Curr Opin Nephrol Hypertens 2019;28(5):433–40. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000525
9. Kuruppath J., Patel P. Hypomagnesemia and hypokalemia: considerations for cancer care. Clin J Oncol Nurs 2022;26(3):313–7. DOI: 10.1188/22.CJON.313-317

10. Oronsky B., Caroen S., Oronsky A. et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. Cancer Chemother Pharmacol 2017;80(5):895–907. DOI: 10.1007/s00280-017-3392-8
11. Khan F.A., Shukla A.N., Joshi S.C. Anaemia and cancer treatment: a conceptual change. Singapore Med J 2008;49(10):759–64.
12. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A., Filosto S. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000;26(4):303–11. DOI: 10.1053/ctrv.2000.0181
13. Volovat S.R., Ciuleanu T.E., Koralewski P. et al. A multicenter, single-arm, basket design, phase II study of NC-6004 plus gemcitabine in patients with advanced unresectable lung, biliary tract, or bladder cancer. Oncotarget 2020;11(33):3105–17. DOI: 10.18632/oncotarget.27684
14. Rose T.L., Harrison M.R., Deal A.M. et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Clin Oncol 2021;39(28):3140–8. DOI: 10.1200/JCO.21.01003
15. Kobayashi K., Matsumoto H., Misumi T. et al. The efficacy of trimodal chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin as a bladder-preserving strategy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a single-arm phase II study. Jpn J Clin Oncol 2022;52(10):1201–7. DOI: 10.1093/jjco/hyac095
16. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91(19):1616–34. DOI: 10.1093/jnci/91.19.1616
17. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2018;29(7):1497–508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127
18. De Castro J., Ordóñez A., Isla D. et al. Early intervention with epoetin beta prevents severe anaemia in patients with solid tumours receiving platinum-based chemotherapy: results of the NeoPrevent study. Cancer Chemother Pharmacol 2007;59(1):35–42. DOI: 10.1007/s00280-006-0251-4
19. Li Z., Li C., Yang D. et al. Comparing the efficacy and safety of cisplatin and other platinum-based chemotherapies in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2022;22(1):616. DOI: 10.1186/s12885-022-09712-z
20. Zhang S., Yu Y.H., Zhang Y. et al. Radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: the latest research progress and clinical application. Am J Cancer Res 2015;5(2):854–68.
21. Zhang C., Xu C., Gao X., Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. Theranostics 2022;12(5):2115–32. DOI: 10.7150/thno.69424
22. Ayoola A., Sodji Q.H., Chin S. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following high dose rate brachytherapy for prostate cancer: a case report. BMC Urol 2022;22(1):32. DOI: 10.1186/s12894-022-00984-y
23. Daniels N., Kennedy B., Kawachi I. Justice is Good for our Health. In: Is inequality bad for our health? 2000.
24. Coughlin S.S. Social Determinants of health and cancer survivorship. J Environ Health Sci 2021;7(1):11–5.
25. Stubbs V.C., Rajasekaran K., Cannady S.B. et al. Social determinants of health and survivorship in parotid cancer: an analysis of the National Cancer Database. Am J Otolaryngol 2020;41(1):102307. DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.102307
26. Hernandez A., Reyes C.L., Garcia I., Palacios R.L. "I Felt Defeated. I Felt Helpless": social determinants of health influencing the cancer survivorship of a young Latina mother. J Cancer Ther 2022;13(7):440–9. DOI: 10.4236/jct.2022.137039

Authors' contributions
G.P. Siregar: study conceptualization, methodology, manuscript drafting, supervision;
I.I. Purtantyo: data collection, statistical analysis, manuscript editing;
S.M. Warli: study design, data collection, statistical analysis, final approval;
D.D. Kadar: literature review, data interpretation, manuscript review;
F.F. Prapiska: data acquisition, data collection, manuscript formatting.
Вклад авторов
G.P. Siregar: разработка концепции и методологии исследования, написание текста статьи, научное руководство;
I.I. Purtantyo: сбор данных, статистический анализ, редактирование текста статьи;
S.M. Warli: разработка дизайна исследования, сбор данных, статистический анализ, конечное одобрение статьи;
D.D. Kadar: обзор литературы, интерпретация данных, редактирование текста статьи;
F.F. Prapiska: сбор данных, форматирование текста статьи.

ORCID of authors / ORCID авторов
G.P. Siregar: https://orcid.org/0000-0001-8991-9707

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

Funding. This study was self-funded by the authors, with no financial support from external sources.
Финансирование. Данное исследование было проведено на собственные средства авторов без внешних источников финансирования.

Availability of data and materials
The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.
Доступность данных и материалов
Наборы данных, проанализированные в этом исследовании, доступны по запросу от автора, ответственного за переписку.

Article submitted: 03.03.2025. **Accepted for publication:** 03.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.
Статья поступила: 03.03.2025. **Принята к публикации:** 03.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-99-112

CC BY 4.0

Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Одногодичная летальность, детальная локализационная и гистологическая структура, современные возможности диагностики (клинико-популяционное исследование). Часть II

В.М. Мерабишвили, М.В. Беркут, А.К. Носов, А.С. Артемьева, А.С. Мамонтова, С.С. Багненко

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут *berkutv91@gmail.com*

Введение. Оценка состояния онкологической помощи в России требует наличия надежных и достоверных данных. Важный шаг в этом направлении был сделан в 1996 г. с изданием приказа Минздрава России № 420 от 23.12.1996 «О создании Государственного ракового регистра». Несмотря на это, информационные базы данных в аналитических расчетах большинства показателей (за исключением заболеваемости) используются недостаточно активно. Исключением являются данные первого в России популяционного ракового регистра (ПРР), созданного в Санкт-Петербурге в 1993 г., охватывающего в настоящее время весь Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации (СЗФО РФ).

Цель исследования – на основе сформированной обширной базы данных ПРР СЗФО РФ провести сравнительный анализ данных ракового регистра и сведений государственной отчетности по показателю одногодичной летальности больных раком мочевого пузыря (РМП). Дополнительно представить детализированную локализационную и гистологическую структуру пациентов данной группы, а также проанализировать современные диагностические возможности при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря.

Материалы и методы. Исследование основано на выверенной базе данных ПРР СЗФО РФ, содержащей сведения более чем о 31 тыс. пациентов с РМП. В анализе применены стандартные методы онкологической статистики.

Результаты. Установлено снижение показателя одногодичной летальности пациентов с РМП в СЗФО РФ: с 31,3 % в 2000–2004 гг. до 24,5 % в 2020–2022 гг. Отмечена значительная динамика в распределении локализаций опухолей: доля случаев РМП в области мочевого пузыря (треугольника) (С67.0) сократилась с 14 до 7,7 %, тогда как доля опухолей боковой стенки (С67.2) возросла с 4,1 до 22,1 %. Также отмечена динамика в виде снижения числа случаев с неопределенной локализацией (С67.9). В то же время гистологическая структура РМП, определяемая в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, осталась практически неизменной.

Заключение. Выявлена положительная динамика снижения одногодичной летальности пациентов с РМП. Представлены актуальные методы диагностики данного заболевания, что подчеркивает необходимость дальнейшего развития онкологических регистров для повышения эффективности мониторинга и оценки качества онкологической помощи в России.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, одногодичная летальность, локализационная и гистологическая структура, диагностика, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации, раковый регистр

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Беркут М.В., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Одногодичная летальность, детальная локализационная и гистологическая структура, современные возможности диагностики (клинико-популяционное исследование). Часть II. Онкоурология 2025;21(3):99–112.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-99-112

The state of cancer care in Russia: malignant neoplasms of the bladder (C67). One-year mortality, details of location and histological structure, modern diagnostics (clinical and population study) Part II

V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, A.K. Nosov, A.S. Artemyeva, A.S. Mamontova, S.S. Bagnenko

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

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut *berkutv91@gmail.com*

Background. Assessment of oncological care in the Russian Federation requires reliable and accurate data. A significant step in this direction was taken in 1996 with the issuance of Order No. 420 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 23, 1996, "On the Creation of the State Cancer Registry". However, despite this, information databases (DBs) are still underutilized in analytical calculations of most indicators (except for incidence rates). The only exception is the data obtained from the first Population-Based Cancer Registry (PBCR) in Russia established in Saint Petersburg in 1993 which now covers the entire Northwestern Federal District (NWFD) of the Russian Federation.
Aim. Based on the extensive database of the PBCR NWFD of the Russian Federation, this study aims to conduct a comparative analysis of cancer registry data and official state reports on one-year mortality rates in patients with bladder cancer (BC). Additionally, it seeks to present detailed description of BC location and histological structure in this patient group and analyze modern diagnostic capabilities for malignant neoplasms of the bladder.
Materials and methods. The study is based on a verified database of the PBCR NWFD of the Russian Federation, containing data on more than 31,000 BC patients. Standard oncological statistical methods were applied in the analysis.
Results. A decline in the one-year mortality rate among BC patients in the NWFD of the Russian Federation was observed, decreasing from 31.3 % in 2000–2004 to 24.5 % in 2020–2022. Significant changes in tumor locations were noted: the proportion of BC cases (C67.0) in the bladder trigone decreased from 14 to 7.7 %, while the proportion of tumors in the lateral wall (C67.2) increased from 4.1 to 22.1 %. Additionally, there was a rise in cases of unspecified location (C67.9). However, histological structure of BC, classified according to the WHO codes, remained practically unchanged.
Conclusion. A positive trend in the reduction of one-year mortality rates among BC patients has been identified. Modern diagnostic methods for BC have been presented highlighting the need for further development of cancer registries to enhance monitoring and assessment of the quality of oncological care in the Russian Federation.

Keywords: bladder cancer, one-year mortality, location and histological structure, diagnosis, Northwestern Federal District of Russia, cancer Registry

For citation: Merabishvili V.M., Berkut M.V., Nosov A.K. et al. The state of cancer care in Russia: malignant neoplasms of the bladder (C67). One-year mortality, details of location and histological structure, modern diagnostics (clinical and population study). Part II. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):99–112. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-99-112

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей и занимает 10-е место в мире среди всех видов онкологических заболеваний [1]. Ежегодно в России регистрируется более 20 тыс. (20 326 в 2023 г.) первичных случаев РМП [2], в том числе среди мужского населения – 13 441, среди женского – 3885. При этом суммарно на долю РМП среди мужского населения приходится 4,4 %, а среди женского – всего 1,1 %. За последние 10 лет заболеваемость РМП среди мужского населения возросла на 9,79 %, среди женского – на 7,99 %. В 2023 г. в России от РМП умерли 5294 пациента [3]. Более детальная характеристика заболеваемости и смертности от РМП в России представлена в предыдущей публикации [3].

Существенным ограничением для улучшения аналитических показателей РМП является отсутствие эффективных методов профилактики и скрининговых методов, позволяющих контролировать развитие заболевания и выявлять его на более ранних стадиях [4]. Однако, несмотря на относительно высокую заболеваемость РМП, ведущие клинические рекомендации не предлагают ни одного метода обследования для скрининга и профилактики РМП, тогда как основными диагностическими инструментами по-прежнему остаются компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная (МРТ) томография, цитологическое исследование мочи и цистоскопия [3, 5, 6]. К сожалению, все они характеризуются одним существенным недостатком – низкими показатели чувствительности по мере уменьшения размера опухолевого поражения или при наличии

карциномы *in situ* и не могут рассматриваться для проведения популяционного скрининга [7]. Однако в тщательно отобранных группах высокого риска скрининг может быть эффективным. Например, у половины пациентов с нефропатией, вызванной аристолохиевой кислотой, которым выполняли цистоскопию каждые 2 года в течение 10 лет, был диагностирован РМП. Однако после среднего периода наблюдения 94 мес ни один пациент не умер от этого заболевания [8]. В то же время в нашем арсенале отсутствуют доступные инструменты для быстрого и качественного обследования пациентов. В частности, цистоскопия считается «золотым стандартом» диагностики РМП, но с точки зрения скрининга она не подходит для раннего выявления заболевания, поскольку это достаточно инвазивная и болезненная процедура [5].

Альтернативное популяционное обследование с применением тест-полосок для выявления гематурии с последующим проведением тестов на ядерный матричный белок 22-го типа (NMP22), рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) или UroVysion™ может быть рассмотрено среди пациентов группы высокого риска [9, 10], однако низкая заболеваемость уротелиальным раком в общей популяции и короткий период между возникновением заболевания и его клиническими проявлениями (short lead-time) снижают рентабельность и целесообразность такого скрининга. В связи с этим рутинный скрининг РМП в настоящий момент не рекомендуется [10, 11].

Вопрос применения современных методов диагностики и обследования, направленных на проведение адекватного стадирования опухоли и оценку регионального распространения РМП, также остается актуальной задачей. В работе А.Д. Каприна и соавт. был представлен сравнительный анализ различных методов визуализации злокачественных опухолей мочевого пузыря в целях оптимизации предоперационного стадирования. Проведение мультипараметрической МРТ (мпМРТ) и применение парамагнетиков имеют большой потенциал для улучшения диагностики РМП и его стадирования [12]. Тем не менее в настоящее время ни один из существующих методов диагностики РМП не имеет высокие показатели специфичности [5]. Кроме того, крайне ограничены сведения о существующем положении диагностики и качества проводимых исследований, которые напрямую отражаются на результатах эпидемиологических показателей.

Цель исследования – на основе созданной обширной базы данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР) Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ) представить сравнительный анализ ракового регистра и сведений государственной отчетности по одногодичной летальности больных РМП, детальную локализационную и гистологическую структуру этой группы больных.

Материалы и методы

Для детальной характеристики аналитических показателей, в том числе оценки специфики погодичной летальности больных РМП, использована БД ПРР СЗФО РФ. Всего из БД ПРР отобрано 31 тыс. наблюдений за период с 2000 по 2022 г. Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью табличного редактора Microsoft Excel v.16.78.3. (разработчик Microsoft Corporation).

Результаты

Одногодичная, погодичная летальность

Одногодичная летальность – летальность больных в первый год наблюдения [13, 14]. Погодичная летальность – летальность больных, поставленных на учет в каждый последующий год диспансерного наблюдения [13, 14]. Показатель погодичной летальности является ключевым в онкоэпидемиологии в отношении оценки порядка гибели пациентов со злокачественными новообразованиями в каждый год наблюдения, который зачастую зависит от локализации и распространения злокачественного процесса [15]. Он дополняет традиционные показатели (одногодичная и пятилетняя выживаемость) и дает более детализированную картину выживаемости пациентов.

Дополнительный анализ погодичной летальности необходим для точной оценки динамики смертности, выявления критических периодов в выживаемости, оценки качества диагностики и лечения, а также для прогнозирования медицинских потребностей. Однако стандартная государственная отчетность предусматривает расчет только одногодичной летальности. При использовании этого показателя следует учитывать его ограничения, связанные с особенностями формирования отчетности по форме № 7 государственной статистики [2, 16].

По официальным данным, в 2023 г. в России одногодичная летальность от РМП составила 13,3 %, в СЗФО РФ – 13,6 %. В Республике Коми и Архангельской области этот показатель был несколько выше и составил 23,3 и 29,2 % соответственно. Указанные территории являются частью ПРР СЗФО РФ, где, несмотря на огромную работу по составлению ежегодного аналитического отчета, сотрудники регистра продолжают дополнять БД ПРР и по этим материалам представляют показатели летальности. В Москве этот показатель равен 12,6 %, в Санкт-Петербурге – 12,0 %, наименьшие значения (около 10 %) отмечены во Владимирской, Воронежской, Костромской, Астраханской, Омской областях и на некоторых других территориях [2].

На рис. 1 и в табл. 1 представлена не только динамика одногодичной летальности больных РМП в СЗФО РФ с 2000 г., которая уменьшилась с 31,3 до 24,5 %, но и закономерность погодичной летальности в каждый год наблюдения.

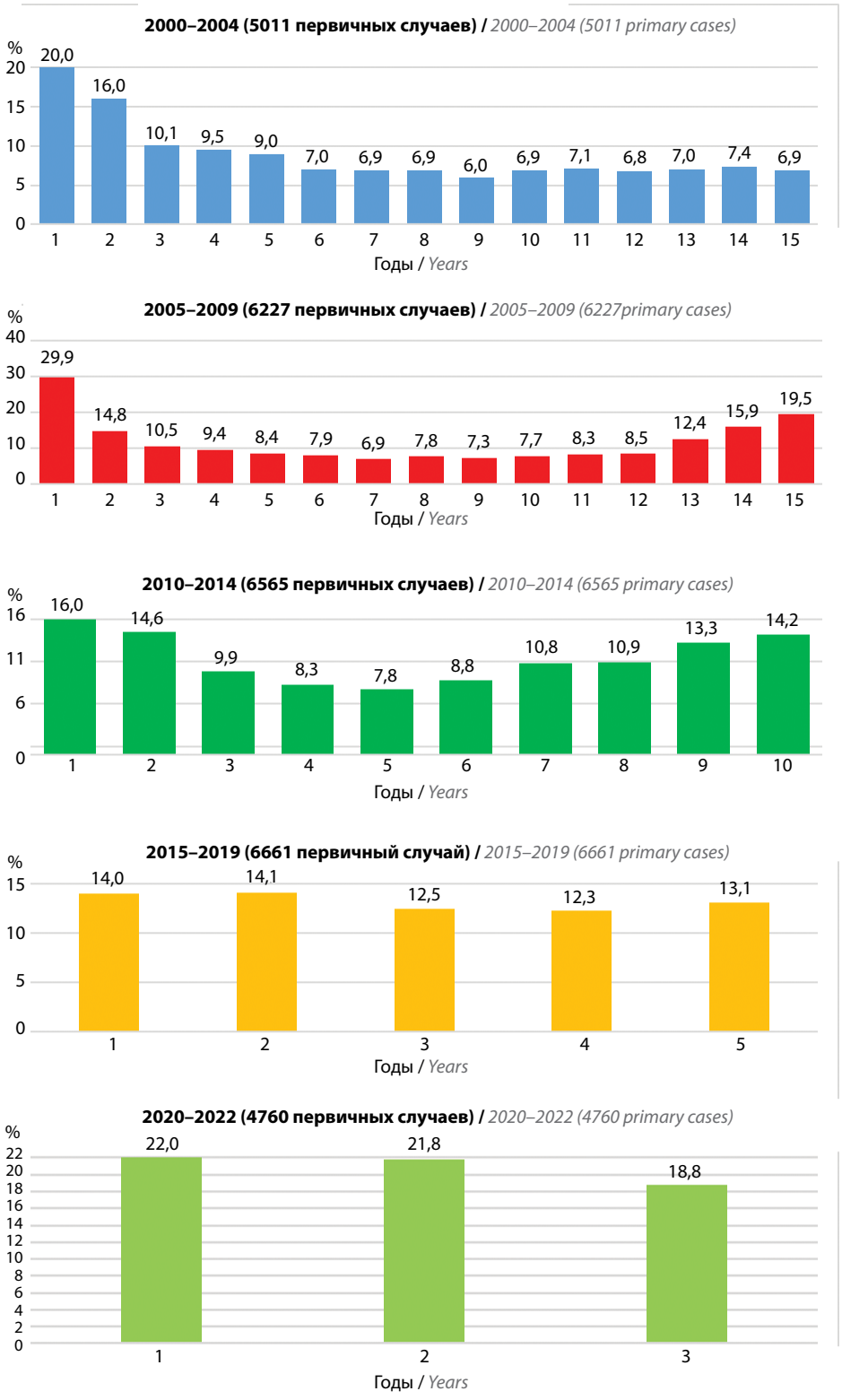


Рис. 1. *Погодичная летальность больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (оба пола) (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации) [13, 14]*
Fig. 1. *Year-by-year mortality in the Northwestern Federal District of Russia (both sexes) (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of Russia) [13, 14]*

Таблица 1. *Погодичная летальность больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (оба пола) (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации) [13, 14]*

Table 1. *Year-by-year mortality of patients with bladder cancer in the Northwestern Federal District of Russia (both sexes) (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of Russia) [13, 14]*

Период наблюдения Follow-up period	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
	Абсолютное число Absolute number	Летальность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Летальность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Летальность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Летальность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Летальность, % Mortality, %
1	5011	31,3	6227	29,9	6565	25,6	6661	14,0	4760	24,5
2	3405	16,0	4250	14,8	4743	14,6	4954	14,1	2340	21,8
3	2843	10,1	3602	10,5	4028	9,9	3562	12,5	1234	18,8
4	2545	9,5	3209	9,4	3550	8,3	2683	12,3		
5	2296	9,0	2891	8,4	3071	7,8	2036	13,1		
6	2080	7,0	2639	7,9	2633	8,8				
7	1927	6,9	2425	6,9	2220	10,8				
8	1785	6,9	2243	7,8	1829	10,9				
9	1649	6,0	2016	7,3	1453	13,3				
10	1544	6,9	1746	7,7	1138	14,2				
11	1425	7,1	1503	8,3						
12	1315	6,8	1255	8,5						
13	1219	7,0	1047	12,4						
14	1108	7,4	798	15,9						
15	936	6,9	599	19,5						

Например, из 5011 больных РМП, учтенных в 2000–2004 гг., ко 2-му году наблюдения в живых остались 3405 пациентов, летальность снизилась до 16,0 %; к 3-му году в живых остались 2843 пациента, летальность снизилась до 10,1 % и т. д. Однако следует учитывать, что когорты формируются из пациентов с разными возрастными характеристиками и состоянием здоровья, что может объяснять наблюдаемые всплески погодичной летальности в последующие годы. Этот фактор требует осторожности при интерпретации данных и сравнении результатов между разными временны́ми периодами. Ключевыми показателями оценки эффективности диагностики и лечения остаются одногодичная и пятилетняя выживаемость. Они позволяют получить объективную картину онкологической помощи в регионе и сравнивать данные с другими субъектами РФ. Однако их расчет требует значительных ресурсов, включая кадровое и финансовое обеспечение, а также тщательную работу с БД ПРР.

Таким образом, снижение одногодичной летальности и детальное исследование погодичной выживаемости подчеркивают необходимость дальнейшего совершенствования диагностики и лечения РМП. Важно принимать во внимание не только общий тренд улучшения показателей, но и возможные структурные особенности когорт, влияющие на погодичную летальность, что должно учитываться при планировании онкологической помощи и распределении ресурсов.

Детальная локализационная структура рака мочевого пузыря

В табл. 2 впервые в России на популяционном уровне представлена динамика локализационной структуры заболеваемости больных РМП в СЗФО РФ. Всего из БД ПРР взято для исследования 31 126 наблюдений [17].

Все больные сгруппированы в 3 когорты: 2000–2009 гг. – 11 238 наблюдений, 2010–2019 гг. – 15 128

Таблица 2. *Динамика локализационной структуры больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (оба пола) (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации) [17]*

Table 2. *Dynamics of location of bladder cancer in the Northwestern Federal District of Russia (both sexes) (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of Russia) [17]*

Нозология Nosology	Код по МКБ-10 ICD-10 code	2000–2009		2010–2019		2020–2022	
		Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%
Злокачественные новообразования мочевого пузыря: Malignant neoplasms of the bladder:	C67	11 238		15 128		4760	
треугольника trigone	.0	1573	14,0	1456	9,6	366	7,7
купола dome	.1	76	0,7	84	0,6	47	1,0
боковой стенки lateral wall	.2	458	4,1	1502	9,9	1053	22,1
передней стенки anterior wall	.3	49	0,4	130	0,9	59	1,2
задней стенки posterior wall	.4	127	1,1	255	1,7	132	2,8
шейки neck	.5	93	0,8	90	0,6	34	0,7
мочеточникового отверстия ureteric orifice	.6	26	0,2	67	0,4	9	0,2
первичного мочевого протока urachus	.7	6	0,1	12	0,1	9	0,2
выходящее за пределы одной и более вышеперечисленных локализаций overlapping lesions	.8	585	5,2	1174	7,8	650	13,7
неуточненной локализации unspecified location	.9	8245	73,4	10 358	68,5	2401	50,4

Примечание. *МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.*
Note. *ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision.*

и 2020–2022 гг. – 4760. Весь период наблюдения детальная локализационная структура РМП оставалась постоянной. Первое место заняли злокачественные новообразования мочевого пузыря неуточненной локализации (C67.9), доля которых за весь период наблюдения снизилась с 73,4 до 50,4 %, что свидетельствует о больших успехах в диагностике РМП. Второе место заняли новообразования, выходящие за пределы одной и более перечисленных локализаций (C67.8), доля которых за весь период наблюдения возросла с 5,2 до 13,7 %. Третье место заняли злокачественные новообразования боковой стенки мочевого пузыря (C67.2), четвертое – злокачественные новообразования треугольника мочевого пузыря (C67.0).

Гистологическая структура рака мочевого пузыря

Всего для исследований возможных изменений гистологической структуры РМП за периоды с 2000–2009 по 2020–2022 гг. было отобрано 25 462 наблюдения.

Гистотип M-8130/3 (переходно-клеточный рак, без дополнительного уточнения (БДУ)) составил 52,8 % новообразований. Второе место занял папиллярный переходно-клеточный рак (M-8130/3) – 16,8 %; третье место – рак, БДУ (M-8010/3) – 5,5 %; четвертое место – аденокарцинома, БДУ (M-8140/3) – 5,4 % (табл. 3).

Таблица 3. *Динамика гистологической структуры больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (оба пола) (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации) [18]*

Table 3. *Dynamics of histological structure of bladder cancer in the Northwestern Federal District of Russia (both sexes) (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of Russia) [18]*

Нозология Nosology		2000–2009		2010–2019		2020–2022	
		Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%
Злокачественные новообразования мочевого пузыря Malignant neoplasms of the bladder	C67	11 238		15 128		4760	
Переходно-клеточный рак, БДУ Transition cell carcinoma, NOS	8120/3	5800	51,6	9267	61,3	2515	52,8
Аденокарцинома, БДУ Adenocarcinoma, NOS	8140/3	451	4,0	780	5,2	255	5,4
Папиллярный переходно-клеточный рак Papillary transitional cel carcinoma	8130/3	1075	9,6	1617	10,7	798	16,8
Плоскоклеточный рак, БДУ Squamous cell carcinoma, NOS	8070/3	326	2,9	349	2,3	58	1,2
Новообразование, злокачественное Neoplasm, malignant	8000/3	319	2,8	342	2,3	45	0,9
Рак, БДУ Cancer, NOS	8010/3	95	0,8	334	2,2	264	5,5
Папиллярный рак, БДУ Papillary cancer, NOS	8050/3	33	0,3	290	1,9	121	2,5
Недифференцированный рак, БДУ Undifferentiated cancer, NOS	8020/3	110	1,0	38	0,3	11	0,2
Светлоклеточная аденокарцинома, БДУ Clear-cell adenocarcinoma, NOS	8310/3	67	0,6	75	0,5	27	0,6

Примечание. *БДУ – без дополнительного уточнения.*
Note. *NOS – not otherwise specified.*

Обсуждение

Проблемы и перспективы современной диагностики рака мочевого пузыря

Оценка уровня диагностики злокачественных новообразований основывается на ряде эпидемиологических и организационных показателей. Как правило, оптимальный уровень диагностики характеризуется высокой долей выявления заболевания на ранних стадиях, коротким временем постановки диагноза, доступностью современных методов диагностики, а также низким уровнем смертности при стабильной заболеваемости. В отношении самой диагностики РМП все подходы, в том числе на предмет оценки трудностей, можно разделить на 2 большие группы: выявление собственно признаков наличия уротелиального рака и способы идентификации мышечной инвазии при наличии подтвержденного заболевания [5, 6].

«Золотым стандартом» первичной неинвазивной диагностики РМП остаются 3 метода – цитологическое исследование мочи, экспресс-тестирование мочи и лучевые методы диагностики [5, 6]. Цитологическое исследование мочи является широко используемым методом для клинического ведения и мониторинга РМП, обладающим достаточно высокой чувствительностью при выявлении карциномы *in situ* и опухолей высокой степени злокачественности (G_3/high grade), которая достигает 84 %. Однако его эффективность значительно снижается при диагностике опухолей низкой степени злокачественности (G_1/low grade) – 16 % [19, 20]. В связи с этим активно разрабатываются неин-

Таблица 4. *Тесты, одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для диагностики и мониторинга рака мочевого пузыря [21, 22]*

Table 4. *Federal Drug Administration-approved tests for diagnosing and monitoring bladder cancer [21, 22]*

Тест Test	**Метод** Method	**Чувствительность, % (95 % доверительный интервал)** Sensitivity, % (95 % confidence interval)	**Специфичность, % (95 % доверительный интервал)** Specificity, % (95 % confidence interval)
NMP22 BC	ИФА ELISA	69 (62–75)	77 (70–83)
NMP22 BladderChek	POCT	58 (52–59)	88 (87–89)
BTA Stat	ИФА ELISA	65 (57–82)	74 (68–93)
BTA TRAK	POCT	64 (66–77)	77 (5–75)
UroVysion	FISH	72 (69–87)	83 (89–96)
uCyt+/ImmunoCyt	F-IHC	73 (68–77)	66 (63–69)

Примечание. *NMP – ядерный матричный белок; ИФА – иммуноферментный анализ; POCT – point-of-care testing (вариант иммунохроматографического анализа на тест-полоске); FISH – флуоресцентная гибридизация in situ; F-IHC – флуоресцентная иммуногистохимия.*

Note. *NMP – nuclear matrix protein; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; POCT – point-of-care testing (type of immunochromatographic test strip); FISH – fluorescence in situ hybridization; F-IHC – fluorescence immunohistochemistry.*

вазивные диагностические тесты на основе иммуноферментного анализа мочи и выявления различных биомаркеров – матричные белки, метилирование ДНК, внеклеточные везикулы, которые демонстрируют более высокую потенциальную клиническую эффективность [5, 20].

Так, на сегодняшний день Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрено 6 тестов, которые могут быть использованы для диагностики и мониторинга РМП. К ним относятся: NMP22 BC (тест на ядерный матричный белок 22-го типа), NMP22 BladderChek, BTA Stat (качественный тест), BTA TRAK (количественный тест), UroVysion (метод флуоресцентной гибридизации *in situ*), uCyt+/ImmunoCyt (флуоресцентная иммуноцитохимия) (табл. 4) [21, 22]. Чувствительность большинства представленных тестов возрастает с увеличением стадии или степени злокачественности опухоли, однако возможны ложноположительные результаты, связанные с воспалительными процессами или гематурией. Несмотря на то что чувствительность этих тестов превышает таковую у цитологического исследования мочи, они до сих пор не заменили существующие диагностические стандарты [21, 22]. В связи с этим имеется значимая необходимость в разработке более эффективных методов для раннего выявления минимальных опухолевых поражений.

Значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов малого таза

Одним из основных неинвазивных методов диагностики и стадирования РМП является мпМРТ [23, 24]. В многочисленных исследованиях показано, что мпМРТ имеет высокую диагностическую точность в выявлении мышечно-инвазивного РМП с чувствительностью до 89 % и специфичностью до 86 % [25]. Сочетание «анатомических» и функциональных импульсных последовательностей при мпМРТ позволило преодолеть ограничения КТ в оценке инвазии мышечной стенки мочевого пузыря. Включенные в протокол сканирования Т2-взвешенные изображения характеризуются высоким пространственным разрешением и снижают количество ошибок при стадировании за счет превосходной анатомической визуализации стенки мочевого пузыря. Внедрение функциональных импульсных последовательностей – диффузионно-взвешенных изображений и динамического контрастного усиления – позволило повысить возможности МРТ в диагностике поверхностных и мышечно-инвазивных форм РМП, оценке состояния паравезикальной клетчатки и окружающих органов, определении статуса регионарных лимфатических узлов и поражения костей таза. Кроме того, мпМРТ применяется в оценке эффективности проведенного неоадъювантного лечения, диагностике рецидива или прогрессирования заболевания и, таким

образом, вносит вклад в определение дальнейшей тактики лечения пациентов.

В целях стандартизации получаемых изображений и их интерпретации в 2018 г. была разработана система VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System), представляющая собой унифицированную шкалу оценки вероятности инвазии мышечной стенки мочевого пузыря на основе четких магнитно-резонансных критериев [26]. Система была предложена для снижения вероятности недооценки стадии опухоли, особенно у пациентов группы высокого риска, а также для сокращения количества повторных резекций стенок мочевого пузыря. Данная система дает возможность врачам-урологам, рентгенологам и патоморфологам разговаривать «на одном языке» и принимать решения о дальнейшей тактике ведения пациентов. К сожалению, в настоящий момент данная система не получила такого широкого применения в рутинной клинической практике, как шкалы PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System), BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) и др., что может быть связано с определенными техническими, организационными, экономическими и образовательными аспектами [26]. Так, доступность визуализации стенок мочевого пузыря с помощью цистоскопического исследования может являться причиной предпочтения клиницистами данного рутинного инвазивного метода неинвазивной мпМРТ. Кроме того, рекомендуется выполнять мпМРТ до трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря ввиду выраженных постоперационных воспалительных изменений, влияющих на точность оценки мышечной инвазии по критериям VI-RADS. Данная рекомендация также может ограничивать внедрение системы в рутинную практику, поскольку зачастую пациенты направляются на МРТ уже после трансуретральной резекции.

Однако в настоящее время мпМРТ не позволяет точно диагностировать карциному *in situ*, лимфоваскулярную инвазию и гистологический тип опухоли. Эти факторы необходимы для стратификации пациентов на группы риска и на данный момент могут быть определены только посредством патоморфологического исследования. Поскольку система VI-RADS не внедрена в клинические рекомендации, не все урологи и рентгенологи знакомы с ней. Помимо этого, надежность и воспроизводимость данной системы среди неспециализированных врачей лучевой диагностики требуют более достоверного исследования. С учетом вышеперечисленных достоинств и недостатков при должной проверке в клинической практике внедрение системы VI-RADS и мпМРТ может значительно изменить подход к лечению РМП, обеспечивая необходимую и своевременную терапию, что потенциально может улучшить прогноз заболевания.

Аспекты искусственного интеллекта

С момента появления компьютеров и программного обеспечения искусственный интеллект (ИИ) изучается в контексте способности человеческого мозга обучаться на основе клинического опыта, возможностей адаптироваться к новым условиям, работать с абстрактными понятиями [27]. В медицинской сфере ИИ может способствовать повышению точности диагностики РМП. Например, в качестве альтернативы инвазивной цистоскопии за последние годы было предпринято множество попыток обучить системы на основе ИИ проведению анализа тканей мочевого пузыря, образцов мочи (общий анализ и цитологическое

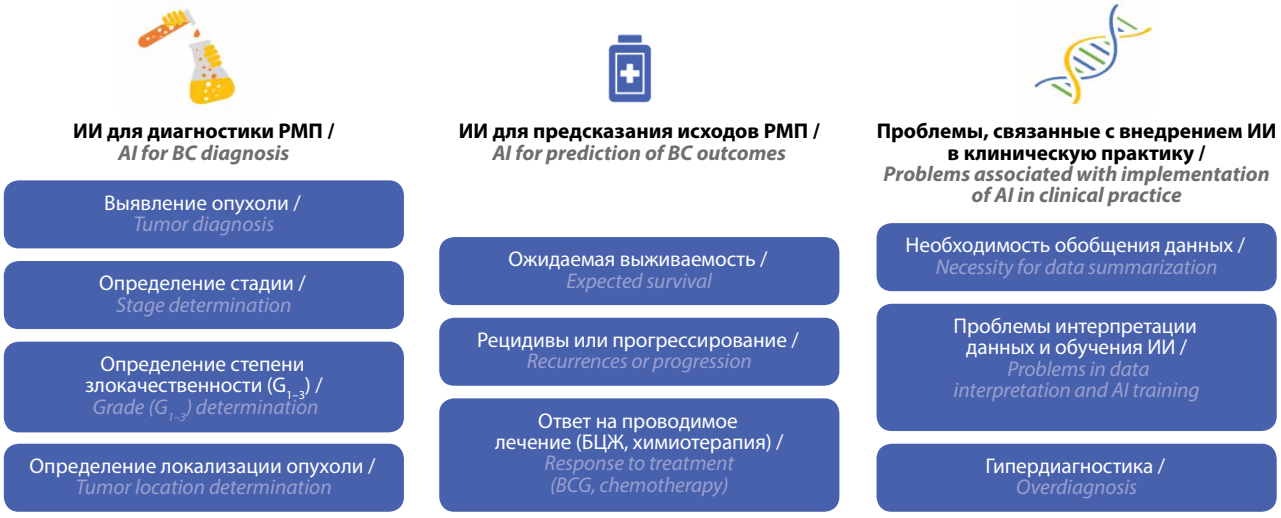


Рис. 2. *Перспективы применения искусственного интеллекта (ИИ) в прогнозировании исходов рака мочевого пузыря (РМП). БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена*
Fig. 2. *Prospects of using artificial intelligence (AI) for predicting bladder cancer (BC) outcomes. BCG – Bacillus Calmette–Guérin*

исследование) в сочетании с данными методов визуализации для определения стадии опухоли и ее степени злокачественности [28]. В области диагностики, прогнозирования исхода РМП активно изучаются оба направления ИИ – машинное обучение (machine learning, ML) и глубокое обучение (deep learning, DL) – в целях повышения точности выявления заболевания, оценки его течения и прогнозирования результатов лечения [28–30].

В частности, комбинация ML и DL способствует повышению чувствительности и специфичности цитологического исследования мочи, что особенно актуально для выявления новообразований низкой степени злокачественности, поскольку алгоритмы ИИ способны автоматически идентифицировать атипичные клетки РМП и обычный уротелий, улучшая качество диагностики и снижая вероятность ошибок [31, 32]. Так, в работе S. Nojima и соавт. с помощью системы DL были изучены архивные цитологические препараты, окрашенные по Папаниколау, полученные от 232 пациентов. Система DL продемонстрировала высокую эффективность при классификации злокачественных и доброкачественных случаев на изображениях с высоким увеличением, достигнув площади под кривой (AUC) 0,9890. Кроме того, система DL успешно определяла, являются ли поражения инвазивной уротелиальной карциномой (AUC 0,8628) или относятся к неинвазивным опухолям высокой степени злокачественности (AUC 0,8661). По данным авторов, диагностические решения ИИ в данной работе основывались на характеристиках окрашивания ядер опухолевых клеток [31].

Примечательно, что алгоритмы ИИ продемонстрировали более высокую точность при сочетанном анализе данных цистоскопии и цитологического исследования мочи. Однако применение ИИ в обработке данных визуализации, таких как КТ и МРТ, для первичной диагностики РМП остается относительно ограниченным по сравнению, например, с раком почек и предстательной железы. Это связано с ключевой ролью эндоскопии в выявлении уротелиального рака, что делает ее основным диагностическим методом в данной области [24, 33]. Кроме того, перспективы внедрения ИИ в клиническую практику в ближайший год ограничены высоким риском гипердиагностики, зависимостью обучения ИИ от исходной интерпретации данных клиницистами (см. рис. 2).

Значение морфологического заключения

Морфологическая классификация продолжает оставаться основой таксономии опухолей мочевыделительной системы. В обновленной Классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов 2022 г. представлены изменения, способствующие более точной диагностике и индивидуализированному подходу к лечению пациентов с опухолями мочевого тракта [34]. Документ включает новые положения, касающиеся:

- градации гетерогенных неинвазивных уротелиальных новообразований;
- системы градации инвазивных уротелиальных карцином;
- разнообразия морфологических форм уротелиальных карцином;
- определения предшественников опухолей;
- характеристики линий дифференцировки новообразований.

Тем не менее в рутинной практике мы до сих пор сталкиваемся с использованием устаревшей терминологии, например с термином «переходно-клеточный рак» (transitional cell carcinoma). В современной медицинской номенклатуре данный термин считается устаревшим и заменен на «уротелиальная карцинома» (urothelial carcinoma). Данное изменение обусловлено рядом причин. Во-первых, уротелий, выстилающий мочевой пузырь и другие структуры мочевыделительной системы, является специализированным эпителием, обладающим высокой степенью пластичности. Ранее применявшийся термин «переходно-клеточный» не полностью отражает морфологические особенности данной ткани. Во-вторых, использование словосочетания «уротелиальная карцинома» позволяет избежать терминологической путаницы и соответствует анатомо-гистологической структуре мочевыводящих путей. Этот термин более точно отражает происхождение опухоли и ее молекулярно-генетические особенности, что имеет значение при выборе тактики лечения и прогнозировании течения заболевания. В-третьих, в 5-м издании Классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утвержден термин «гистологические варианты», поскольку инвазивная уротелиальная карцинома демонстрирует значительное морфологическое разнообразие. Эта вариабельность должна быть отражена в морфологическом заключении, которое станет основой для выбора лечебной тактики [34, 35]. Кроме того, термин «подтипы» уротелиального рака теперь зарезервирован для молекулярных подтипов в соответствии с действующей классификацией [36–38].

В соответствии с утвержденными требованиями клинических рекомендаций на практике используется Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которая является единым нормативным документом для формирования системы учета заболеваемости и причин смерти, а также средством для обеспечения достоверности и сопоставимости статистических данных в здравоохранении [18]. Однако, если ранее 4-значный код заболевания устанавливали исключительно в статистическом отделе [39], то в на-

стоящее время уже практикующий врач, заполняя первичную медицинскую документацию, должен выбрать «основное» состояние (заболевание или отравление) для регистрации, а также указать все сопутствующие состояния, и только потом уже отдел статистики может подкорректировать код [40]. В совокупности это приводит к разночтениям диагнозов среди разных специалистов. В связи с этим Европейская сеть онкологических регистров (ENCR) в 2022 г. опубликовала рекомендации по корректному определению кода заболевания при РМП и его внесению в историю болезни. Например, рутинное использование кода C67.9 в сложных случаях (синхронные или метахронные опухоли мочевого пузыря, множественное поражение или неясные диагностические ситуации) не рекомендуется [41]. По нашим данным, за отчетный период времени отмечена также положительная динамика в отношении снижения использования данного кода среди пациентов с РМП в СЗФО РФ с 73,4 до 50,4 %.

Важно отметить, что за прошедшее время коды заболеваний по системе ВОЗ не изменились [18], однако их определение и нозологии заболеваний поменялись. Например, как уже было указано, термин «переходно-клеточный рак» выведен из обращения для данной локализации, однако в отчетной форме это кодирование сохраняется до сих пор. Кроме того, согласно полученным данным (см. табл. 3), вариант «переходно-клеточный рак, БДУ» преобладает значительно (от 51,6 до 52,8 % за указанные периоды времени), при этом папиллярный вариант существенно отстает от показателей заболеваемости ВОЗ. Например, по данным Международного агентства по изучению рака, на 2 вида классификации (8120/3 и 8130/3) должно приходиться до 90–95 % случаев [42]. Кроме того, по нашим данным, от 0,3 до 2,5 % случаев приходится на папиллярный рак с кодом 8050/3, который должен использоваться для опухолей соответствующего гистологического строения, например для рака щитовидной железы.

Таким образом, представленная отчетность по гистологическим типам в табл. 3 не способствует точному восприятию эпидемиологической ситуации по РМП и не позволяет разработать эффективные профилактические и лечебные мероприятия. Это обусловлено отсутствием дифференциации плоских и папиллярных образований [43], имеющих разный риск прогрессирования и биологическое поведение. В свою очередь, это затрудняет планирование и распределение ресурсов для диагностики и лечения. Так, уротелиальная карцинома без уточнения гистологического подтипа может соответствовать нескольким кодам заболевания (8120/3, 8000/3, 8010/3). Использование неспецифичного кода повышает риск включения в статистику опухолей мочевого пузыря с другим гистогенезом или даже иной первичной локализацией. При этом код 8010/3 соответствует карциноме урахуса, частота которой за 20 лет увеличилась с 0,8 до 5,5 %. Однако, по данным литературы, ее распространенность в мире составляет лишь 0,35–0,7 % среди всех онкологических заболеваний мочевого пузыря, а доля среди всех злокачественных опухолей – всего 0,01 % [34]. Подобная противоречивая информация может быть связана с ошибками в диагностике или неверным кодированием заболеваний, поэтому рост частоты карциномы урахуса среди жителей СЗФО РФ является важным показателем для анализа, особенно в условиях отсутствия стандартизированных протоколов лечения данного заболевания.

Заключение

Рак мочевого пузыря представляет собой гетерогенное заболевание со сложными механизмами развития, что затрудняет его быстрое и эффективное лечение. Анализ данных ПРР СЗФО РФ выявил положительную динамику показателя одногодичной летальности за последние 25 лет – снижение с 31,3 до 24,5 %. Кроме того, за весь период наблюдения отмечено уменьшение доли неуточненных диагнозов уротелиального рака (код по МКБ-10 C67.9) с 73,4 до 50,4 %, что косвенно свидетельствует о значительных успехах в диагностике РМП.

Тем не менее совершенствование методов диагностики и мониторинга остается одной из наиболее актуальных задач в управлении данной злокачественной опухолью, поскольку это может существенно повысить выживаемость пациентов. Разработка неинвазивных методов диагностики уротелиального рака на основе анализа мочи в сочетании с лучевыми методами визуализации и ИИ является важным шагом к повышению точности раннего выявления и улучшению результатов лечения. Высокочувствительные и неинвазивные диагностические технологии позволят проводить массовый скрининг и мониторинг РМП среди уязвимых групп населения. Это не только увеличит продолжительность жизни пациентов и повысит ее качество, но также снизит экономическую нагрузку на национальные системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. J Global Health 2023;13:04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
2. 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. 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.).
4. Tortora F., Guastaferro A., Barbato S. et al. New challenges in bladder cancer diagnosis: how biosensing tools can lead to population screening opportunities. Sensors 2024;24:7873. DOI: 10.3390/s24247873
5. Alfred Witjes J., Max Bruins H., Carrión A. et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. Eur Urol 2024;85(1):17–31.
6. Гладков О.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3S2-1):620–39. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-620-639
Gladkov O.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et al. Practical guidelines on drug treatment of prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(3S2-1):620–39. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-620-639
7. Panagiotis M., Ioannis G., Vasilleios K. et al. New trends and future perspectives in the diagnosis of urothelial carcinoma: a comprehensive review of the literature. Medicina 2025;61(1):71. DOI: 10.3390/medicina61010071
8. Zlotta A.R., Roumeguere T., Kuk C. et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2011;59(6):1026–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.027
9. Starke N., Singla N., Haddad A., Lotan Y. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. BJU Int 2016;117(4):611–7. DOI: 10.1111/bju.13154
10. Roobol M.J., Bangma C.H., el Bouazzaoui S. et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). Urol Oncol 2010;28(6):686–90. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.12.002
11. Grossman H.B., Messing E., Soloway M. et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA 2005;293(7):810–6. DOI: 10.1001/jama.293.7.810
12. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Рубцова Н.А. и др. Диагностика и стадирование рака мочевого пузыря. Лучевая диагностика и терапия 2018;(4):16–24. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-4-16-24
Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Rubtsova N.A. et al. Diagnosis and staging of bladder cancer. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2018;(4):16–24. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2017-4-16-24
13. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть I. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. 223 с.
Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for doctors. 2nd edn., revised. Part I. Saint Petersburg: IPK "KOSTA", 2015. 223 p. (In Russ.).
14. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть II. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. 248 с.
Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for doctors. 2nd edn., revised. Part II. Saint Petersburg: IPK "KOSTA", 2015. 248 p. (In Russ.).
15. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. Погодичная летальность больных злокачественными новообразованиями на каждом году наблюдения. Вопросы онкологии 2021;67(1):44–50.
Merabishvili V.M. Analytical indicators of observation. The year-by-year lethality of patients at each year. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2021;67(1):44–50. (In Russ.).
16. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Вып. 6. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Издательские технологии, 2023. 498 с.
Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, follow-up accuracy, patient survival). Express information. Issue 6. Eds.: A.M. Belyaev. Saint Petersburg: Izdatelskie tekhnologii, 2023. 498 p. (In Russ.).
17. Мерабишвили В.М. Справочник сопоставления кодов Международной классификации болезней 9 и 10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание, уточненное и дополненное. СПб., 1998.
Merabishvili V.M. Reference for reconciliation of the codes for neoplasms in the 9th and 10th revisions of the International Classification of Diseases. Second edition, revised and updated. Saint Petersburg, 1998. (In Russ.).
18. Международная классификация болезней - онкология (МКБ-О3). 352 с.
International Classification of Diseases: Oncology (ICD-O3). 352 p. (In Russ.).
19. Yafi F.A., Brimo F., Steinberg J. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol 2015;33(2):66.e25–31. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008
20. Hu X., Li G., Wu S. Advances in diagnosis and therapy for bladder cancer. Cancers 2022;14(13):3181. DOI: 10.3390/cancers14133181
21. Dimashkieh H., Wolff D.J., Smith T.M. et al. Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. Cancer Cytopathol 2013;121(10):591–7. DOI: 10.1002/cncy.21327
22. Lin T., Liu Z., Liu L. et al. Prospective evaluation of fluorescence in situ hybridization for diagnosing urothelial carcinoma. Oncol Lett 2017;13(5):3928–34. DOI: 10.3892/ol.2017.5926
23. Eusebi L., Masino F., Gifuni R. et al. Role of multiparametric-MRI in bladder cancer. Springer Nature Link 2023;(11):69–80.
24. Kozikowski M., Suarez-Ibarrola R., Osiecki R. et al. Role of radiomics in the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus 2022;8(3):728–38. DOI: 10.1016/j.euf.2021.05.005
25. Bryan R.T., Liu W., Pirrie S.J. et al. Randomized comparison of magnetic resonance imaging versus transurethral resection for staging new bladder cancers: results from the prospective BladderPath trial. J Clin Oncol 2025;43(12):1417–28. DOI: 10.1200/JCO.23.02398
26. Panebianco V., Narumi Y., Altun E. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS

(Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol 2018;74(3):294–306.
27. O'Connor S. Open artificial intelligence platforms in nursing education: Tools for academic progress or abuse? Nurse Educ Pract 2023;66:103537. DOI: 10.1016/j.nepr.2022.103537
28. Borhani S., Borhani R., Kajdacsy-Balla A. Artificial intelligence: a promising frontier in bladder cancer diagnosis and outcome prediction. Crit Rev Oncol Hematol 2022;171:103601. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103601
29. Tran K.A., Kondrashova O., Bradley A. et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. Genome Med 2021;13(1):152. DOI: 10.1186/s13073-021-00968-x
30. Eun S.J., Kim J., Kim K.H. et al. Applications of artificial intelligence in urological setting: a hopeful path to improved care. J Exerc Rehabil 2021;17(5):308–12. DOI: 10.12965/jer.2142596.298
31. Nojima S., Terayama K., Shimoura S. et al. A deep learning system to diagnose the malignant potential of urothelial carcinoma cells in cytology specimens. Cancer Cytopathol 2021;129(12):984–95. DOI: 10.1002/cncy.22443
32. Awan R., Benes K., Azam A. et al. Deep learning based digital cell profiles for risk stratification of urine cytology images. Cytometry A 2021;99(7):732–42. DOI: 10.1002/cyto.a.24313
33. Taguchi S., Tambo M., Watanabe M. et al. Prospective validation of Vesical Imaging-Reporting and Data System using a next-generation magnetic resonance imaging scanner – is denoising deep learning reconstruction useful? J Urol 2021;205(3):686–92. DOI: 10.1097/JU.0000000000001373
34. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. WHO classification of tumours series, 5th edn. Lyon (France): IARC Press, 2022.
35. Harik L., Paner G., Al-Ahmadie H. et al. Protocol for the examination of cystectomy specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder. College of American Pathologists 2023. Available at: https://documents.cap.org/protocols/Bladder4.2.0.0.RELCAPCP.pdf
36. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Саргсян Ш.М. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря. Вестник урологии 2023;11(3):108–17. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117
Kotov S.V., Khachatryan A.L., Sargsyan Sh.M. Molecular genetic subtypes of bladder cancer. Vestnik urologii = Urology Herald 2023;11(3):108–17. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117
37. Беркут М.В., Артемьева А.С., Хохлова А.В. и др. Роль иммуногистохимического исследования в определении молекулярного подтипа рака мочевого пузыря. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(4):102–13. DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-4-102-113
Berkut M.V., Artemyeva A.S., Khokhlova A.V. et al. The role of immunohistochemical analysis in determining the molecular subtypes of bladder cancer. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2024;11(4):102–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-4-102-113
38. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y. et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2019;77(4):420–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
39. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 № 541н (ред. от 09.04.2018) «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.08.2010 № 18247). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104261/ (дата обращения 18.02.2025).
Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 541n from 23.07.2010 (edited on 09.042018) "On establishment of a Unified Qualification Reference of job titles of executives, specialists and workers, section "Qualification characteristics of healthcare workers" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 25.08.10 No. 18247). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104261/ (accesses at 18.02.2025). (In Russ.).
40. Зайратьянц О.В., Каниболоцкий А.А., Гришаков В.В. Общие правила кодирования по МКБ-10, МКБ-0 и стадирования по TNM при формировании патологоанатомического диагноза и оформлении медицинского свидетельства о смерти: методические рекомендации. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. 25 с.
Zairatyants O.V., Kanibolotskiy A.A., Grishakov V.V. General rules of coding in ICD-10, ICD-0 and TNM staging during pathoanatomical diagnosis and issuance of medical death certificate: Methodological guidelines. Moscow: NIIOZMM DZM, 2022. 25 p. (In Russ.).
41. Galceran J., Parada D., Eden M. et al. The 2022 ENCR Recommendations on recording and reporting of urothelial tumours of the urinary tract. Fron Oncol 2022;12:1046239. DOI: 10.3389/fonc.2022.1046239
42. Jubber I., Ong S., Bukavina L. et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. Eur Urol 2023;84(2):176–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
43. Мещеряков И.А., Крюков К.А., Шелехова К.В., Рогачев М.В. Молекулярная классификация уротелиальных карцином мочевого пузыря в патологоанатомической практике. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. 62 с.
Mescheryakov I.A., Krukov K.A., Shelekhova K.V., Rogachev M.V. Molecular classification of urothelial carcinomas of the bladder in pathologic anatomy practice. Siant Petersburg: NMITS Onkologii im. N.N. Petrova, 2020. 62 p. (In Russ.).

Вклад авторов
В.М. Мерабишвили: разработка концепции и дизайна исследования, научное руководство, редактирование статьи;
М.В. Беркут: сбор и анализ данных, интерпретация результатов;
А.К. Носов: участие в разработке дизайна исследования, сбор клинического материала;
А.С. Артемьева: статистическая обработка данных, подготовка таблиц и иллюстративного материала;
А.С. Мамонтова: подготовка обзора литературы, написание первоначального варианта рукописи;
С.С. Багненко: общее руководство исследованием, критический пересмотр и утверждение окончательного варианта статьи.
Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи.
Authors' contributions
V.M. Merabishvili: conception and design of the study, scientific supervision, article editing;
M.V. Berkut: data collection and analysis, interpretation of results;
A.K. Nosov: participation in study design, collection of clinical material;
A.S. Artemyeva: statistical data processing, preparation of tables and illustrative materials;
A.S. Mamontova: literature review, drafting of the initial version of the manuscript;
S.S. Bagnenko: overall supervision of the study, critical revision, and approval of the final version of the manuscript.
All authors have read and approved the final version of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: https://orcid.org/0000-0002-1521-455X
М.В. Беркут / M.V. Berkut: https://orcid.org/0000-0002-6276-1716
А.К. Носов / A.K. Nosov: https://orcid.org/0000-0003-3850-7109
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: https://orcid.org/0000-0002-2948-397X
А.С. Мамонтова / A.S. Mamontova: https://orcid.org/0000-0001-5829-6578
С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: https://orcid.org/0000-0002-4131-6293

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: 12.03.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 12.03.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123

CC BY 4.0

Отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии с неоадъювантной полихимиотерапией у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

В.А. Атдуев[1, 2], Д.С. Ледяев[1, 2], Ю.О. Любарская[1], Н.В. Приходько[1], К.А. Атдуев[1], З.К. Кушаев[1], Д.К. Липатов[1]

[1]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., 2;
[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Денис Сергеевич Ледяев *ledyaevd@gmail.com*

Введение. Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с проведением неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) остается основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Несмотря на совершенствование техники выполнения РЦЭ и проведение периоперационной системной терапии, количество локальных рецидивов и системного прогрессирования остается высоким. Поиск предикторов эффективности проводимого лечения при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря является актуальной задачей.

Цель исследования – проанализировать отдаленные онкологические результаты РЦЭ в группах больных с проведенной НАПХТ на основе цисплатина и без таковой.

Материалы и методы. Ретроспективно оценены онкологические результаты лечения 214 больных, перенесших РЦЭ с различными вариантами деривации мочи. НАПХТ в объеме 4 циклов цисплатин + гемцитабин проведена 73 пациентам (группа 1, исследуемая). Определяли общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. Отрезки времени до исходов (смерть пациента, радиологически доказанный рецидив или прогрессия) рассчитывали от даты оперативного вмешательства.

Результаты. Всем 214 больным выполнена РЦЭ с расширенной лимфаденэктомией. В группе 1 полный ответ (урТ0) получен у 21 (28,8 %) пациента, частичный ответ – у 20 (27,4 %), ответа на терапию не было у 32 (43,8 %) больных. Медиана ОВ в этой группе не достигнута, 5-летняя ОВ составила 62 %. В группе 2 (без НАПХТ) медиана ОВ составила 42 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 14,1–69,8; $p = 0,027$). Медиана БРВ в группе 1 не достигнута, 5-летняя БРВ составила 64,2 % ($p = 0,032$), в группе 2 медиана БРВ – 53 мес (95 % ДИ 26,2–79,8). Результаты регрессионного анализа Кокса показали, что наличие лимфоваскулярной инвазии увеличивает риск рецидива в 3,64 раза (95 % ДИ 1,3–10,2; $p = 0,014$). Значимым фактором, влияющим на риск рецидива, является также наличие метастазов в 2 лимфатических узлах и более (отношение рисков для статуса pN2 3,8; 95 % ДИ 2,1–6,9; $p < 0,001$). Пациенты, получавшие НАПХТ имели значительно более низкий риск развития рецидива (отношение рисков 0,541; 95 % ДИ 0,3–0,96; $p = 0,037$). Качество гистологического ответа значимо влияло на БРВ (отношение рисков при частичном ответе 0,283; 95 % ДИ 0,08–1,0; $p = 0,05$, отношение рисков при полном ответе 0,087; 95 % ДИ 0,01–0,67; $p = 0,019$).

Заключение. Предикторами выживаемости больных после РЦЭ являются Т-стадия, N-статус (метастазы в 2 лимфатических узлах и более), наличие лимфоваскулярной инвазии. Проведение НАПХТ значимо увеличивает ОВ и БРВ. Фактором, сильнее других увеличивающим БРВ больных после РЦЭ, является полнота гистологического ответа на НАПХТ.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, неоадъювантная химиотерапия

Для цитирования: Атдуев В.А., Ледяев Д.С., Любарская Ю.О. и др. Отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии с неоадъювантной полихимиотерапией у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):113–23.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123

Long-term oncological outcomes of radical cystectomy with neoadjuvant polychemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer

V.A. Atduev[1, 2], D.S. Ledyaev[1, 2], Yu.O. Lyubarskaya[1], N.V. Prikhod'ko[1], K.A. Atduev[1], Z.K. Kushaev[1], D.K. Lipatov[1]

[1]Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; 2 Nizhne-Volzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;
[2]Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Ploshchad' Minina I Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603005, Russia

Contacts: Denis Sergeevich Ledyaev *ledyaevd@gmail.com*

Background. Radical cystectomy (RC) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the main treatment approach in muscle-invasive bladder cancer. Despite improvement in RC techniques and postoperative systemic therapy, the number of local recurrences and cases of systemic progression remains high. The search for predictors of treatment efficacy in muscle-invasive bladder cancer remains an important problem.
Aim. To analyze long-term oncological outcomes of RC in patient groups with and without cisplatin-based NACT.
Materials and methods. Oncological outcomes of treatment of 214 patients who underwent RC with various urinary diversions were retrospectively analyzed. NACT in the form of 4 cycles of cisplatin + gemcitabine was administered to 73 patients (group 1, treatment). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated. Time to outcome (patient death, radiologically confirmed recurrence or progression) were calculated from the date of surgical intervention.
Results. All 214 patients underwent RC with extended lymph node dissection. In group 1, complete response (ypT0) was observed in 21 (28.8 %) patients, partial response in 20 (27.4 %) patients; 32 (43.8 %) patients did not respond to therapy. Median OS in this group was not reached, 5-year OS was 62 %. In the control group (without NACT), median OS was 42 months (95 % confidence interval (CI)14.1–69.8; $p = 0.027$). Median PFS in group 1 was not reached, 5-year PFS was 64.2 % ($p = 0.032$); in the control group, median PFS was 53 months (95 % CI 26.2–79.8). Results of Cox regression show that lymphovascular invasion increases the risk of recurrence 3.64-fold (95 % confidence interval 1.3–10.2; $p = 0.014$). Additionally, metastases in 2 or more lymph nodes also significantly affect the risk of recurrence (hazard ratio for pN2 status 3.8; 95 % CI 2.1–6.9; $p < 0.001$). Patients receiving NACT had significantly lower risk of recurrence (hazard ratio 0.541; 95 % CI 0.3–0.96; $p = 0.037$). The quality of histological response significantly affected PFS (hazard ratio for partial response 0.283; 95 % CI 0.08–1.0; $p = 0.05$, hazard ratio for complete response 0.087; 95 % CI 0.01–0.67; $p = 0.019$).
Conclusion. Predictors for patient survival after RC are T stage, N status (metastases in 2 or more lymph nodes), lymphovascular invasion. NACT significantly increases OS and PFS. Completeness of histological response to NACT is the factor improving PFS after PC the most.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Atduev V.A., Ledyaev D.S., Lyubarskaya Yu.O. et al. Long-term oncological outcomes of radical cystectomy with neoadjuvant polychemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):113–23. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является 10-м по распространенности злокачественным новообразованием. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 573 тыс. новых случаев РМП и 213 тыс. смертей от него. Более 3/4 новых случаев РМП пришлось на мужчин. У них РМП является 6-м по распространенности видом рака, у женщин – 17-м. Самые высокие показатели заболеваемости РМП отмечены в развитых странах [1, 2]. Количество случаев РМП растет, достигнув в РФ 17 326 на 100 тыс. населения в 2023 г. [3]. При этом около 25 % впервые выявленных больных имеют мышечно-инвазивную форму РМП (МИРМП) [4].

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) остается основным методом лечения МИРМП. Цисплатинсодержащая полихимиотерапия в настоящее время является одной из стандартных схем для проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и увеличивает выживаемость пациентов после РЦЭ [4–6]. Несмотря на совершенствование технологий выполнения РЦЭ и проведение периоперационной системной терапии, количество локальных рецидивов и системного прогрессирования после РЦЭ остается высоким [7, 8]. Рецидивы заболевания после радикального хирургического лечения, по данным разных авторов, развиваются у 62 % пациентов с местно-распространенными формами и у 70 % пациентов с поражением регионар-

ных лимфатических узлов [9–11]. В связи с этим поиск предикторов эффективности проводимого лечения при МИРМП остается актуальной задачей.

Цель исследования – проанализировать отдаленные онкологические результаты РЦЭ в группах больных с проведенной НАПХТ на основе цисплатина и без таковой.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены онкологические результаты лечения 214 больных, перенесших в урологической клинике Приволжского окружного медицинского центра РЦЭ с различными вариантами деривации мочи с 2016 по 2023 г. В исследование вошли пациенты, у которых удалось верифицировать полные данные, необходимые для проведения анализа. У всех больных гистологически доказан МИРМП. В группе из 73 пациентов (группа 1, исследуемая) провели НАПХТ в объеме 4 курсов цисплатин 70 мг/м^2 + гемцитабин 1000 мг/м^2 (1-й и 8-й дни) каждые 3 нед у 59 пациентов и 3 курсов в этом же режиме у 14 пациентов. Редукцию дозы цисплатина не проводили. Больных, получивших менее 3 курсов НАПХТ, в исследование не включали. Всем пациентам после окончания НАПХТ до РЦЭ повторно проводили радиологическую оценку. Случаев прогрессирования на фоне НАПХТ или отказов от РЦЭ после НАПХТ не было. У 141 пациента НАПХТ не проводили (группа 2, контрольная) в связи с тем, что у них имелись те или иные противопоказания. Около 20 % пациентов контрольной группы отказались от НАПХТ. В остальных случаях НАПХТ не проводили в силу необходимости выполнения срочного оперативного лечения (плохо контролируемые кровотечения, тампонада мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция).

Гистологический ответ на терапию оценивали у всех пациентов, получавших НАПХТ. Для этого после НАПХТ из места локализации опухоли (при ее наличии) или из области рубца после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря *ex vivo* выполняли вырезку. Также выполняли полифокальную биопсию из всех стенок, тригональной зоны и верхушки мочевого пузыря и изучали края резекции уретры и мочеточников. За полный ответ принимали отсутствие опухоли (в том числе опухоли *in situ* (Tis)) во всех исследованных участках мочевого пузыря или ее тотальный некроз и статус N0. За частичный ответ – уменьшение клинической стадии Т. Отсутствием ответа считали наличие опухолевой ткани без тотального некроза, очагов Tis или метастатическое поражение удаленных лимфатических узлов.

С помощью метода Каплана–Майера с использованием *log-rank*-теста определяли общую (ОВ), безрецидивную (БРВ) и опухолеспецифическую (ОСВ) выживаемость. Отрезки времени до исходов (смерть пациента или радиологически доказанная прогрессия) рассчитывали от даты оперативного вмешательства. Для выявления факторов прогноза рисков рецидива заболевания или смерти пациента использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Статистические расчеты проводили в программе IPSS Statistics v.21.0.

Результаты

Всем 214 больным выполнена РЦЭ с расширенной лимфаденэктомией. Медиана количества удаленных лимфатических узлов в группе 1 составила 28 (95 % доверительный интервал (ДИ) 25,4–31,6), в группе 2 – 29 (95 % ДИ 27,7–33,6; $p = 0{,}306$). При морфологическом исследовании метастазы в лимфатических узлах (pN+) выявлены у 58 (27,1 %) пациентов: 19 (27,4 %) в группе 1 и 39 (27,7 %) в группе 2. Патологическая стадия pT в группах значимо различалась в связи с наличием в группе 1 пациентов с полным ответом на НАПХТ и статусом урT0N0 (22 пациента).

Значимых различий в группах в зависимости от примененных методов деривации мочи не было ($p = 0{,}686$). Медиана возраста пациентов в группе 1 составила 61 год (95 % ДИ 59,2–63,2), в группе 2 – 64 года (95 % ДИ 62,2–65,5; $p = 0{,}058$). Женщин в обеих группах было меньше; по возрасту, индексу Кетле, значениям клиренса креатинина крови по Кокрофту–Голту и клинической стадии сТ группы были статистически сопоставимы.

Клинически значимый гидронефроз, потребовавший выполнения нефростомии в дооперационном периоде, был выявлен в 34 % случаев в группе 1 и в 39,7 % случаев в группе 2 ($p = 0{,}446$). Уровень гемоглобина перед РЦЭ в группе 1 (среднее значение 119,39 ± 2,23 г/л) был несколько ниже, чем в группе 2 (среднее значение 128,44 ± 2,1 г/л; $p = 0{,}007$), что можно связать с развитием анемии у большинства больных на этапах проведения НАПХТ, однако к моменту операции уровень гемоглобина всех пациентов был компенсирован, его медиана в группе 1 до операции составила 118 г/л (95 % ДИ 114,6–123,7) (табл. 1).

В группе 1 полный ответ (pT0) получен у 21 (28,8 %) больного, частичный – у 20 (27,4 %), не было ответа на терапию у 32 (43,8 %) пациентов. Положительный хирургический край не отмечен ни в одном случае. Лимфоваскулярная инвазия выявлена в 17,8 % случаев в группе 1 и в 14,2 % случаев в группе 2 ($p = 0{,}805$) (табл. 2).

Медиана ОВ в общей группе пациентов ($n = 214$) составила 61 мес (95 % ДИ 43,8–78,2), медиана БРВ – 75 мес (95 % ДИ 60,1–79,2). Пятилетняя БРВ в общей группе значимо зависела от стадии pT: при pT0 – 81,3 %, pT1 – 81,3 %, pT2 – 73,5 %, pT3 – 53,0 %, pT4 – 16,6 %; $p < 0{,}001$ (рис. 1), а также от статуса pN. Медиана БРВ при pN0 составила 75 мес (95 % ДИ

Таблица 1. *Периоперационная характеристика пациентов (n = 214)*
Table 1. *Perioperative characteristics of patients (n = 214)*

Характеристика Characteristic	Группа 1, *n* = 73 Group 1, *n* = 73	Группа 2, *n* = 141 Group 2, *n* = 141	*p*
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%): мужской male женский female	 61 (83,6) 12 (16,4)	 104 (73,8) 37 (26,2)	0,106
Возраст, медиана (95 % доверительный интервал), лет Age, median (95 % confidence interval), years	61,0 (59,2–63,2)	64,0 (62,2–65,5)	0,058
Стадия cT, *n* (%): cT stage, *n* (%): 2 3 4	 23 (31,5) 40 (54,8) 10 (13,7)	 57 (40,4) 66 (46,8) 18 (12,8)	0,107
Стадия cN, *n* (%): cN stage, *n* (%): 0 1 2	 62 (85,0) 8 (10,9) 3 (4,1)	 128 (90,8) 10 (7,1) 3 (2,1)	0,196
Индекс Кетле, медиана, кг/м^2 Quetelet's index, median, kg/m^2	27,3	26,2	0,262
Клиренс креатинина по Кокрофту–Голту, медиана, мл/мин Creatinine clearance per the Cockcroft and Gault formula, median, mL/min	74,05	66,32	0,223
Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, медиана, мл/мин/1,73 м^2 Glomerular filtration rate per CKD-EPI, median, mL/min/1.73m^2	64,0	63,1	0,925
Предоперационный гидронефроз, *n* (%): Preoperative hydronephrosis, *n* (%): есть presence нет absence	 29 (39,7) 44 (60,3)	 48 (34,0) 93 (66,0)	0,446
Среднее содержание гемоглобина до операции, г/л Mean of hemoglobin content before surgery, g/L	119,39 ± 2,23	128,44 ± 2,1	0,007
Вид деривации мочи, *n* (%): Urinary diversion type, *n* (%): ортотопический резервуар orthotopic neobladder илиум кондуит ileal conduit уретерокутанеостомия cutaneous urinary diversion	 45 (61,6) 21 (28,7) 7 (9,7)	 78 (55,3) 54 (38,4) 9 (6,3)	0,686
Средняя продолжительность операции, мин Mean operative time, min	223,34 ± 7,6	235,58 ± 5,6	0,225
Средний объем кровопотери, мл Mean blood loss volume, mL	555,68 ± 60,1	500,39 ± 31,3	0,37

Примечание. *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – Коллаборация по эпидемиологии хронической болезни почек.*
Note. *CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.*

Таблица 2. *Послеоперационные патоморфологические характеристики пациентов (n = 214). Сравнение выполнено с использованием χ^2-критерия и U-критерия (U-тест)*

Table 2. *Postoperative pathomorphological characteristics (n = 214). Comparison was performed using the χ^2-criterion and U-criterion (U-test)*

Характеристика Characteristic	**Группа 1, *n* = 73** Group 1, *n* = 73	**Группа 2, *n* = 141** Group 2, *n* = 141	***p***
Стадия pT, *n* (%): pT stage, *n* (%):			
0	22 (30,1)	1 (0,7)	<0,001
1	8 (11,0)	15 (10,6)	
2a, b	18 (24,7)	40 (28,4)	
3a, b	5 (6,8)	38 (27)	
4a	20 (27,4)	47 (33,3)	
Статус pN, *n* (%): pN stage, *n* (%):			
0	54 (74,0)	102 (72,3)	0,776
1	7 (9,6)	14 (9,9)	
2	10 (13,7)	22 (15,6)	
3	2 (2,7)	3 (2,1)	
Количество удаленных лимфатических узлов, медиана (95 % доверительный интервал) Number of dissected lymph nodes, median (95 % confidence interval)	28 (25,4–31,5)	29 (27,7–33,6)	0,306
Лимфоваскулярная инвазия, *n* (%): Lymphovascular invasion, *n* (%):			
не выявлена absence	60 (82,2)	121 (85,8)	0,805
выявлена presence	13 (17,8)	20 (14,2)	

60,1–79,2), при pN+ – 16 мес (95 % ДИ 11,4–20,6; p <0,001) (рис. 2). При наличии лимфоваскулярной инвазии 5-летняя БРВ составила 28,3 % (медиана – 14 мес), при отсутствии – 73,0 % (медиана не достигнута); p <0,001 (рис. 3).

Медиана ОВ в группе 1 не достигнута, а группе 2 составила 42 мес (95 % ДИ 14,1–69,8; p = 0,027). Пятилетняя ОВ составила 62 % в группе 1 и 47,1 % в группе 2. Медиана БРВ в группе 1 не достигнута, в группе 2 составила 53 мес (95 % ДИ 26,2–79,8). Пятилетняя БРВ в группе 1 – 64,2 % (p = 0,032), в группе 2 – 49,3 %. Пятилетняя ОСВ в группе 1 – 75,2 % (медиана не достигнута). В группе 2 медиана ОСВ составила 64 мес (95 % ДИ 42,1–85,9; p = 0,031).

Таким образом, пациенты после проведения НАПХТ выигрывают именно в долгосрочном периоде наблюдения по сравнению с пациентами, не получавшими цисплатинсодержащую терапию (табл. 3).

При проведении регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, значимо влияющих на риск развития рецидива заболевания (табл. 4), оказалось, что наличие лимфоваскулярной инвазии увеличивает данный риск в 3,64 раза. Наличие метастатического поражения лимфатических узлов также чаще приводит к развитию рецидива (отношение рисков (ОР) 2,61). Причем результат категориального анализа показал, что значимым фактором является наличие метастазов в 2 лимфатических узлах и более (ОР для статуса pN2 3,8; 95 % ДИ 2,1–6,9; p <0,001). У пациентов, получавших в предоперационном периоде НАПХТ, риск развития рецидива был значительно ниже (ОР 0,541). Однако дальнейшая оценка результатов лечения в группе пациентов, получавших цисплатинсодержащую НАПХТ, показала, что именно наличие качественного гистологического ответа является залогом длительного отсутствия рецидива заболевания (ОР частичного ответа 0,283; 95 % ДИ 0,08–1,0; p = 0,05, ОР полного ответа 0,087; 95 % ДИ 0,011–0,668; p = 0,019).

Среди пациентов, получавших цисплатинсодержащую НАПХТ, 5-летняя БРВ у пациентов с полным ответом составила 93,3 % (медиана не достигнута), с частичным ответом – 69,2 % (медиана не достигнута), у пациентов без ответа на НАПХТ не превысила 47,2 % (медиана 33 мес; 95 % ДИ 26,3–47,5; p = 0,003) (рис. 4).

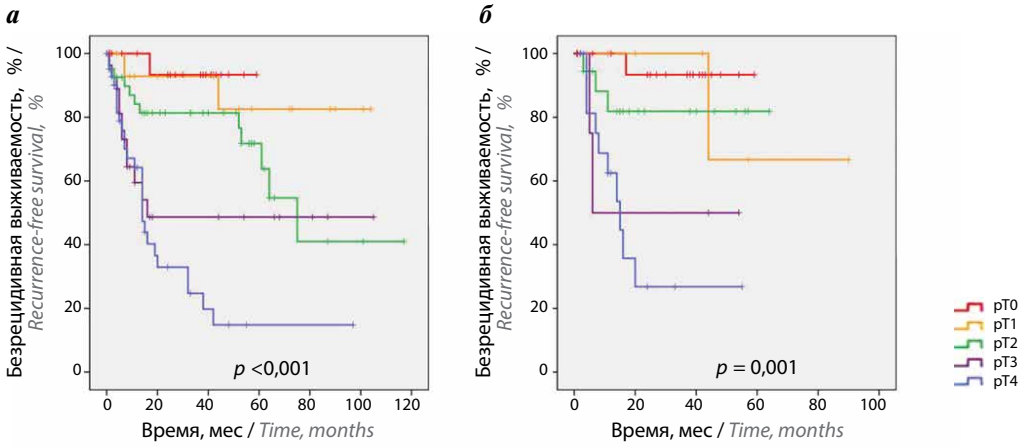


Рис. 1. *Зависимость безрецидивной выживаемости от стадии pT: а – в общей когорте пациентов, n = 214; б – после неоадъювантной химиотерапии, n = 73*
Fig. 1. *Dependence of recurrence-free survival on pathological T stage: a – in all patient groups, n = 214; б – after neoadjuvant therapy, n = 73*

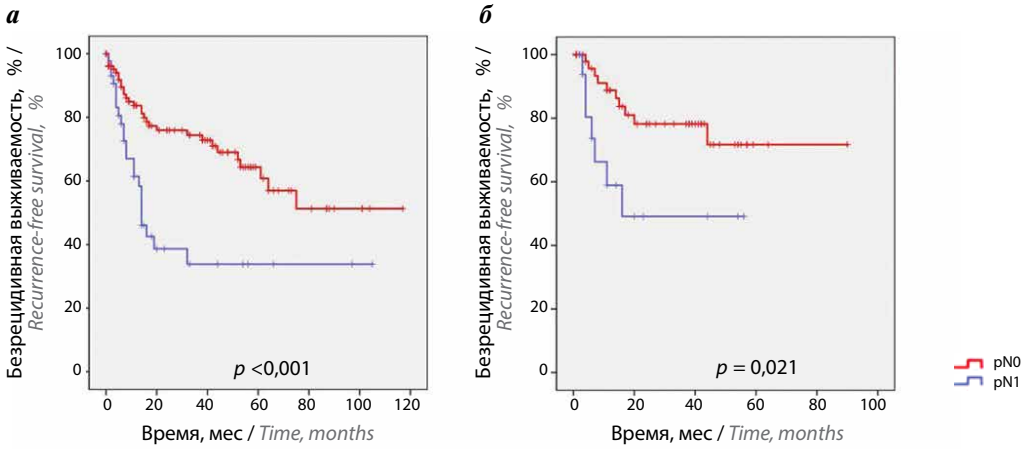


Рис. 2. *Зависимость безрецидивной выживаемости от статуса pN: а – в общей когорте пациентов, n = 214; б – после неоадъювантной химиотерапии, n = 73*
Fig. 2. *Dependence of recurrence-free survival on pathological N stage: a – in all patient groups, n = 214; б – after neoadjuvant therapy, n = 73*

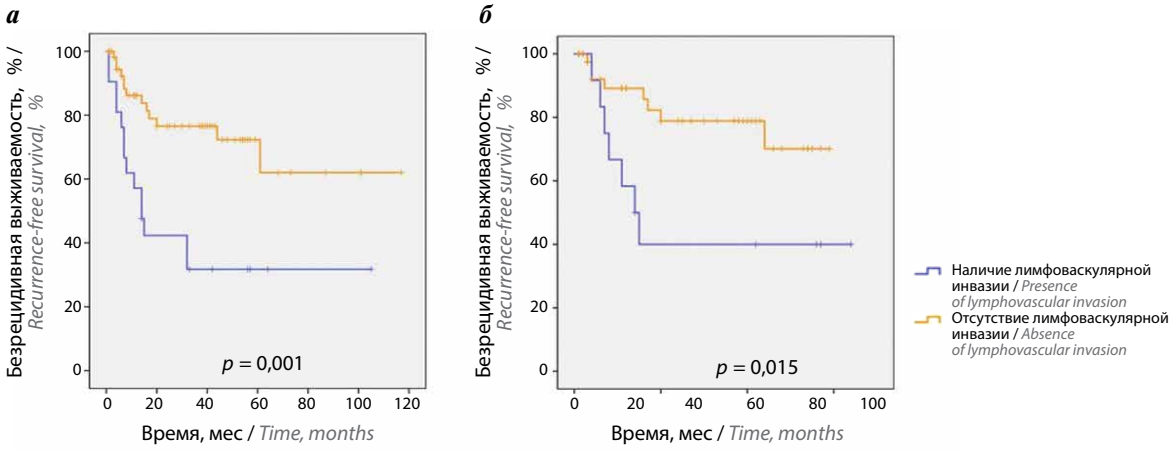


Рис. 3. *Зависимость безрецидивной выживаемости от наличия лимфоваскулярной инвазии: а – в общей когорте пациентов, n = 214; б – после неоадъювантной химиотерапии, n = 73*
Fig. 3. *Dependence of recurrence-free survival on the presence of lymphovascular invasion: a – in all patient groups, n = 214; б – after neoadjuvant therapy, n = 73*

Таблица 3. *Оценка общей и безрецидивной выживаемости после радикальной цистэктомии в группах (n = 214)*

Table 3. *Overall and recurrence-free survival after radical cystectomy in all groups of patients (n = 214)*

Показатель Characteristic	**Группа 1, *n* = 73** Group 1, *n* = 73	**Группа 2, *n* = 141** Group 2, *n* = 141	***p***
Общая выживаемость, %: Overall survival, %:			
12 мес 12 months	82,5	75,0	0,027
24 мес 24 months	69,7	57,9	
60 мес 60 months	62,0	44,4	
Безрецидивная выживаемость, %: Recurrence-free survival, %:			
12 мес 12 months	83,9	73,7	0,032
24 мес 24 months	73,9	60	
60 мес 60 months	71,3	49,3	

Таблица 4. *Оценка влияния различных факторов на риск развития рецидива заболевания у пациентов после радикальной цистэктомии*

Table 4. *Evaluation of the influence of various factors on the risk of recurrence in patients after radical cystectomy*

Фактор Factor	***n***	**Отношение рисков** Hazard ratio	**95 % доверительный интервал** 95 % confidence interval	***p***
Лимфоваскулярная инвазия Lymphovascular invasion	214	3,644	1,304–10,186	0,014
Статус pN pN stage	214	2,613	1,52–4,49	0,001
Статус pN: pN stage:	214			
N0		–	–	
N1		1,084	0,381–3,081	0,88
N2		3,812	2,108–6,895	<0,001
Количество удаленных лимфатических узлов Number of dissected lymph nodes	214	0,991	0,96–1,023	0,586
Проведение неоадъювантной полихимиотерапии Administration of neoadjuvant polychemotherapy	73	0,541	0,303–0,963	0,037
Гистологический ответ: Pathological response:	73			
отсутствует no response		–	–	
частичный partial		0,283	0,08–1,00	0,05
полный complete		0,087	0,011–0,668	0,019

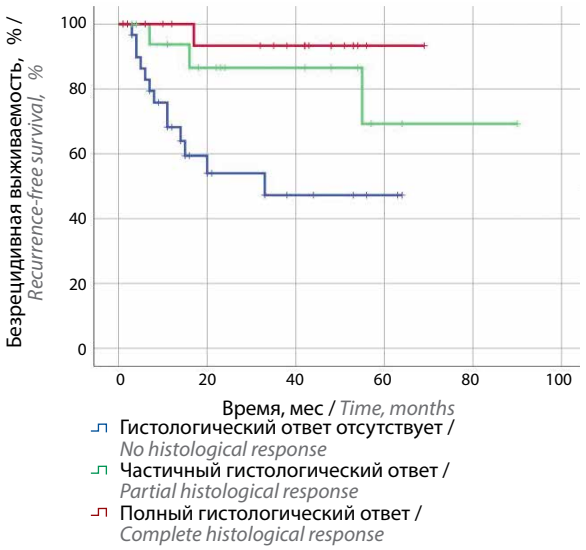


Рис. 4. *Зависимость безрецидивной выживаемости от гистологического ответа на неоадъювантную химиотерапию (n = 73)*
Fig. 4. *Dependence of recurrence-free survival on histological response after neoadjuvant chemotherapy (n = 73)*

Обсуждение

Радикальная цистэктомия остается стандартом лечения МИРМП, обеспечивая отличный локальный контроль над заболеванием, однако 10-летняя выживаемость без прогрессирования при проведении только хирургического лечения колеблется от 44,3 до 93 % в зависимости от стадии pT, при наличии местно-распространенной опухоли не превышает 36,6 %, а при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов снижается до 16,7 %, что подтверждает необходимость системного лечения таких пациентов [12–14]. В нашем исследовании медиана 5-летней выживаемости в общей группе составила 61 мес, а 10-летняя выживаемость – 52,7 %. Выявлена зависимость 5-летней БРВ в общей группе от pT-стадии опухоли (81 % при pT0–1 и 53 % – при pT3).

Одним из путей улучшения показателей выживаемости больных после РЦЭ является проведение НАПХТ, потенциальными преимуществами которой являются снижение стадии опухоли и цистотоксическое воздействие на клинически и радиологически неопределяемые микрометастазы опухоли. Несмотря на применение НАПХТ в различных режимах уже более 40 лет [15], далеко не во всех исследованиях удалось доказать ее преимущество [16], а результаты метаанализов показали, что она обеспечивает увеличение ОВ всего на 5–7 % [17, 18]. С учетом потенциальных побочных эффектов и отсутствия объективных предикторов эффективности данный вид лечения не получил широкого распространения [19, 20].

Стандартными схемами НАПХТ являются GC (гемцитабин + цисплатин), MVAC (метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин), DD-MVAC (высокодозный MVAC) и MCV (метотрексат + цисплатин + винбластин + кальция фолинат), причем наибольшее распространение получили схемы GC и DD-MVAC [21].

По данным некоторых исследований, схема DD-MVAC обеспечивает высокоэффективный локальный контроль (частота полного ответа, снижение стадии ypT) [22], при этом 3-летняя выживаемость без прогрессирования по этой схеме достигает 69 %, превышая аналогичные показатели в группе GC (58 %) [8]. В то же время известно, что такие нежелательные явления, как гематологическая токсичность, астения, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, значительно более выражены при проведении необходимых 6 циклов DD-MVAC, чем при проведении 3–4 циклов НАПХТ по схеме GC [22], что может значительно затруднить подготовку пациента и отдалить радикальное оперативное лечение. Наконец, показатели 5-летней ОВ в группах GC и DD-MVAC сопоставимы [23]. Таким образом, схема GC при значительно меньшей токсичности может обеспечить должный онкологический результат [24]. В нашем исследовании НАПХТ по схеме GC достоверно увеличила ОВ: медиана с НАПХТ составила 61 мес (95 % ДИ 43,8–78,2), без НАПХТ – 42 мес (95 % ДИ 14,1–69,8; $p = 0{,}027$). У пациентов, получавших НАПХТ, 3-летняя БРВ достигла 71,3 %.

Однако в настоящее время основной вопрос, на наш взгляд, не в проведении НАПХТ всем пациентам с МИРМП, а в наличии химиорезистентных опухолей и сильной зависимости онкологического результата лечения от полноты гистологического ответа. Так, по данным литературы, даже стадии ypTa ± Tis и ypT1 ± Tis ассоциированы со значимо более высоким риском рецидива (ОР 3,20; 95 % ДИ 1,40–7,30 и ОР 4,03; 95 % ДИ 2,13–7,63 соответственно), чем стадия с полным ответом ypT0 [25]. Полный гистологический ответ, согласно источникам, встречается в 10–50 % случаев. По нашему мнению, этот показатель может зависеть от количества проведенных курсов НАПХТ (включения в исследование пациентов менее чем с 3 курсами), выбранной схемы НАПХТ, полноты первичной трансуретральной резекции, особенностей выборки пациентов (стадия cT и cN), а также чувствительности опухоли к полихимиотерапии [26, 27]. В представленном исследовании степень гистологического ответа опухоли на химиотерапию оказалась сильным предиктором длительного отсутствия рецидива заболевания (ОР ypT0 0,087; 95 % ДИ 0,011–0,668; $p = 0{,}019$).

В настоящее время продолжается активный поиск предикторов химиорезистентности, в том числе с оценкой молекулярно-генетических подтипов опухолей, частотой и расположением генетических мутаций,

что позволило бы персонифицировать необходимость назначения НАПХТ [28, 29], однако высокоспецифичных и доступных к использованию маркеров в нашем распоряжении, к сожалению, пока нет.

В последние годы с успехом проводятся исследования комбинированных иммуно-химиотерапевтических схем периоперационной системной терапии МИРМП [30]. Кроме того, появляются весьма обнадеживающие результаты клинических исследований нового класса препаратов – конъюгатов моноклональных антител и цитотоксического агента, которые могут быть использованы для проведения НАПХТ у пациентов с МИРМП [31, 32]. Результаты исследований показывают преимущество этих новых подходов в сравнении с традиционными схемами химиотерапии на основе цисплатина.

Заключение

Предикторами выживаемости больных после РЦЭ являются Т-стадия, N-статус (метастазы в 2 лимфатических узлах и более), наличие лимфоваскулярной инвазии. Проведение НАПХТ значимо увеличивает ОВ и является залогом длительного отсутствия рецидива заболевания, однако наиболее сильным фактором, увеличивающим выживаемость больных после РЦЭ, является полнота гистологического ответа на НАПХТ. С учетом обнадеживающих результатов по БРВ после РЦЭ у пациентов с полным гистологическим ответом на НАПХТ актуальным остается не только внедрение в практику новых препаратов и их комбинаций, но и поиск предикторов отсутствия химиорезистентности МИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Jubber I., Ong S., Bukavina L. et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. Eur Urol 2023;84(2):176–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatelskiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy medicinskiy issledovatelskiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
4. Witjes J.A., Bruins H.M., Carrión A. et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2023 Guidelines. Eur Urol 2024;85(1):17–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.08.016
5. Powles T., Bellmunt J., Comperat E. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(3):244–58. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
6. Kitamura H., Tsukamoto T., Shibataet T. et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy comparedwithradical cystectomyalone for muscle-invasive bladdercancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. Ann Oncol 2014;25(6):1192–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu126
7. Lee Y., Kim Y., Hong B. et al. Comparison of clinical outcomes in patients with localized or locally advanced urothelial carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy involving gemcitabine-cisplatin and high dose-intensity MVAC. J Cancer Res Clin Oncol 2021;147(11):3421–9. DOI: 10.1007/s00432-021-03582-x
8. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol 2022;40(18):2013–22. DOI: 10.1200/JCO.21.02051
9. Donat S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? World J Urol 2006;24(5):557–64. DOI: 10.1007/s00345-006-0117-8
10. Fahmy O., Khairul-Asri M.G., Schubert T. et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2018;36(2):54–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.11.007
11. Gakis G., Black P., Bochner B. et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. Eur Urol 2017;71(4):545–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.035
12. Hautmann R., de Petriconi R., Pfeiffer C. et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028
13. Ghoneim M., Abdel-Latif M., Abol-Enein H. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol 2008;180(1):121–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.024
14. Stein J.P., Lieskovsky G., Coteet R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
15. Trifard F., Chrétien Y., Vallantin X. et al. Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide) in the treatment of invasive urothelial tumors of the bladder. Preliminary results of a prospective study concerning 22 patients. Ann Urol (Paris) 1988;22(3):216–9. PMID: 3401004
16. Sherif A., Rintala E., Mestad O. et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic Cystectomy Trial 2. Scand J Urol Nephrol 2002;36(6): 419–25. DOI: 10.1080/003655902762467567
17. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48(2):202–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006
18. Winquist E., Kirchner T., Segal R. et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review

and meta-analysis. J Urol 2004;171(2 Pt 1):561–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000090967.08622.33
19. David K., Milowsky M., 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
20. Burger M., Mulders P., Witjes W. Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. Eur Urol 2012;61(5):1070–1. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.039
21. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
22. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. Eur Urol 2021;79(2):214–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.024
23. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2024;25(2):255–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00587-9
24. Ruplin A., Spengler A., Montgomery R., Wright J. Downstaging of muscle-invasive bladder cancer using neoadjuvant gemcitabine and cisplatin or dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin as single regimens or as switch therapy modalities. Clin Genitourin Cancer 2020;18(5):e557–62. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.02.010
25. Ravi P., Pond G., Diamantopouloset L. et al. Optimal pathological response after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results from a global, multicenter collaboration. BJU Int 2021;128(5):607–14. DOI: 10.1111/bju.15434
26. Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н. и др. Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(3):92–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98
Karyakin O.B., Vorobyov N.V., Zaborskiy I.N. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(3):92–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98
27. Homayoun Z., Patrick N.E., Adrian S.F. et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;67(2):241–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.007
28. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadieet H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell 2017;171(3):540–56.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
29. Lopez-Beltran A., Blanca A., Cimadamore A. et al. Molecular classification of bladder urothelial carcinoma using nanostring-based gene expression analysis. Cancers (Basel) 2021;13(21):5500. DOI: 10.3390/cancers13215500
30. Powles T., Catto J., Galsky M.D. et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 2024;391(19):1773–86. DOI: 10.1056/NEJMoa2408154
31. Galsky M.D., Hoimes C., Necchi A. et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. Future Oncol 2021;17(24):3137–50. DOI: 10.2217/fon-2021-0273
32. Калпинский А.С., Маилян О.А. Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака. Онкоурология 2024;20(4):75–89. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89
Kalpinskiy A.S., Mailyan O.A. New capabilities of 2nd and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(4):75–89. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89

Вклад авторов
В.А. Атдуев: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;
Д.С. Ледяев: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи;
Ю.О. Любарская, Н.В. Приходько, К.А. Атдуев, З.К. Кушаев, Д.К. Липатов: сбор материала.
Authors' contributions
V.A. Atduev: development of the concept and design of research, reviewing of publications of the article's theme, collection of material, analysis of the obtained data, article writing and editing;
D.S. Ledyaev: reviewing of publications of the article's theme, collection of material, analysis and statistical processing of the obtained data, article writing;
Yu.O. Lyubarskaya, N.V. Prikhod'ko, K.A. Atduev, Z.K. Kushaev, D.K. Lipatov: collection of material.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.А. Атдуев / V.A. Atduev: https://orcid.org/0000-0003-4478-7282
Д.С. Ледяев / D.S. Ledyaev: https://orcid.org/0000-0002-9271-2536
Ю.О. Любарская / Yu.O. Lyubarskaya: https://orcid.org/0000-0003-1916-2467
Н.В. Приходько / N.V. Prikhod'ko: https://orcid.org/0009-0000-4475-3950
К.А. Атдуев / K.A. Atduev: https://orcid.org/0009-0000-1143-8567
З.К. Кушаев / Z.K. Kushaev: https://orcid.org/0000-0001-9366-8154
Д.К. Липатов / D.K. Lipatov: https://orcid.org/0009-0001-1331-3052

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 ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства».
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 Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.05.2025. **Принята к публикации:** 06.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 12.05.2025. **Accepted for publication:** 06.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129

CC BY 4.0

Неоадъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Е.А. Усынин[1], А.К. Гураль[2], Л.А. Таширева[1], С.В. Вторушин[1], З.А. Юрмазов[1]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;
[2]ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115

Контакты: Евгений Анатольевич Усынин *gusi70@list.ru*

Введение. Появление ингибиторов контрольных точек открыло новые возможности использования неоадъювантной лекарственной терапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Комбинация цитостатиков с новыми онкоиммунологическими препаратами имеет ряд теоретических обоснований и активно изучается в серии клинических рандомизированных исследований II и III фаз.
Цель исследования – сравнительная оценка непосредственной эффективности комбинированной лекарственной противоопухолевой терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
Материалы и методы. В исследование включены больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (T2–3N0–1M0), получавшие комбинированное лечение в объеме предоперационной лекарственной терапии и хирургического вмешательства.
Результаты и заключение. Показана высокая непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба с гемцитабином и цисплатином в группе гиперэкспрессоров (PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд белка программированной клеточной смерти 1) ≥5 %). Частота общих ответов составила до 95 %. Частота полных и частичных регрессий – 87,0 % против 47,0 % при использовании комбинации цитостатиков (p = 0,021). Уровень экспрессии PD-L1 ≥5 % в опухоли может быть использован в качестве предиктора эффективности терапии при применении ингибиторов контрольных точек. Наличие полной и частичной регрессии опухоли после комбинированной лекарственной терапии может рассматриваться в качестве основания для отказа от выполнения радикальной цистэктомии и изменения стратегии лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак, ингибитор контрольных точек, неоадъювантная терапия

Для цитирования: Усынин Е.А., Гураль А.К., Таширева Л.А. и др. Неоадъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):124–9.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129

Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer

E.A. Usynin[1], A.K. Gural[2], L.A. Tashireva[1], S.V. Vtorushin[1], Z.A. Yurmazov[1]

[1]Oncology Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;
[2]Tomsk Regional Oncology Dispensary; 115 Lenina Prospekt, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Evgeny Anatolyevich Usynin *gusi70@list.ru*

Background. Development of checkpoint inhibitors opened new possibilities in using neoadjuvant drug therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Combination of cytostatics with new immunotherapeutic drugs has a number of theoretical justifications and is being actively studied in several phase II and III randomized clinical trials.
Aim. To compare immediate efficacy of combination anti-tumor drug therapy containing checkpoint inhibitors in patients with muscle-invasive bladder cancer.
Materials and methods. The study included patients with muscle-invasive bladder cancer (T2–3N0–1M0) who received combination treatment in the form of preoperative drug therapy and surgical intervention.

Results and conclusion. High immediate efficacy of atezolizumab combination with gemcitabine and cisplatin in the hyperexpression group (PD-L1 (programmed death-ligand 1) ≥5 %) was observed. Overall response rate was up to 95 %. Complete and partial response rate was 87.0 % versus 47.0 % for combination of cytostatics (p = 0.021). Tumor PD-L1 expression level ≥5 % can be used as a predictor for efficacy of therapy using checkpoint inhibitors. Complete and partial tumor regression after combination drug therapy can be considered a reason to cancel radical cystectomy and to change treatment strategy.

Keywords: muscle-invasive cancer, checkpoint inhibitor, neoadjuvant therapy

For citation: Usynin E.A., Gural A.K., Tashireva L.A. et al. Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):124–9. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129

Введение

Опухоли мочевого пузыря с инвазией детрузора, известные как мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, занимают в общей популяции больных до 40 %. Среди них около 20 % впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря и 15–20 % диагностируются в результате прогрессирования поверхностного рака мочевого пузыря (мышечно-неинвазивного рака) до его инвазивной формы. Эффективность лечения больных этой группы тесно связана с вопросом определения оптимальной тактики и стратегии ведения пациентов [1].

Радикальная цистэктомия с диссекцией тазовых узлов остается наиболее эффективным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В настоящее время активно изучается роль неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) в сочетании как с цистэктомией, так и с органосохраняющей операцией [2, 3]. Отмечено, что эффективность НАХТ при лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря может рассматриваться в качестве самостоятельного прогностического фактора [4]. Анализ данных современной литературы демонстрирует увеличение опухолевоспецифической выживаемости на 5–10 % при использовании НАХТ при опухолях cT2–4N0M0 [5, 6]. Однако отмечено, что группа больных мышечно-инвазивным раком достаточно разнородна и эффективность НАХТ может зависеть от ряда факторов, обладающих прогностической значимостью в отношении исхода заболевания [7, 8].

Одним из последних рандомизированных исследований, в котором продемонстрирована высокая эффективность использования комбинации противоопухолевых препаратов при инвазивном раке мочевого пузыря, является исследование III фазы NIAGARA. Дизайн исследования предполагал проведение комбинированной лекарственной терапии (цитостатики + ингибиторы PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд белка программированной клеточной смерти 1)) в периоперационном режиме с выполнением радикальной цистэктомии. Расчетная бессобытийная выживаемость через 24 мес составила 67,8 % в группе ингибиторов PD-L1 и 59,8 % в группе сравнения. В группе больных, где использованы ингибиторы PD-L1, зарегистрировано 37,3 % полных патоморфологичских ответов опухоли на проведенное лечение [9].

В качестве предиктора эффективности терапии ингибиторами контрольных точек при лечении больных уротелиальным раком изучается роль определения уровня экспрессии PD-L1 [10]. Так, в исследовании PURE-01 (NCT02736266) экспрессия PD-L1 оказалась наиболее сильным предиктором устойчивого ответа опухоли в результате проведенного комбинированного лечения [11]. Оценка предиктивной значимости PD-L1 представлена в исследовании R. Li и соавт. Отмечено, что биомаркеры, такие как уровень экспрессии PD-L1, могут быть использованы для рационального планирования клинических исследований, направленных на персонализацию системной терапии пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [12]. Напротив, в исследовании J. Wu и соавт. отмечено, что степень инфильтрации опухоли лимфоцитами $CD68^+$ и уровень PD-L1-экспрессии не могут предсказывать ответ на НАХТ у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [13].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что единой точки зрения на необходимость определения уровня экспрессии PD-L1 в качестве предсказательного фактора в отношении эффективности терапии ингибиторами контрольных точек нет. Кроме этого, целесообразность проведения органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря остается предметом дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести анализ непосредственной эффективности комбинированной лекарственной терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря перед хирургическим лечением.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных (52 (87 %) мужчины, 8 (13 %) женщин) переходноклеточным раком мочевого пузыря T2a–3bN0–1M0, G_{1-3}, без признаков отдаленного метастазирования,

Таблица 1. *Распределение больных в группах в зависимости от стадии опухолевого процесса, n (%)*
Table 1. *Distribution of the patients per tumor stage, n (%)*

Группа больных Patient group	Морфологическая стадия по классификации TNM Morphological stage per the TNM classification			
	cT2aN0–1M0	cT2bN0–1M0	cT3aN0–1M0	cT3bN0–1M0
M-VAC	1 (5)	7 (35)	9 (45)	3 (15)
GC	2 (10)	7 (35)	7 (35)	4 (20)
GC + PD-L1	2 (10)	6 (30)	8 (40)	4 (20)
Всего *Total*	*5 (8,3)*	*20 (33,3)*	*24 (40)*	*11 (18,3)*

Примечание. *Здесь и в табл. 2–4: M-VAC – метотрексат, винбластин, цисплатин, доксорубицин; GC – гемцитабин, цисплатин; PD-L1 – лиганд белка программированной клеточной смерти 1.*
Note. *Here and in tables 2–4: M-VAC – methotrexate, vinblastine, cisplatin, doxorubicin; GC – gemcitabine, cisplatin; PD-L1 – programmed death-ligand 1.*

получавшие противоопухолевое лечение в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН и отделения онкоурологии Томского областного онкологического диспансера. Средний возраст больных составил 56,5 ± 0,5 года. Пациенты были разделены на 3 группы.

Пациентам 1-й группы (n = 20; группа исторического контроля) было проведено 4–6 курсов системной полихимиотерапии в неоадъювантном режиме по стандартной схеме M-VAC (метотрексат 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, винбластин 4 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день, доксорубицин 30 мг/м^2 во 2-й день).

Пациентам 2-й группы (n = 20) было проведено 4–6 курсов системной полихимиотерапии в неоадъювантном режиме по стандартной схеме GC (гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день).

Пациентам 3-й группы (n = 20) было проведено 4–6 курсов комбинированной лекарственной терапии по схеме GC + PD-L1 (гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день, атезолизумаб 1200 мг в 3-й день). В данную группу включались пациенты только с уровнем экспрессии PD-L1 ≥5 % и/или индексом CPS (combined positive score, комбинированный положительный показатель) ≥10.

Перерыв между курсами терапии во всех группах составлял от 3 до 4 нед. Изучение местной распространенности опухолевого процесса выполняли с использованием ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и светооптической цистоскопии с проведением замера 2 максимальных размеров опухоли, оценкой количества новообразований, характера роста и степени инвазии мышечной оболочки мочевого пузыря.

Степень распространения опухолевого процесса оценивали в соответствии с международной классификацией TNM (табл. 1).

На биопсийном и операционном материалах проведено морфологическое исследование с определением гистотипа опухоли, ее степени дифференцировки.

При гистологическом исследовании опухоли мочевого пузыря у всех пациентов установлен переходноклеточный уротелиальный рак. Уровень экспрессии PD-L1 определяли с помощью иммуногистохимического исследования с использованием иммуностейнера Ventana BenchMark (Ultra clone SP142, Ventana).

Встречались варианты уротелиального рака с плоскоклеточной дифференцировкой. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли представлено в табл. 2.

При анализе групп пациентов не обнаружено значимых различий по возрасту, полу, стадии заболевания, степени дифференцировки злокачественного процесса, характеру роста опухоли, что предполагало объективное сопоставление сравниваемых групп.

Таблица 2. *Распределение больных в группах в зависимости от степени дифференцировки опухоли, n (%)*
Table 2. *Distribution of the patients per tumor differentiation grade, n (%)*

Группа больных Patient group	Степень дифференцировки Differentiation grade		
	высокая (G_1) high	умеренная (G_2) moderate	низкая (G_3) low
M-VAC	12 (60)	6 (30)	2 (10)
GC	10 (50)	5 (25)	5 (25)
GC + PD-L1	11 (55)	5 (25)	4 (20)

Результаты

Общее количество курсов лечения составило 282. У 39 (65 %) пациентов проведено 1–4 курса лекарственной терапии (156 курсов). У 21 (35 %) пациента при убедительных признаках регрессии опухоли количество курсов было доведено до 6 (126 курсов). Увеличение количества курсов системной лекарственной терапии значимо не влияло на параметры системной токсичности и не приводило к отмене лечения. Оценка непосредственной эффективности НАХТ проводилась через 30 дней по завершении последнего курса лекарственной терапии в соответствии с критериями шкал I-RECIST и RECIST 1.1 (табл. 3). Наличие полных регрессий было подтверждено результатами планового морфологического исследования операционного материала.

Анализ представленных данных демонстрирует значимое увеличение числа полных и частичных регрессий опухоли при добавлении к комбинации химиопрепаратов ингибиторов PD-L1. Так, частота полных и частичных регрессий при использовании комбинации цитостатиков с ингибиторами контрольных точек была выше и составила 87,0 % против 47,0 % при использовании классической химиотерапии (обе группы M-VAC и GC) ($p = 0{,}021$). Напротив, число пациентов со стабилизацией и прогрессированием процесса было выше в группах системной химиотерапии (обе группы M-VAC и GC) (53 %) по сравнению с изучаемым триплетом (13 %).

Нами проведен анализ количества операций и их объема, выполненных после НАХТ, в зависимости от ее эффективности. К абсолютным показаниям к выполнению радикальной цистэктомии мы отнесли случаи прогрессии опухоли на этапах лекарственного лечения и после его завершения. Так, было выполнено 11 цистэктомий (у всех пациентов с признаками прогрессирования заболевания и частично у пациентов со стадией процесса T2–3a–bN0–1M0, у которых достигнута стабилизация процесса). У пациентов со стадией cT2aN0–1M0 не отмечено случаев прогрессии опухоли, и им не выполнено ни одной цистэктомии. При стадии опухолевого процесса cT2bN0–1M0 из 20 операций выполнено 2 (10 %) цистэктомии при наличии клинических признаков прогрессирования и степени дифференцировки G_3 (табл. 4).

Заключение

Показана высокая непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба с гемцитабином и цисплатином в группе гиперэкспрессоров (PD-L1 ≥5 %). Частота общих ответов составила до 95 %. Частота полных и частичных регрессий – 87,0 % против 47,0 % при использовании комбинации цитостатиков ($p = 0{,}021$). Уро-

Таблица 3. *Непосредственная эффективность лечения в зависимости от схем лекарственной терапии, n (%)*
Table 3. *Immediate treatment efficacy depending on drug therapy scheme, n (%)*

Группа больных Patient group	Полная регрессия Complete response	Частичная регрессия Partial response	Стабилизация процесса Stable disease	Прогрессирование процесса Disease progression
M-VAC	1 (5)	8 (40)	8 (40)	3 (15)
GC	2 (10)	8 (40)	8 (40)	2 (10)
GC + PD-L1	5 (25)	12 (60)	2 (10)	1 (5)

Таблица 4. *Объем хирургического лечения в группах больных после неоадъювантной лекарственной терапии, n*
Table 4. *Volume of surgical treatment in the patients after neoadjuvant drug therapy, n*

Группа больных Patient group	Трансуретральная резекция Transurethral resection	Открытая резекция мочевого пузыря Open bladder resection	Цистэктомия Cystectomy
M-VAC	10	4	6
GC	10	6	4
GC + PD-L1	14	5	1

вень экспрессии PD-L1 ≥5 % в опухоли может быть использован в качестве предиктора эффективности терапии при применении ингибиторов контрольных точек. Наличие полной и частичной регрессии опухоли после комбинированной лекарственной терапии может рассматриваться в качестве основания для отказа от выполнения радикальной цистэктомии и изменении стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. Lancet 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8
2. Cahn D.B., Handorf E., Nordsiek M. et al. Contemporary utilization trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy and bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34(suppl 2S, abstr 387). DOI: 10.1002/cncr.30900
3. Троянов А.В., Дементьев И.О., Заборский И.Н. и др. Тримодальная органосохраняющая терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине 2023;10(1):111–25. DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-10
Troynov A.V., Dementev I.O., Zaborsky I.N. et al. Trimodal organ-preserving treatment of muscle-invasive bladder cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal 2023;10(1):111–25. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-10
4. De Porras V.R., Pardo J.C., Etxaniz O., Font A. Neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: current clinical scenario, future perspectives, and unsolved questions. Crit Rev Oncol Hematol 2022:178:103795. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103795
5. Arcangeli G., Strigari L., Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of clinical trails. Crit Rev Oncol Hematol 2015;95(3):387–96. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006
6. Yin M., Joshi M., Meijer R.P. et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. Oncologist 2016;21(6):708–15. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0440
7. Culp S.H., Dickstein R.J., Grossman H.B. et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy J Urol 2014;191(1):40–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.061
8. Lyon T.D., Frank I., Sharma V. et al. A risk-stratified approach to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: implications for patients classified with low-risk disease. World J Urol 2019;37(8):1605–13. DOI: 10.1007/s00345-018-2551-9
9. Powles T., Catto J.W.F., Galsky M.D. et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. NIAGARA Investigators. N Engl J Med 2024;391(19):1773–86. DOI: 10.1056/NEJMoa2408154
10. Szabados B., Kockx M., Assaf Z.J. final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder. Eur Urol 2022;82(2):212–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.013
11. Basile G., Bandini M., Gibb E.A. Neoadjuvant pembrolizumab and radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer: 3-year median follow-up update of PURE-01 trial. Clin Cancer Res 2022;28(23):5107–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2158
12. Li R., Spiess P.E., Gilbert S.M., Necchi A. Towards personalized neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2019;76(1):4–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.027
13. Wu J., Xie R.Y., Wei L.H. et al. Dynamic alteration and prognostic significance of tumor-associated CD68(+) and CD68(+) PD-L1(–) macrophages in muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer Med 2023;12(4):4981–92. DOI: 10.1002/cam4.5191

Вклад авторов
Е.А. Усынин: разработка дизайна исследования;
А.К. Гураль: написание текста статьи;
Л.А. Таширева: обзор публикаций по теме статьи;
С.В. Вторушин: работа с морфологическим материалом, проведение иммуногистохимических исследований;
З.А. Юрмазов: набор клинического материала.
Authors' contributions
E.A. Usynin: developing the research design;
A.K. Gural: article writing;
L.A. Tashireva: reviewing of publications of the article's theme;
S.V. Vtorushin: work with morphological material, immunohistochemical studies;
Z.A. Yurmazov: accumulation of clinical material.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Усынин / E.A. Usynin: https://orcid.org/0000-0001-7127-0188
А.К. Гураль / A.K. Gural: https://orcid.org/0000-0002-0454-7930
Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: https://orcid.org/0000-0003-2061-8417
С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: https://orcid.org/0000-0002-1195-4008
З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: https://orcid.org/0000-0001-5629-8908

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».
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 the Oncology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.09.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 08.09.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-130-135

CC BY 4.0

Редкий случай позднего прогрессирования рака мочевого пузыря в лонную кость без регионарного метастазирования через 12 лет

Х.И. Хакимов[1, 2], И.И. Анисеня[1], Е.А. Усынин[1], А.А. Черняков[1], А.В. Богоутдинова[1], П.К. Ситников[1], Н.В. Васильев[1]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Хуршед Илхомжонович Хакимов *khurshed.1319@gmail.com*

Рак мочевого пузыря занимает значительное место среди всех злокачественных опухолей, на него приходится около 3 % всех новых случаев онкологических заболеваний в год. Примерно 37 % от общего числа случаев рака мочевого пузыря заканчиваются летальным исходом (около 213 тыс. смертей ежегодно). Несмотря на успехи в диагностике и лечении, пациенты с мышечно-инвазивным раком остаются в группе высокого риска развития рецидивов и метастазов, особенно отсроченных, которые могут возникнуть спустя годы после завершения первичного лечения. Эти отсроченные метастатические проявления часто ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и сложностями в лечении. В данной публикации представлен клинический случай позднего прогрессирования рака мочевого пузыря в левую лонную кость без регионарных метастазов через 12 лет после комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогрессирование, кости таза

Для цитирования: Хакимов Х.И., Анисеня И.И., Усынин Е.А. и др. Редкий случай позднего прогрессирования рака мочевого пузыря в лонную кость без регионарного метастазирования через 12 лет. Онкоурология 2025;21(3):130–5.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-130-135

A rare case of late progression of bladder cancer to the pubic bone without regional progression after 12 years

Kh.I. Khakimov[1, 2], I.I. Anisenya[1], E.A. Usynin[1], A.A. Chernyakov[1], A.V. Bogoutdinova[1], P.K. Sitnikov[1], N.V. Vasiliev[1]

[1]Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Cooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;
[2]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Khurshed Ilhomjonovich Khakimov *khurshed.1319@gmail.com*

Bladder cancer occupies a significant place among all malignancies, accounting for approximately 3 % of all new cases of malignancy per year, with approximately 37 % of all bladder cancer cases being fatal (about 213,000 deaths annually). Despite advances in diagnosis and treatment, patients with muscle-invasive cancer remain at high risk for recurrence and metastases, especially delayed metastases that may occur years after completion of primary treatment. These delayed metastatic manifestations are often associated with poor prognosis and treatment difficulties. This article presents a clinical case of late progression of bladder cancer to the left pubic bone without regional metastases 12 years after combination treatment.

Keywords: bladder cancer, progression, pelvic bones

For citation: Khakimov Kh.I., Anisenya I.I., Usynin E.A. et al. A rare case of late progression of bladder cancer to the pubic bone without regional progression after 12 years. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):130–5. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-130-135

Введение

Согласно статистике, рак мочевого пузыря занимает 7-е место по распространенности среди всех онкологических патологий у мужчин и 17-е место у женщин. Пятилетняя общая выживаемость составляет 70 % для пациентов с опухолями, ограниченными мочевым пузырем, но снижается до 34 % у пациентов с опухолями, распространяющимися локально за пределы мочевого пузыря, и до 5 % у пациентов с отдаленными метастазами. Радикальные методы лечения данного заболевания необратимо снижают качество жизни пациентов [1, 2]. Метастатические проявления помимо снижения качества жизни пациента несут прямую угрозу его здоровью. Данный факт диктует необходимость разработки методов эффективной диагностики метастатических проявлений рака мочевого пузыря, а также успешных способов органосохраняющего лечения с учетом онкологической эффективности [3].

Среди морфологических типов рака мочевого пузыря уротелиальная карцинома является наиболее распространенным вариантом. Около 25 % пациентов имеют метастатическое заболевание, пятилетняя выживаемость больных этой группы составляет всего 4,6 % [4]. Отсроченные метастазы при раке мочевого пузыря характеризуются длительным латентным периодом, что связано с дремлющими (дормантными) опухолевыми клетками. Наиболее распространенными локализациями метастазирования являются лимфатические узлы, легкие, печень, брюшина. По данным исследований, частота костных метастазов достигает 30–40 % у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря, что делает кости одной из наиболее уязвимых мишеней. При этом частота метастазирования в костные структуры остается примерно одинаковой во всех возрастных группах пациентов. Характер костных метастазов чаще остеолитический (70 %), хотя также встречаются и остеобластические поражения [4–6]. В исследованиях показано, что отсроченные метастазы в костях часто диагностируются спустя годы после первичного лечения, что связано с молекулярными механизмами реактивации дремлющих клеток в костном микроокружении. Эти механизмы включают взаимодействие опухолевых клеток с костными остеокластами, что провоцирует разрушение костной ткани и дальнейшее прогрессирование метастазов. Особого внимания заслуживают метастазы в костях таза, включая лонную кость, которые, несмотря на свою редкость, оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов. Такие метастазы зачастую сопровождаются сильным болевым синдромом, патологическими переломами и нарушением двигательной активности. Лонная кость как часть тазового кольца часто поражается в контексте генерализованных костных метастазов и может служить индикатором прогрессирования заболевания [7, 8].

Лечение включает комбинации химиотерапевтических агентов, однако прогноз остается неблагоприятным. Применение иммунотерапии и таргетной терапии продемонстрировало лучшие результаты по сравнению с химиотерапией в качестве 2-й или последующей линии лечения [9, 10]. Хирургия также является опцией выбора, хотя проведение метастазэктомий в случае поражения костных структур или висцеральных органов требует соблюдения определенного ряда показаний, таких как олигометастатическое проявление злокачественного процесса, предшествующая подготовка курсами химиотерапии с удовлетворительным ответом, ожидаемая продолжительность жизни более 6 мес и др. [11–13].

Отсроченные метастазы рака мочевого пузыря остаются недостаточно изученными. В настоящее время в мировой литературе представлено ограниченное количество данных о механизмах их возникновения, клинических особенностях и оптимальных подходах к наблюдению за пациентами после завершения лечения [4, 5, 14].

Клинический случай

Пациент Б., *57 лет, в марте 2024 г. обратился к онкологу в НИИ онкологии Томского НИМЦ с жалобами на боли в области левого тазобедренного сустава с иррадиацией в левое бедро. Из анамнеза известно, что пациент состоит на онкологическом учете с диагнозом: рак мочевого пузыря, стадия II, pT2aN0M0, состояние после резекции мочевого пузыря в 2012 г. Гистологическое заключение (от 05.04.2012): уротелиальная карцинома с инвазией в поверхностный слой мышечной ткани, G_1. Адъювантная терапия не проводилась. В 2013 г. при контрольной цистоскопии выявлен одиночный рецидив опухоли, выполнена трансуретральная резекция. Гистологическое заключение (от мая 2013 г.): рецидив уротелиальной карциномы без инвазии в мышечный слой, G_1. В мае 2023 г. пациенту была выполнена радикальная нефрэктомия слева по поводу образования. Гистологическое заключние (от 05.05.2023): светлоклеточный рак почки, G_2, с интравазальным ростом, pT1bN0M0. Данные контрольных обследований (магнитно-резонансной томографии и спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов малого таза) (от января 2024 г.): состояние после резекции и трансуретральной резекции мочевого пузыря; впервые выявлено образование левой лонной кости размером 48 × 36 × 47 мм (метастаз?), угроза патологического перелома. Результаты остеосцинтиграфии (от 28.12.2023): гиперфиксация радиофармацевтического препарата в проекции левой лонной кости. Данные СКТ органов брюшной полости (от 27.01.2024): состояние после радикальной нефрэктомии слева; метастазы не выявлены; деструкция левой лонной кости. Данные СКТ органов грудной клетки (от 27.01.2024): метастазы не выявлены. Результаты контрольной цистоскопии*

(от 25.12.2023): состояние после резекции и трансуретральной резекции мочевого пузыря от 2012 и 2013 гг.; данных о наличии рецидива не получено. Пациенту предложено проведение лучевой терапии на очаг в левой лонной кости.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ пациент обратился самостоятельно для консультации, дообследования и определения тактики лечения. Был выполнен пересмотр стекол и блоков гистологических препаратов после нефрэктомии. Гистологическое заключение пересмотра (от марта 2024 г.): светлоклеточный почечно-клеточный рак с инвазией в собственную капсулу узла, без инвазии в окружающую паренхиму почки, с врастанием в стенки чашечки и кровеносных сосудов в области чашечки без истинного прорастания в просвет, с признаками венозной инвазии; признаков невральной и лимфоваскулярной инвазии не обнаружено; границы резекции по кровеносным сосудам, лоханке, капсуле почки – опухолевых элементов не обнаружено; 11 лимфатических узлов без признаков метастатического поражения. Заключение СКТ органов таза (от марта 2024 г.): компьютерно-томографическая картина соответствует метастатическому поражению левой лонной кости с угрозой патологического перелома (рис. 1). Выполнены разметка, трепан-биопсия образования.

Результаты цитологического исследования (от 13.03.2024): метастаз карциномы. Гистологическое заключение: в пределах препарата – фрагмент зрелой кости с мелкими очагами некроза, фокусами регенераторных изменений и фиброза в межбалочных пространствах; опухолевые клетки не обнаружены.

С учетом данных обследования (солитарный очаг, цитологическая верификация метастатического очага, неинформативность гистологии) пациенту было показано хирургическое удаление метастатического очага левой лонной кости с гистологической верификацией и определением дальнейшей тактики.

Пациенту 20.07.2024 выполнено хирургическое лечение в объеме: широкая резекция левой лонной кости с реконструкцией таза и вертлужной впадины. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент вертикализирован после контрольных исследований на 3-и сутки после операции. Заключение гистологического исследования (от 29.07.2024): морфологическая картина соответствует метастазу уротелиальной карциномы в костях.

Заживление операционного доступа первичным натяжением, швы сняты на 14-е сутки. Признаков нестабильности в месте реконструкции не наблюдалось. На основании результатов клинико-инструментальных исследований наиболее вероятен метастаз рака почки. Для уточнения гистологического заключения 14.08.2024 было выполнено иммуногистохимическое исследование (рис. 2).

Состояние пациента соответствует перенесенному лечению. С учетом клинических данных больному показано 3–6 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин с контролем уровня скорости клубочковой фильтрации и последующим динамическим наблюдением.

Заключение контрольной цистоскопии (от августа 2024 г.): данных о наличии рецидива нет. По результатам контрольных исследований через 3 и 6 мес после операции (СКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза от сентября 2024 г. и января 2025 г.) данных о наличии рецидива, прогрессии опухоли и нестабильности конструкции не получено (рис. 3).

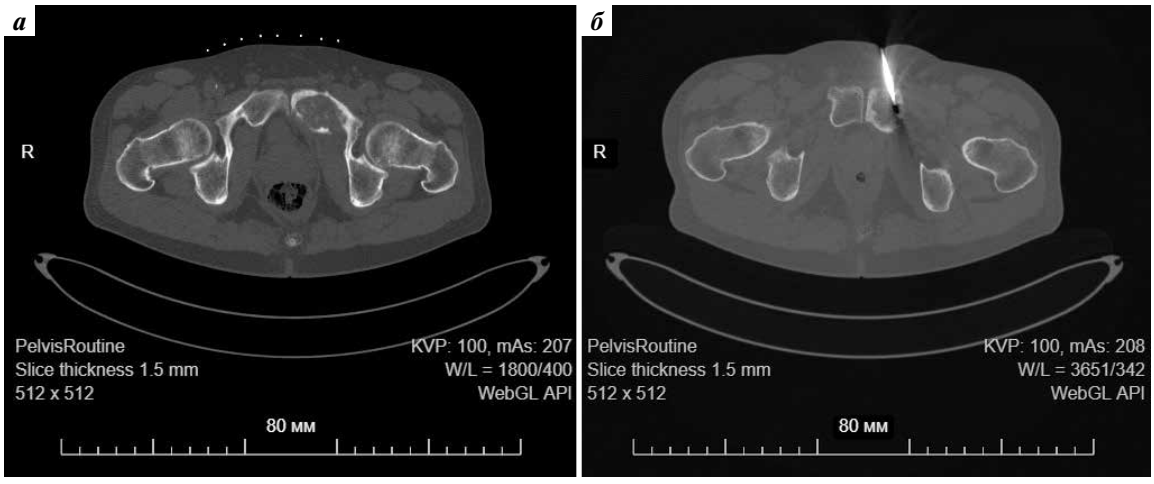


Рис. 1. *Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки до операции: а – разметка образования левой лонной кости; б – выполнение трепан-биопсии под компьютерно-томографической навигацией*
Fig. 1. *Spiral computed tomography of the thoracic organs prior to surgery: a – mapping of a lesion in the left pubic bone; б – trephine biopsy prior to computed tomography navigation*

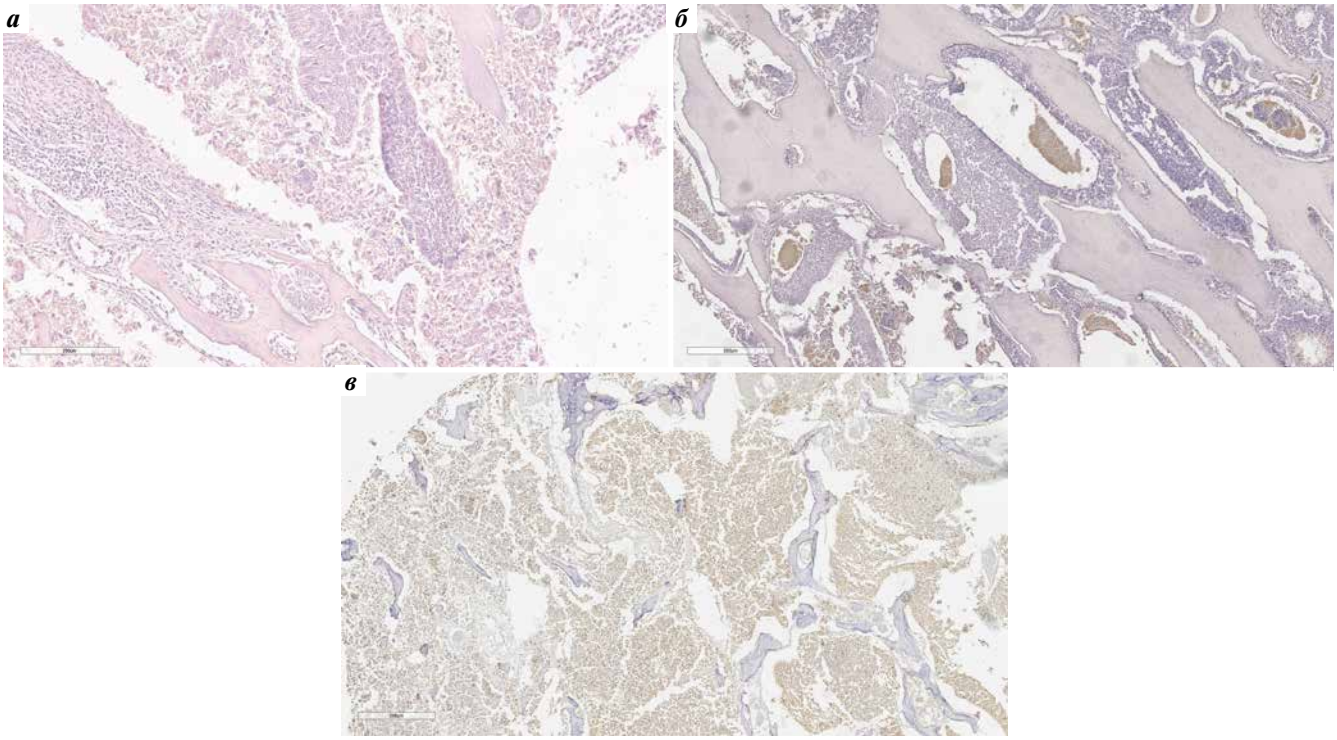


Рис. 2. *Гистологическое и иммуногистохимическое исследования: а – метастаз уротелиальной карциномы в кости. Опухолевые умеренно полиморфные клетки овальной и кубической формы образуют солидные и псевдоацинарные структуры, выполняющие полость гаверсовых каналов и деструированных пространств кости с лизированными костными фрагментами, с очаговой воспалительной инфильтрацией (окраска гематоксилином и эозином, ×400); б – метастаз уротелиальной карциномы в кости (×10); в – метастаз уротелиальной карциномы в кости. Опухолевые умеренно полиморфные клетки овальной и кубической формы образуют солидные структуры, выполняющие полость гаверсовых каналов и деструированных пространств кости и диффузно экспрессируют маркер GATA3 (иммуногистохимическая реакция)*

Fig. 2. *Histological and immunohistochemical examinations: a – urothelial carcinoma metastasis in the bone. Moderately polymorphic oval and cubic tumor cells form solid and pseudoacinar structures filling Haversian canals and destroyed spaces in the bone, with lysed bone fragments, with focal inflammatory infiltration (hematoxylin and eosin staining, ×400); б – urothelial carcinoma metastasis in the bone (×10); в – urothelial carcinoma metastasis in the bone. Moderately polymorphic oval and cubic tumor cells diffusely expressing GATA3 marker (immunohistochemical reaction) form solid structures filling Haversian canals and destroyed spaces in the bone*

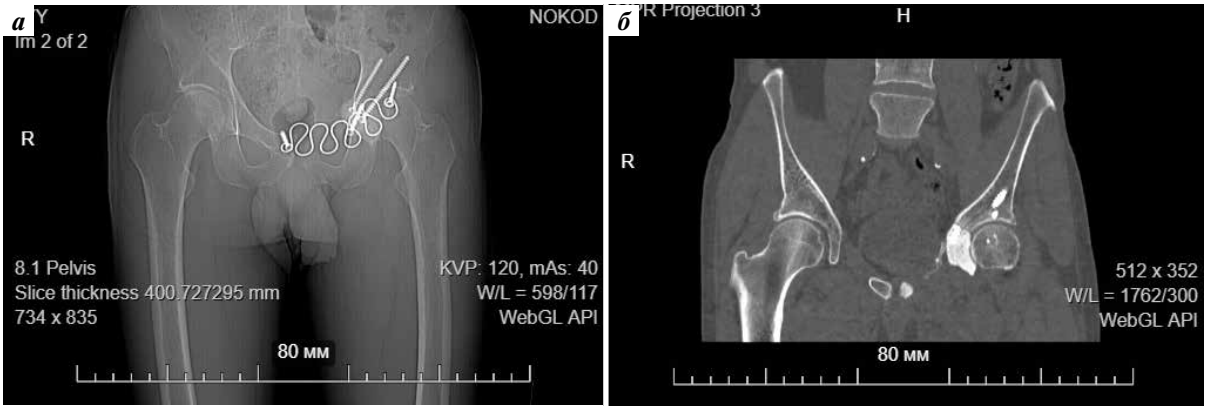


Рис. 3. *Спиральная компьютерная томография таза через 3 мес после операции: а – прямая проекция; конструкция стабильна, без осложнений; б – цементная пластика вертлужной впадины, состояние стабильное, без местных реакций костных и мягких тканей в зоне пластики*

Fig. 3. *Spiral computed tomography 3 months after surgery: a – frontal projection, construction is stable, without complications; б – cement reconstruction of the acetabulum, stable condition, without local reactions of the bones and soft tissues in the reconstruction area*

Заключение

Нами представлен редкий случай выявления метахронного метастаза уротелиального рака в левой лонной кости спустя 12 лет после проведения комбинированного лечения в области первичного очага. Наиболее значимые факторы, влияющие на выживаемость, – радикальное хирургическое лечение и отсутствие клинических проявлений заболевания. В связи с этим наблюдение за пациентами данной категории необходимо проводить более тщательно, что подтверждает описанный клинический случай метастазирования заболевания через 12 лет после оперативного вмешательства. Отдаленные метастазы без регионарного прогрессирования редки при уротелиальном раке, но потенциально встречаются в случаях сохранения мочевого пузыря с высоким или очень высоким риском злокачественности. В целях возможного прогнозирования поздних метастазов (более 5 лет) необходимы дальнейшие исследования для выяснения подробных характеристик и механизмов метастазирования уротелиального рака, а также для поиска оптимального лечения. Приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости повышения уровня онкологической настороженности, мультимодального подхода к каждому клиническому случаю.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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, 2022. 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, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013 Feb;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033
3. Stellato M., Santini D., Cursano M.C. et al. Bone metastases from urothelial carcinoma. The dark side of the moon. J Bone Oncol 2021;31:100405. DOI: 10.1016/j.jbo.2021.100405
4. Shinagare A.B., Ramaiya N.H., Jagannathan J.P. et al. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. AJR Am J Roentgenol 2011;196(1):117–22. DOI: 10.2214/AJR.10.5036
5. Ogasawara T., Tanaka T., Shindo T. et al. Two cases of osteoblastic bone metastasis from muscle-invasive bladder cancer with discrepancy in response to chemotherapy: problems and limitations of bone biopsy. Int Cancer Conf J 2020;9(4):235–9. DOI: 10.1007/s13691-020-00435-1
6. Daniels C.J., Wakefield P.J., Bub G.A. Bladder metastasis presenting as neck, arm and thorax pain: a case report. Chiropr Man Therap 2016;24:14. DOI: 10.1186/s12998-016-0097-8
7. Audisio M., Buttigliero C., Turco F. et al. Metastatic urothelial carcinoma: have we take the road to the personalized medicine? Cells 2022;11(10):1614. DOI: 10.3390/cells11101614
8. Na J.O., Choi C.U., Lim H.E. Cardiac metastasis of bladder cancer presented as mimicking ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2011;32(1):40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq313
9. Faltas B.M., Gennarelli R.L., Elkin E. et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol 2018;36(1):9.e11–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.009
10. Drouaud A., Xu V., Velasquez A. et al. Metastatic tropism in urothelial carcinoma with variant histology: a comprehensive NCDB analysis. Clin Genitourin Cancer 2024:102179. DOI: 10.1016/j.clgc.2024.102179
11. Zhou G., Yan K., Liu J. et al. FTO promotes tumour proliferation in bladder cancer via the FTO/miR-576/CDK6 axis in an m6A-dependent manner. Cell Death Discov 2021;7(1):329. DOI: 10.1038/s41420-021-00724-5. Erratum in: Cell Death Discov 2021;7(1):371. DOI: 10.1038/s41420-021-00762-z
12. Zeng Y., Luo Y., Zhao K. et al. m6A-Mediated induction of 7-dehydrocholesterol reductase stimulates cholesterol synthesis and cAMP signaling to promote bladder cancer metastasis. Cancer Res 2024;84(20):3402–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3703
13. Wang T., Gao X., Zhang K. et al. Role of multimodal treatment in urothelial carcinoma spinal metastasis: 15 patients' experiences in a single center. Cancer Manag Res 2020;12:9003–12. DOI: 10.2147/CMAR.S258429
14. Whalen K.E., Eagle R.C. Jr, Vrabec T.R. Case of metastatic urothelial carcinoma of the retina and vitreous. Retin Cases Brief Rep 2018;12(3):177–80. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000490

Вклад авторов

Х.И. Хакимов: разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.И. Анисеня, Е.А. Усынин: научное редактирование текста статьи;
А.А. Черняков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.В. Богоутдинова, П.К. Ситников: обзор публикаций по теме статьи;
Н.В. Васильев: написание текста статьи.

Authors' contributions

Kh.I. Khakimov: development of the concept and design of the study, obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, reviewing publications on the topic of the article, article writing;
I.I. Anisenya E.A. Usynin: article scientific editing;
A.A. Chernyakov: review of publications on the topic of the article, article writing;
A.V. Bogoutdinova, P.K. Sitnikov: review of publications on the topic of the article;
N.V. Vasiliev: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Х.И. Хакимов / Kh.I. Khakimov: https://orcid.org/0000-0002-8676-2932
И.И. Анисеня / I.I. Anisenya: https://orcid.org/0000-0003-3882-4665
Е.А. Усынин / E.A. Usynin: https://orcid.org/0000-0001-7127-0188
А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: https://orcid.org/0000-0003-0829-0340
А.В. Богоутдинова / A.V. Bogoutdinova: https://orcid.org/0000-0001-6309-2000
П.К. Ситников / P.K. Sitnikov: https://orcid.org/0000-0003-0674-2067
Н.В. Васильев / N.V. Vasiliev: https://orcid.org/0000-0002-4066-2688

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: 31.03.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 31.03.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-136-141

CC BY 4.0

Метастаз рака предстательной железы в стенку желудка: клинический случай и обзор литературы

Д.Г. Прохоров, М.И. Школьник, А.Л. Долбов, О.А. Богомолов

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

Контакты: Денис Георгиевич Прохоров *prokhor_off@mail.ru*

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России и 3-е место в структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований. Наличие метастатического процесса существенно отягощает течение заболевания. Чаще всего РПЖ метастазирует в кости и лимфатические узлы. Метастатическое поражение стенки желудка в сочетании с карциноматозом встречается редко, отчасти вследствие низкой чувствительности конвенциальных методов обследования пациентов с РПЖ.

В статье представлен первый в отечественной литературе клинический случай бессимптомного метастаза РПЖ в стенку желудка с явлениями карциноматоза брюшины, выявленного через 15 лет после установления первичного диагноза. Особенность случая заключается в отсутствии поражения костей и лимфатических узлов – типичных мест метастазирования, что указывает на возможность развития вторичных очагов в других, нетипичных локализациях. Метастатический очаг и карциноматоз обнаружены методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с простатическим специфическим мембранным антигеном и подтверждены гистологически, что иллюстрирует важность применения высокотехнологичных методов диагностики для выявления нетипичных метастазов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастаз рака предстательной железы, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, простатический специфический мембранный антиген, метастаз рака предстательной железы в желудок

Для цитирования: Прохоров Д.Г., Школьник М.И., Долбов А.Л., Богомолов О.А. Метастаз рака предстательной железы в стенку желудка: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2025;21(3):136–41.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-136-141

Prostate cancer metastasis to the stomach wall: a case report and literature review

D.G. Prokhorov, M.I. Shkolnik, A.L. Dolbov, O.A. Bogomolov

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Denis Georgievich Prokhorov *prokhor_off@mail.ru*

Prostate cancer (PCa) ranks first in cancer morbidity among the male population of Russia and third in cancer-related mortality among men. The presence of metastatic disease significantly worsens prognosis. PCa most frequently metastasizes to bone and regional lymph nodes. Gastric wall involvement in combination with peritoneal carcinomatosis is extremely rare, partly due to the limited sensitivity of conventional diagnostic modalities in patients with PCa.

We present the first case in the Russian literature of asymptomatic gastric wall metastasis from PCa with concurrent peritoneal carcinomatosis, diagnosed 15 years after the initial diagnosis. A notable feature of this case is the absence of bone or lymph node metastases, which are the typical sites of dissemination, suggesting the potential for secondary lesions to occur in unusual locations.

The metastatic lesion and carcinomatosis were identified by using positron emission tomography combined with computed tomography with prostate-specific membrane antigen and subsequently confirmed histologically. This case illustrates the importance of high-tech diagnostic methods for the detection of atypical metastases.

Keywords: prostate cancer, prostate cancer metastasis, positron emission tomography combined with computed tomography, prostate-specific membrane antigen, gastric metastasis of prostate cancer

For citation: Prokhorov D.G., Shkolnik M.I., Dolbov A.L., Bogomolov O.A. Prostate cancer metastasis to the stomach wall: a case report and literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):136–41. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-136-141

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) мужского населения России (19,1 %) и 3-е место в структуре смертности мужчин от ЗНО [1]. В США в структуре заболеваемости РПЖ занимает 1-е место (29 %) среди всех ЗНО у мужчин и 2-е место среди причин смерти от ЗНО (20 %) [2].

Наличие метастатического процесса существенно отягощает прогноз заболевания. В России за 2023 г. метастатический РПЖ диагностирован у 19,3 % первично выявленных пациентов, что составляет около 11 тыс. человек. Наряду с первично-метастатическим РПЖ системное прогрессирование может отмечаться после применения радикальных методов лечения [1].

Наиболее часто РПЖ метастазирует в лимфатические узлы и кости, в то время как висцеральные метастазы (ВМ) встречаются значительно реже, при этом чаще поражаются печень и легкие [3].

Метастазы РПЖ в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) нетипичны и встречаются редко. Низкая частота выявления метастазов в ЖКТ может быть связана с невысокой чувствительностью рутинных методов диагностики, включенных в стандарт обследования пациентов с РПЖ.

В статье представлены обзор литературы и описание выявленного с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) поражения желудка при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ через 15 лет от начала лечения при отсутствии типичного метастатического распространения. В доступной нам отечественной литературе подобных сообщений представлено не было.

Клинический случай

Пациенту, *49 лет, в 2005 г. был установлен диагноз: аденокарцинома предстательной железы cT2bN0M0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3), G_1, II стадия, исходный уровень простатического специфического антигена (ПСА) 7 нг/мл. Пациенту проведена дистанционная лучевая терапия на область предстательной железы суммарной очаговой дозой 72 Гр без сопроводительной гормональной терапии. Далее пациент находился под наблюдением онкоуролога, надир ПСА составил 0,67 нг/мл через 3 года после проведенного лечения.*

В 2013 г., через 8 лет после дистанционной лучевой терапии, в связи с ростом уровня ПСА до 1,0 нг/мл пациенту была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином, по результатам которой выявлен местный рецидив заболевания, по поводу чего пациент не получал никакого лечения до 2017 г., когда была инициирована терапия бикалутамидом в дозе 150 мг/сут. Лечение было назначено в одной из зарубежных клиник в связи с тем, что пациент был заинтересован в сохранении половой функции. Через год от начала лечения выявлен рост уровня ПСА до 7,30 нг/мл, проведена повторная ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином, подтвержден местный рецидив, бикалутамид отменен, назначена андрогендепривационная терапия, прерванная по настоянию пациента через 6 мес при значении ПСА 0,37 нг/мл.

Через 2 года от окончания андрогендепривационной терапии и 15 лет от установки первичного диагноза уровень ПСА составил 3,21 нг/мл, проведена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА. Выявлено накопление радиофармацевтического препарата (РФП) в области ложа предстательной железы (стандартизированный уровень накопления (SUV) 22,84), трактованное как местный рецидив. Обнаружены множественные депозиты в большом сальнике, вдоль листков брюшины (SUV 16,5–26,8), а также выявлен очаг гиперфиксации РФП в стенке желудка (SUV 24,8) при отсутствии специфических признаков при КТ (рис. 1).

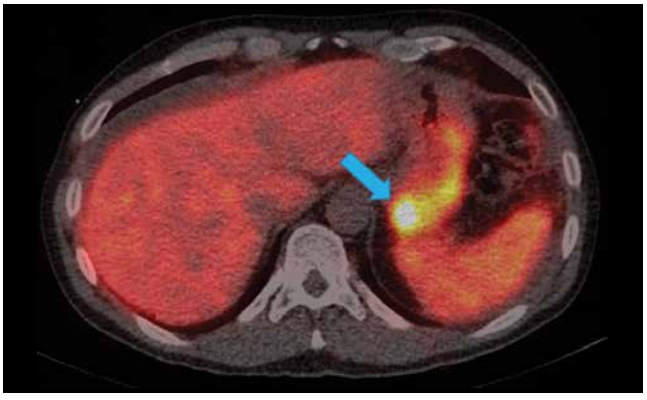


Рис. 1. *Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{68}Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном. Очаг гиперфиксации радиофармацевтического препарата в стенке желудка (стандартизированный уровень накопления 24,8) (стрелка)*
Fig. 1. *^{68}Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography imaging. ^{68}Ga-prostate-specific membrane antigen uptake in a gastric wall (standardized uptake value 24.8) (arrow)*

Заподозрен перитонеальный карциноматоз с поражением желудка. У пациента отсутствовали жалобы, характерные для опухолевых заболеваний желудка. Уровень CEA (карциноэмбриональный антиген) и CA19-9 (раковый антиген) сыворотки крови соответствовал норме.

В связи с результатами ПЭТ/КТ пациенту 15.05.2020 проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). В области дна желудка выявлены изменения, макроскопически соответствующие аденокарциноме (рис. 2). При исследовании было взято 15 биоптатов из дна и тела желудка.

Результат гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов желудка: в антральном отделе желудка – хронический гастрит; в теле желудка – хронический гастрит; в дне желудка – метастаз ацинарной аденокарциномы предстательной железы в слизистую оболочку желудка, Ki-67 20 %, без признаков первичной аденокарциномы (рис. 3).

Пациенту были выполнены видеолапароскопия, ревизия брюшной полости с биопсией новообразований брюшины. По результатам гистологического исследования выявлен метастаз аденокарциномы предстательной железы. При анализе материала методом секвенирования нового поколения герминальных и соматических мутаций в генах гомологичной рекомбинации не выявлено.

С учетом данных проведенных исследований, установленного биохимического и радиологического прогрессирования на фоне кастрационных значений тестостерона сыворотки крови пациенту установлен этап кастрационной резистентности с поражением желудка, карциноматозом брюшины. Срок от установления диагноза РПЖ до развития кастрационной резистентности составил 15 лет. За прошедшее время соматический статус пациента оставался удовлетворительным, клинического прогрессирования отмечено не было. Жалоб, характерных для заболеваний желудка, пациент не предъявлял. В связи с прогрессированием заболевания пациенту было назначено лечение в виде абиратерона ацетата 1000 мг/сут с преднизолоном 10 мг/сут. Дальнейшие лечение и обследование проводились в одной из зарубежных клиник.

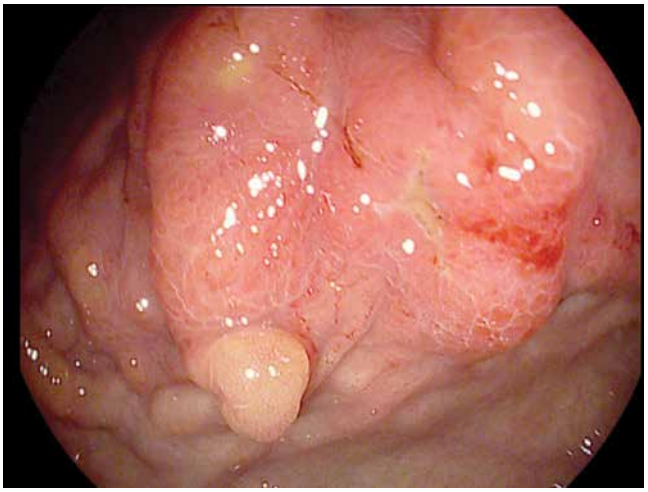


Рис. 2. *Фиброгастродуоденоскопия. Определяется экзофитный участок с инфильтративным компонентом, конвергенцией складок, разрушенным сосудистым и ямочным рисунком, участками фибрина, преимущественно в центральной части образования. Макроскопически соответствует аденокарциноме*
Fig. 2. *Esophagogastroduodenoscopy. An exophytic area with an infiltrative component is identified, with convergence of folds, destroyed vascular and pit pattern, areas of fibrin, mainly in the central part of the formation. Macroscopically corresponds to adenocarcinoma*

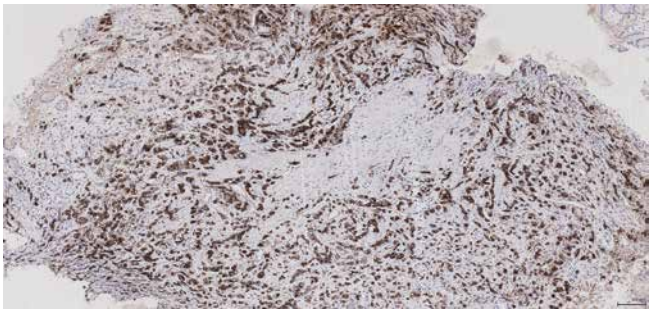


Рис. 3. *Микропрепарат. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка. Экспрессия простатического специфического мембранного антигена в опухолевых клетках метастаза аденокарциномы предстательной железы*
Fig. 3. *Microslide. Immunohistochemical staining of gastric wall biopsy. Expression of prostate-specific membrane antigen by tumor cells of prostate adenocarcinoma*

При контрольной ФГДС через 9 мес в верхней трети желудка по большой кривизне определялись резко утолщенные складки слизистой оболочки с конвергенцией, при инструментальной пальпации плотные, не расправлявшиеся при инсуфляции. По заключению проведенной биопсии выявлен эритематозный пангастрит, опухолевые элементы в биоптатах не обнаружены. Длительность ответа на терапию абиратероном с эффектом радиологического ответа и снижения уровня ПСА составила 12 мес. Терапию пациент переносил удовлетворительно.

Через год лечения в связи с биохимическим и клиническим прогрессированием была назначена химиотерапия по схеме доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 21 день + преднизолон 10 мг/сут перорально. При контрольной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА после 4 циклов химиотерапии выявлено радиологическое прогрессирование в виде поражения тела и дна желудка с SUV 32,1 и признаками карциноматоза с высоким SUV. Необходимо отметить, что накопления РФП в других органах, костях, лимфатических узлах при позитронно-эмиссионной томографии не выявлено, при компьютерной томографии (КТ) данных о наличии ВМ или костных метастазов также не получено (рис. 4).

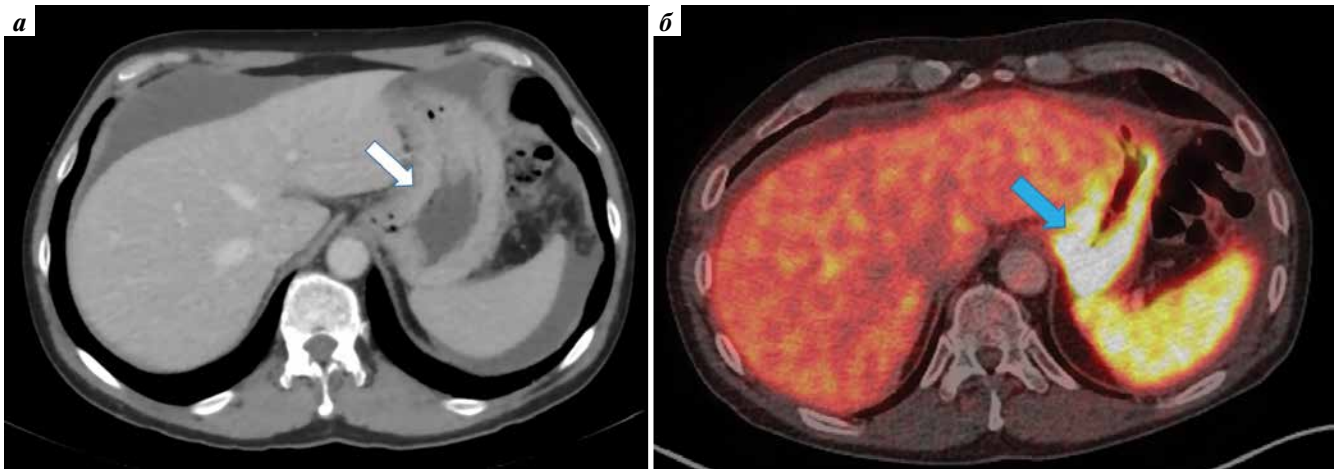


Рис. 4. *Компьютерная томография, артериальная фаза. На фоне неравномерного утолщения стенок желудка дополнительные новообразования отчетливо не визуализируются (стрелка) (а). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{68}Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). В проекции неравномерно утолщенных стенок дна желудка отмечается диффузная гиперфиксация ^{68}Ga-ПСМА (стандартизированный уровень накопления 32,1) (стрелка) (б)*
Fig. 4. *Computed tomography, arterial phase. Uneven thickening of the gastric walls does not allow for additional neoplasms to be clearly visualized (arrow) (a). ^{68}Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography imaging. Uneven thickening of the gastric walls, ^{68}Ga-PSMA uptake in a gastric wall with standardized uptake value 32.1 (arrow) (б)*

В связи с прогрессированием заболевания проведена смена режима химиотерапии на кабазитаксел 25 мг/м^2 внутривенно с пероральным приемом преднизолона 10 мг/сут. После проведения 3 циклов отмечено ухудшение соматического статуса пациента на фоне нежелательных явлений химиотерапии, пациент был переведен на симптоматическое лечение. Данные о дальнейшей судьбе пациента отсутствуют.

Обсуждение

Наличие метастатического процесса при РПЖ существенно отягощает течение и прогноз заболевания. ВМ являются маркером плохого прогноза вне зависимости от назначаемого лечения. ВМ РПЖ нередки. По данным C. Pezaro и соавт., по результатам КТ частота выявления ВМ у пациентов за 9–12, 6–9, 3–6 и менее 3 мес до смерти составляет 14, 22, 32 и 49 % соответственно, что свидетельствует в пользу их развития на поздних этапах заболевания. Средние интервалы от установления диагноза РПЖ до начала этапа кастрационной резистентности и развития ВМ составляют 4,6 и 1,6 года соответственно [4–6].

Наиболее частыми местами метастатического поражения являются легкие, печень, плевра и надпочечники, при этом в большинстве случаев выявляется сочетанное поражение, включающее также и метастазы в костях и лимфатических узлах [5]. Изолированное поражение желудка и перитонеальный карциноматоз описываются редко, особенно без наличия асцита или поражения других органов [7].

По данным анализа работы крупного онкологического центра, за 25 лет метастатическое поражение желудка различными ЗНО выявлено у 67 больных: у 10 – прижизненно при ФГДС с биопсией и у 57 – при аутопсии. При этом метастаз РПЖ выявлен лишь в 1 случае из 1650 аутопсий пациентов, погибших от ЗНО. Автор отмечает, что чаще в стенку желудка метастазируют опухоли легких, молочной железы и меланома [8].

При анализе результатов 523 аутопсий пациентов с метастатическим РПЖ только в 13 случаях зафиксирован карциноматоз брюшины [9]. В клинической практике для диагностики метастатического поражения используется КТ, характеризующаяся невысокой чувствительностью в выявлении начальных признаков опухолевого поражения брюшины, что может обусловливать низкую частоту диагностирования перитонеального карциноматоза.

Жалобы при заболеваниях желудка могут быть характерными для пациентов, получающих терапию по поводу метастатического кастрационно-резистентного РПЖ, и далеко не каждый пациент нуждается в детальном обследовании ЖКТ. ФГДС не входит в стандарты рутинного обследования больных РПЖ, но, занимаясь лечением РПЖ, не следует забывать о возможном развитии метахронных ЗНО. В литературе описаны случаи метастатического поражения желудка при РПЖ, при этом поводом для обследования являлись тошнота, рвота, боли в эпигастрии, гематомезис, дисфагия, мелена и другие симптомы [10].

В нашем случае отсутствовали специфические для поражения желудка жалобы, а поводом для ФГДС явились результаты ПЭТ/КТ. При отсутствии характерных жалоб пациентам с РПЖ ФГДС рутинно не вы-

полняется, поэтому, вероятно, метастатическое поражение желудка при РПЖ диагностируется реже, чем имеет место. На ранних стадиях поражения стенки желудка чувствительность КТ-диагностики снижена, и визуальные признаки патологии могут отсутствовать [11]. Использование ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет визуализировать ВМ даже при отсутствии структурных изменений тканей органов [12, 13].

Механизм гематогенного метастазирования РПЖ в брюшину изучен мало. Ряд авторов отмечают возможность ятрогенного распространения опухоли по брюшной полости в случае хирургических вмешательств на предстательной железе. В современной литературе описаны 35 случаев изолированного перитонеального карциноматоза без ВМ, поражения костей и лимфатических узлов: в 17 случаях без предшествующих операций на брюшной полости и в 18 – после операций. В работе авторы отмечали длительный положительный эффект от терапии абиратероном при изолированном карциноматозе брюшины [14]. В описываемом нами случае также отмечался длительный ответ на терапию ингибитором стероидогенеза абиратероном.

Механизм возникновения метастазов РПЖ в ЖКТ, в частности в стенке желудка, также остается неизвестным. Предпочтение отдается гематогенному пути распространения, но с учетом развитого лимфоснабжения предстательной железы лимфогенный путь метастазирования также представляется весьма вероятным [8, 15].

Особый интерес представляет изолированное поражение желудка в сочетании с карциноматозом брюшины, патогенез которого в настоящее время не имеет четкого объяснения в литературе.

Очевидно, что даже при наличии клинических, радиологических и эндоскопических данных, свидетельствующих о возможном метастатическом поражении ЖКТ РПЖ, окончательный диагноз устанавливается на основании патоморфологического исследования биопсийного материала. Учитывая тот факт, что метастатические очаги РПЖ чаще представлены низкодифференцированными опухолями, целесообразно проведение иммуногистохимического исследования [10, 16–19].

Заключение

Метастазирование РПЖ в ЖКТ, в частности в стенку желудка, представляет собой редкое и недостаточно изученное явление. Изолированное поражение желудка в сочетании с карциноматозом брюшины остается уникальным клиническим феноменом, патогенез которого требует дальнейшего изучения.

Описанный клинический случай демонстрирует исключительные особенности: метастатическое поражение стенки желудка развилось на этапе кастрационной резистентности, через 15 лет после постановки диагноза высокодифференцированного РПЖ. Примечательно, что основанием для углубленного обследования ЖКТ послужили данные ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-ПСМА – метода, обладающего высокой чувствительностью в выявлении метастазов РПЖ.

Окончательная верификация диагноза потребовала патоморфологического исследования биоптата с применением иммуногистохимического анализа. Последний особенно важен при низкодифференцированных метастатических очагах, которые могут имитировать первичные опухоли ЖКТ, затрудняя дифференциальную диагностику.

Перспективы исследований в этой области связаны с изучением молекулярных механизмов, обусловливающих длительный латентный период метастазирования и избирательное поражение органов ЖКТ. Понимание роли генетических мутаций, эпителиально-мезенхимального перехода и взаимодействия опухолевых клеток с микроокружением может стать ключом к разработке предиктивных биомаркеров и таргетной терапии.

Таким образом, метастазы РПЖ в желудке, несмотря на свою редкость, требуют онкологической настороженности, особенно на этапе кастрационной резистентности заболевания. Комбинация высокотехнологичной визуализации, морфологической верификации и междисциплинарного подхода остается основой для своевременной диагностики и оптимизации лечебной тактики в подобных клинических сценариях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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 neoplasms in Russia in 2023 (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, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Siegel R., Giaquinto A., Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820
3. Brawn P. Histologic features of metastatic prostate cancer. Hum Pathol 1992;23(3):267–72. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90107-e
4. Drake C.G. Visceral metastases and prostate cancer treatment: 'die hard,' 'tough neighborhoods,' or 'evil humors'? Oncology 2014;28(11):974–80.
5. Bubendorf L., Schopfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.669
6. Pezaro C., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65:270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055
7. Petrakis D., Pentheroudakis G., Kamina S. et al. An unusual presentation of a patient with advanced prostate cancer, massive ascites and peritoneal metastasis: case report and literature review. J Adv Res 2015;6(3):517–21. DOI: 10.1016/j.jare.2014.05.002
8. Green L.K. Hematogenous metastases to the stomach. A review of 67 cases. Cancer 1990;65(7):1596–600. DOI: 10.1002/1097-0142(19900401)65:7<1596::aid-cncr2820650724>3.0.co;2-5
9. Rapoport A.H., Omenn G.S. Dermatomyositis and malignant effusions: rare manifestations of carcinoma of the prostate. J Urol 1968;100(2):183–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)62502-3
10. Moshref L., Abidullah M., Czaykowski P. et al. Prostate cancer metastasis to stomach: a case report and review of literature. Curr Oncol 2023;30(4):3901–14. DOI: 10.3390/curroncol30040295
11. Inagaki C., Suzuki T., Kitagawa Y. et al. A case report of prostate cancer metastasis to the stomach resembling undifferentiated-type early gastric cancer. BMC Gastroenterol 2017;17:93. DOI: 10.1186/s12876-017-0655-0
12. Barbosa F.G., Queiroz M.A., Nunes R.F. et al. Revisiting prostate cancer recurrence with PSMA PET: atlas of typical and atypical patterns of spread. Radiographics 2019;39(1):186–212. DOI: 10.1148/rg.2019180079
13. Tanaka T., Yang M., Froemming A.T. et al. Current imaging techniques for and imaging spectrum of prostate cancer recurrence and metastasis: a pictorial review. Radiographics 2020;40(3):709–26. DOI: 10.1148/rg.2020190121
14. Delchambre E., Rysselinck S., Pairet G. et al. Isolated peritoneal carcinomatosis in prostate cancer: from a successful hormonal management to a review of the literature. Future Sci OA 2021;7(6):FSO707. DOI: 10.2144/fsoa-2021-0009
15. Bhandari V., Pant S. Carcinoma prostate with gastric metastasis: a rare case report. J Cancer Res Ther 2015;11(3):659. DOI: 10.4103/0973-1482.139389
16. Hong K.P., Lee S.J., Hong G.S. et al. Prostate cancer metastasis to the stomach. Korean J Urol 2010;51(6):431. DOI: 10.4111/kju.2010.51.6.431
17. Christoph F., Grünbaum M., Wolkers F. et al. Prostate cancer metastatic to the stomach. Urology 2004;63(4):778–9. DOI: 10.1016/j.urology.2003.12.009
18. Bilici A., Dikilitas M., Eryilmaz O.T. et al. Stomach metastasis in a patient with prostate cancer 4 years after the initial diagnosis: a case report and a literature review. Case Rep Oncol Med 2012;2012:292140. DOI: 10.1155/2012/292140
19. Soe A.M., Bordia S., Xiao P.Q. et al. A rare presentation of metastasis of prostate adenocarcinoma to the stomach and rectum. J Gastric Cancer 2014;14(4):271–4. DOI: 10.5230/jgc.2014.14.4.271

Вклад авторов
Д.Г. Прохоров: разработка концепции статьи, научное руководство, научное редактирование текста статьи;
М.И. Школьник, О.А. Богомолов: лечение пациента, консультативная помощь, научное редактирование текста статьи;
А.Л. Долбов: ПЭТ-диагностика, получение данных для анализа, написание и редактирование текста статьи.
Все авторы прочитали рукопись и согласились с версией статьи, представленной для публикации.
Authors' contributions
D.G. Prokhorov: article concept, scientific supervision, article scientific editing;
M.I. Shkolnik, O.A. Bogomolov: treatment of the patient, consulting help, article scientific editing;
A.L. Dolbov: PET diagnosis, obtaining data for analysis, article writing and editing.
All authors have read and approved the manuscript presented for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.Г. Прохоров / D.G. Prokhorov: https://orcid.org/0000-0001-5795-337X
М.И. Школьник / M.I. Shkolnik: https://orcid.org/0000-0003-0589-7999
А.Л. Долбов / A.L. Dolbov: https://orcid.org/0000-0002-2195-2401
О.А. Богомолов / O.A. Bogomolov: https://orcid.org/0000-0002-5860-9076

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: 22.05.2025. **Принята к публикации:** 24.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 22.05.2025. **Accepted for publication:** 24.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-142-147

CC BY 4.0

Комплексное лечение олигометастатического рака дистопированной в грудную полость почки при грыже Бохдалека: клиническое наблюдение и обзор литературы

Д.А. Лахно[1], Ю.М. Семенова[1], М.Б. Зингеренко[1], А.В. Меских[2], В.В. Цвиркун[1]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6;
[2]Центр амбулаторной онкологической помощи – филиал ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

Контакты: Дмитрий Александрович Лахно *dmitry_lakhno@mail.ru*

В России в 2023 г. было зарегистрировано 26 385 новых случаев рака почки. При постановке диагноза, по разным оценкам, до 30 % пациентов имеют отдаленные метастазы почечно-клеточного рака. Хирургическое лечение рассматривается как метод выбора у пациентов с почечно-клеточным раком с солитарными (<2) метастазами любой локализации, которые могут быть радикально удалены одномоментно или последовательно с первичной опухолью. Интраторакальное расположение почки встречается менее чем в 5 % почечных эктопий. В литературе представлены единичные наблюдения лечения пациентов с диагностированным раком эктопированной в грудную полость почки при грыже Бохдалека.

В статье представлено клиническое наблюдение лечения пациента с олигометастатическим раком дистопированной в грудную полость левой почки – радикальное хирургическое лечение с симультанной пластикой диафрагмальной грыжи и последующим проведением адъювантной терапии ингибитором PD-1 (programmed cell death 1, рецептор программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1).

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, грыжа Бохдалека, олигометастатический, хирургическое лечение, адъювантная терапия

Для цитирования: Лахно Д.А., Семенова Ю.М., Зингеренко М.Б. и др. Комплексное лечение олигометастатического рака дистопированной в грудную полость почки при грыже Бохдалека: клиническое наблюдение и обзор литературы. Онкоурология 2025;21(3):142–7.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-142-147

Multimodal treatment of oligometastatic cancer of ectopic intrathoracic kidney with Bochdalek's hernia: clinical observation and literature review

D.A. Lakhno[1], Yu.M. Semenova[1], M.B. Zingerenko[1], A.V. Meskikh[2], V.V. Tsvirkun[1]

[1]A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; Build. 6, 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;
[2]Outpatient Oncology Care Center – branch of A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Dmitriy Aleksandrovich Lakhno *dmitry_lakhno@mail.ru*

In 2023 in Russia, 26,385 new cases of kidney cancer were registered. At diagnosis, per various estimations, up to 30 % of patients have distant metastases of renal cell carcinoma. Surgical treatment is considered the method of choice in patients with renal cell carcinoma with solitary (<2) metastases of any location which can be resected simultaneously or sequentially with the primary tumor. Intrathoracic kidney is observed in less than 5 % of ectopic kidney cases. In literature, only individual cases of treatment of patients with diagnosed cancer of ectopic intrathoracic kidney with Bochdalek's hernia are described.

The article presents a clinical observation of treatment of a patient with oligometastatic cancer of ectopic intrathoracic left kidney: radical surgical treatment with simultaneous reconstruction of diaphragmatic hernia and subsequent adjuvant therapy with PD-1 (programmed cell death 1 receptor) inhibitor.

Keywords: renal cell carcinoma, Bochdalek's hernia, oligometastatic, surgical treatment, adjuvant therapy

For citation: Lakhno D.A., Semenova Yu.M., Zingerenko M.B. et al. Multimodal treatment of oligometastatic cancer of ectopic intrathoracic kidney with Bochdalek's hernia: clinical observation and literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):142–7. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-142-147

Введение

В мире ежегодно регистрируется примерно 400 тыс. новых случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР), а уровень смертности приближается к 175 тыс. смертей в год [1]. В России в 2023 г. было зарегистрировано 26 385 новых случаев рака почки. Средний возраст заболевших – 63,4 года. Стандартизованный показатель заболеваемости для обоих полов в 2023 г. составил 10,23, а смертности – 2,74 на 100 тыс. населения. Рак почки занял 7-е место (4,8 %) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 12-е место (3,2 %) у женщин [2].

По разным оценкам, при установлении диагноза до 30 % пациентов имеют отдаленные метастазы ПКР [3]. Метастатическое поражение лимфатических узлов выявляется у 21,8 % пациентов с метастатическим ПКР [4].

Грыжей Бохдалека называют дислокацию органов брюшной полости в грудную клетку через дефект в заднебоковых отделах диафрагмы (треугольник Бохдалека). Патология впервые описана в 1848 г. чешским анатомом V.A. Bochdalek [5]. Врожденные диафрагмальные грыжи встречаются с частотой примерно 1 случай на 2500 новорожденных, из которых 70–75 % классифицируются как грыжи Бохдалека. В этой группе соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,8. Показатели смертности у детей варьируются от 42 до 68 %, что, как правило, связано с нарастающей дыхательной недостаточностью или с ассоциированными врожденными пороками [6]. У взрослых среди всех диафрагмальных грыж грыжи Бохдалека выявляются в 9,2 % случаев, из которых около 70 % приходятся на левосторонние грыжи, в оставшихся случаях в равной степени вероятности встречаются правосторонние и двусторонние грыжи Бохдалека [7]. Факторами, провоцирующими развитие грыжи люмбодорсальных отделов диафрагмы во взрослом возрасте, являются увеличение внутрибрюшного давления и операции на брюшной полости.

Необходимо отметить, что интраторакальное расположение почки – очень редкая находка, встречающаяся менее чем в 5 % почечных дистопий [8]. Еще более редки опубликованные наблюдения пациентов с диагностированным раком дистопированной в грудную полость почки при грыже Бохдалека. В базе данных PubMed размещена всего 1 статья с описанием подобного клинического случая [9].

В силу указанных причин мы сочли целесообразным поделиться нашим клиническим наблюдением.

Клинический случай

Пациент Т., *60 лет, обратился к врачу-пульмонологу в мае 2024 г. с жалобами на нарастающую одышку. После проведенного обследования по результатам спирометрии выявлено снижение жизненной емкости легких. Из анамнеза известно, что в 2019 г. пациенту была выполнена лапароскопическая резекция правой почки по поводу новообразования, верифицирован светлоклеточный ПКР стадии pT1N0M0R0. По данным представленной медицинской документации, грыжа Бохдалека впервые описана в протоколе компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в 2021 г., пациент об этих изменениях информирован не был. В январе 2023 г. при выполнении контрольной КТ с контрастным усилением в рамках наблюдения пациентов с ПКР выявлено образование левой почки до 37 мм, неоднородно накапливающее контрастный препарат. От оперативного лечения пациент на тот момент отказался.*

В Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова пациент обратился в мае 2024 г. после обследования по поводу нарастающей одышки. Выполнена контрольная КТ: диагностирована левосторонняя грыжа Бохдалека с миграцией в плевральную полость левой почки и левого изгиба ободочной кишки. Выявлены увеличение размеров новообразования левой почки до 62 мм (рис. 1), конгломерат парааортальных лимфатических узлов 24,6 × 38,6 мм (рис. 2).

Мультидисциплинарным онкологическим консилиумом рекомендовано оперативное лечение: левосторонняя нефрэктомия, парааортальная лимфаденэктомия в инфраренальном сегменте слева, аллопластика диафрагмы слева покрытым синтетическим материалом.

Пациенту проведена лапаротомия J-образным доступом слева: разрез всех слоев брюшной стенки по срединной линии от мечевидного отростка до пупка с продолжением под прямым углом по направлению к нижнему полюсу реберной дуги до передней аксиллярной линии. Такой разрез открывает широкий доступ к левой почке

Рис. 1. *Компьютерная томография. Левая почка с новообразованием диаметром до 62 мм, расположенная в левой плевральной полости*
Fig. 1. *Computed tomography. Left kidney with tumor, diameter up to 62 mm, located in the left pleural cavity*

Рис. 2. *Компьютерная томография. Конгломерат парааортальных лимфатических узлов слева 24,6 × 38,6 мм*
Fig. 2. *Computed tomography. Conglomerate of para-aortal lymph nodes on the left 24.6 × 38.6 mm*

и поддиафрагмальному пространству слева. При ревизии выявлен дефект в заднелатеральных отделах диафрагмы слева размером 10 × 10 см, через который в плевральную полость смещены левая почка с паранефральной клетчаткой и петля ободочной кишки. После рассечения диафрагмы на протяжении 5 см в области грыжевых ворот с помощью тракции достигнуто перемещение почки с паранефрием и левым изгибом ободочной кишки в брюшную полость, после чего визуализировано частично коллабированное левое легкое (рис. 3).

Левая почка удалена единым блоком с жировой клетчаткой. Выполнена лимфаденэктомия в области инфраренального сегмента аорты слева. Узловыми швами рассасывающимся материалом (викрил 2/0) сохранившимися местными тканями ушит дефект диафрагмы. К диафрагме узловыми швами не рассасывающимися мононитями (пролен 3/0) фиксирован композитный сетчатый имплант, покрытый со стороны брюшной полости (рис. 4). Плевральная полость дренирована через контрапертуру в заднем костодиафрагмальном плевральном синусе. Объем кровопотери составил 500 мл, длительность операции – 290 мин.

Дренаж из плевральной полости удален на 4-е сутки. На 7-е сутки отмечено нарастание одышки, выявлен пневмогидроторакс слева объемом до 700 мл. Выполнено дренирование плевральной полости слева, через сутки дренаж удален. Пациент выписан на 11-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

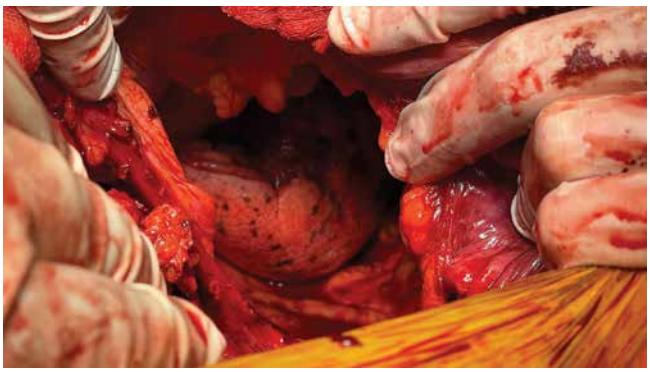


Рис. 3. *Интраоперационная фотография. Дефект диафрагмы после низведения левой почки и ободочной кишки*
Fig. 3. *Intraoperative photo. Defect of the diaphragm after bringing down the left kidney and colon*

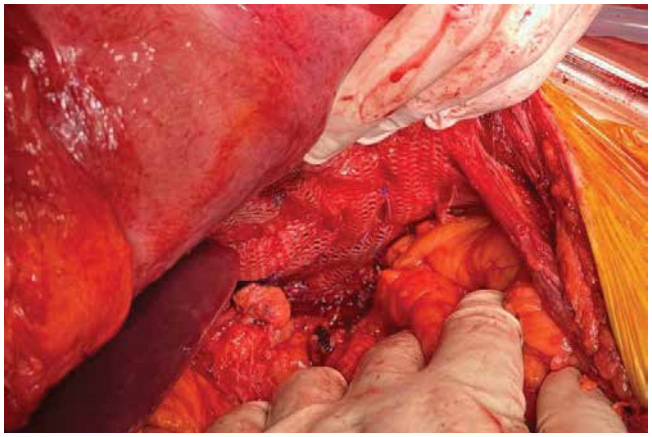


Рис. 4. *Интраоперационная фотография. Диафрагма после пластики композитным сетчатым имплантом*
Fig. 4. *Intraoperative photo. Diaphragm after reconstruction with composite mesh implant*

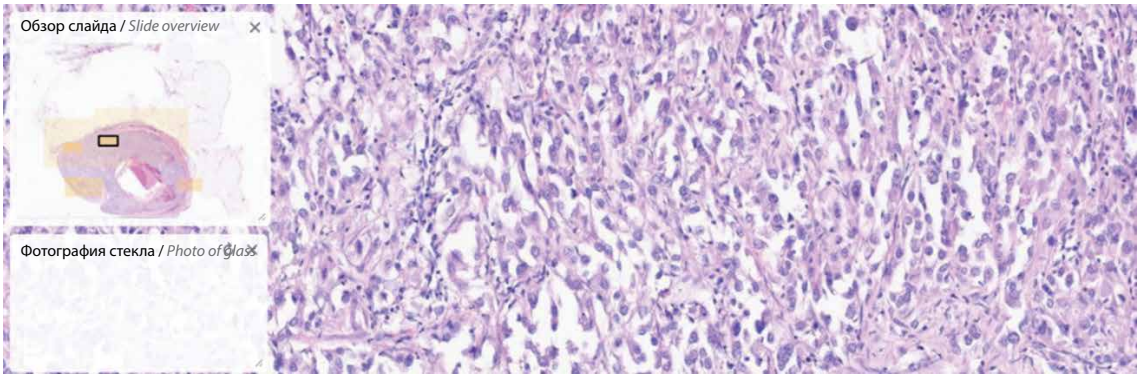


Рис. 5. *Патоморфологическое исследование. Микроскопическая картина: светлоклеточный почечно-клеточный рак G_4*
Fig. 5. *Pathomorphological examination. Microscopic picture: clear cell renal cell carcinoma G_4*

Патоморфологическое исследование (рис. 5): светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, grade 4, с инвазией в клетчатку почечного синуса, метастазами в конгломерате лимфатических узлов (8 × 4,5 × 3 см). Окончательное стадирование: pT3a N1 L1 V1 Pn0R0.

С учетом наличия метастазов в парааортальных лимфатических узлах, ПКР справа в анамнезе пациент относится к группе высокого риска прогрессирования. Послеоперационным онкологическим консилиумом рекомендовано адъювантное лекарственное лечение по схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед до 12 мес или до прогрессирования/непереносимой токсичности.

К моменту подготовки публикации проведено 7 циклов лечения, переносимость хорошая. Нежелательные явления не зарегистрированы. При контрольном обследовании через 6 мес после оперативного лечения признаков рецидивирования не выявлено.

Обсуждение

Оперативное лечение – нефрэктомия и резекция почки – являются основными методами лечения ПКР без верифицированных метастазов. Удаление всех выявленных опухолевых очагов – обязательное условие эффективности операции. Проведенные в последнее десятилетие исследования, прежде всего CARMENA и SURTIME, изменили существующую парадигму лечения метастатического ПКР, продемонстрировав эффективность системной терапии в сравнении с циторедуктивной нефрэктомией [10]. В связи с этим в настоящее время пациентам с метастатическим ПКР группы промежуточного и плохого прогноза до выполнения циторедуктивной нефрэктомии рекомендуется проведение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Однако в текущих клинических рекомендациях в качестве опции для пациентов с хорошим общим состоянием и солитарными метастазами, когда существует возможность полного удаления опухоли и метастазов, рассматривается оперативное лечение [11].

На сегодняшний день ни одно рандомизированное клиническое исследование не продемонстрировало преимущества метастазэктомии в отношении выживаемости, и этот вопрос до сих пор остается предметом обсуждения в литературе. Многие обсервационные исследования и систематизированный обзор публикаций сообщают, что полная метастазэктомия позволяет улучшить показатели опухолевоспецифической выживаемости, контроль над симптомами и избежать осложнений системной терапии, вследствие чего повысить качество жизни пациентов [12, 13]. В национальных клинических рекомендациях методом выбора для пациентов с солитарными или единичными (≤2) метастазами ПКР любой локализации при возможности радикального их удаления является хирургическое лечение. При этом учитывается возможность последовательного (этапного) удаления первичной опухоли и метастазов [14].

Основными задачами оперативного лечения грыжи Бохдалека являются низведение мигрировавших в грыжевой мешок органов в брюшную полость и закрытие дефекта диафрагмы из плевральной или брюшной полости. Выбор доступа определяется анатомической ситуацией с учетом доминирующей симптоматики. Возможно применение абдоминального, торакального или торакоабдоминального доступов [6]. Мы применили абдоминальный доступ и низводили почку с паранефральной клетчаткой и участком ободочной кишки в брюшную полость, так как было необходимо иметь интраоперационный контроль практически всей брюшной аорты не только для нефрэктомии, но и для лимфаденэктомии в ее инфраренальном сегменте. Необходимость низведения массивного органного комплекса из плевральной полости с последующей сложной аллопластикой диафрагмы делала попытки применения тораколапароскопических технологий нецелесообразными.

Важным этапом в лечении данного пациента было определение необходимости и характера адъювантно-

го лечения. Пациенты после выполненной метастазэктомии, несмотря на отсутствие данных об опухолевых очагах, имеют высокий риск рецидива ПКР. Результаты одного из опубликованных ретроспективных исследований, в котором оценивали эффективность радикального хирургического лечения у 138 пациентов с ПКР стадии pN1M0, показали, что медиана времени до появления отдаленных метастазов при резекции изолированных макроскопически увеличенных лимфатических узлов (pN1) составила 4,2 мес, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – только 15 % [15]. Назначение мультикиназных ингибиторов в качестве адъювантной терапии продемонстрировало неэффективность в клинических исследованиях [16]. Что касается терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования KEYNOTE-564 убедительно показали, что лечение пембролизумабом привело к значительному увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо после операции среди больных раком почки, которые имели высокий риск рецидива [17]. Участники исследования получали пембролизумаб 200 мг или плацебо внутривенно каждые 3 нед до 17 циклов. Помимо эффективности в плане увеличения безрецидивной выживаемости, адъювантная терапия пембролизумабом не привела к ухудшению качества жизни пациентов. Эти результаты вместе с результатами по безопасности подтвердили эффективность адъювантного лечения пембролизумабом после нефрэктомии у пациентов группы среднего и высокого риска [18].

Обновленные результаты исследования KEYNOTE-564 подтверждают целесообразность проведения адъювантной монотерапии пембролизумабом в качестве стандарта лечения пациентов с ПКР при повышенном риске рецидива после нефрэктомии.

Заключение

Комплексный мультидисциплинарный подход к лечению больного с олигометастатическим раком почки и грыжей Бохдалека позволил добиться благоприятного результата в чрезвычайно редкой клинической ситуации спустя 6 мес после операции. Лечение и наблюдение за пациентом будут продолжены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cirillo L., Innocenti S., Becherucci F. Global epidemiology of kidney cancer. Nephrol Dial Transplant 2024;39(6):920–8. DOI: 10.1093/ndt/gfae036
2. 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Renner A., Samtani S., Marín A., Burotto M. Is cytoreductive nephrectomy still a standard of care in metastatic renal cell carcinoma? J Kidney Cancer VHL 2019;6(1):1–7. DOI: 10.15586/jkcvhl.2019.114
4. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Annal Oncol 2012; 23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
5. Schumpelick V., Steinau G., Schlüper I. et al. Surgical embryology and anatomy of the diaphragm with surgical applications. Surg Clin North Am 2020;80(1):213–39. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70403-5
6. Ramspott J.P., Jäger T., Lechner M. et al. A systematic review on diagnostics and surgical treatment of adult right-sided Bochdalek hernias and presentation of the current management pathway. Hernia 2022;26(1):47–59. DOI: 10.1007/s10029-021-02445-1
7. Плаксин С.А., Котельникова Л.П. Диагностика и хирургическая тактика при грыжах Богдалека у взрослых. Хирургия 2023;(6):48–55. DOI: 10.17116/hirurgia202306148
Plaksin S., Kotelnikova L. Diagnostics and surgical tactics for Bogdalek hernias in adults. Khirurgiya = Surgery 2023;(6):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202306148
8. Fiaschetti V., Velari L., Gaspari E. et al. Adult intra-thoracic kidney: a case report of Bochdalek hernia. Case Rep Med 2010:1–6. DOI: 10.1155/2010/975168
9. Sharma P., Keenan R.J., Sexton W.J. Mass in solitary intrathoracic kidney within Bochdalek hernia. Urology 2016;97:e15–6. DOI: 10.1016/j.urology.2016.08.017
10. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: is there still a role for cytoreductive nephrectomy? Eur Urol 2021;80(4):417–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.009
11. Motzer R.J., Jonasch E., Michaelson M.D. et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 2.2020. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(11):1278–85. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0054
12. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. et al. Young Academic Urologists Kidney Cancer Working Group of the European Association of Urology. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. Eur Urol Oncol 2019;2(2):141–9. DOI: 10.1016/j.euo.2018.08.028
13. Suzuki K., Hara T., Terakawa T. et al. The efficacy of surgical metastasectomy for solitary metastasis of renal cell carcinoma. Urol Int 2022;106(4):397–403. DOI: 10.1159/000516679
14. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/10_4
Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/10_4
15. Gershman B., Moreira D.M., Thompson R.H. et al. Renal cell carcinoma with isolated lymph node involvement: long-term natural history and predictors of oncologic outcomes following surgical resection. Eur Urol 2017;72(2):300–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.027
16. 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(1):43–52. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.092
17. Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H. et al. KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;385(8):683–94. DOI: 10.1056/NEJMoa2106391

18. Powles T., Tomczak P., Park S.H. et al. KEYNOTE-564 Investigators. 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(9):1133–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9 Erratum in: Lancet Oncol 2023;24(1):e10. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00759-8

Вклад авторов
Д.А. Лахно, Ю.М. Семенова: активное участие в лечении пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.Б. Зингеренко: утверждение публикуемой версии статьи;
А.В. Меских: лечение пациента в послеоперационном периоде;
В.В. Цвиркун: активное участие в хирургическом лечении пациента, утверждение публикуемой версии статьи.
Authors' contributions
D.A. Lakhno, Yu.M. Semenova: active participation in treatment of the patient, review of literature on the topic, article writing;
M.B. Zingerenko: approval of the final version of the article;
A.V. Meskikh: treatment of the patient in the postoperative period;
V.V. Tsvirkun: active participation in surgical treatment of the patient, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.М. Семенова / Yu.M. Semenova: https://orcid.org/0009-0002-4361-817X
М.Б. Зингеренко / M.B. Zingerenko: https://orcid.org/0000-0002-1322-9862
В.В. Цвиркун / V.V. Tsvirkun: https://orcid.org/0000-0001-5169-2199

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: 06.06.2025. **Принята к публикации:** 24.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 06.06.2025. **Accepted for publication:** 24.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-148-156

CC BY 4.0

Точки соприкосновения почечно-клеточного рака и нефролитиаза: систематический обзор

С.В. Попов[1, 2], Р.Г. Гусейнов[1–3], И.Н. Исакова-Сивак[1, 4], К.В. Сивак[1, 4], О.Н. Скрябин[1], И.А. Горбачева[1], Н.С. Буненков[1, 5], Е.А. Малышев[1], А.Х. Бештоев[1], Т.А. Лелявина[1, 5]

[1]СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;
[2]ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А;
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;
[4]ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17;
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Татьяна Александровна Лелявина *tatianalelyavina@mail.ru*

В предлагаемом обзоре рассмотрены данные литературы, касающиеся возможной взаимосвязи между развитием рака почки и многолетней мочекаменной болезнью. Представлены результаты исследований эпидемиологии рассматриваемых заболеваний, отражены выводы и заключения специалистов, изучавших эту проблему, показано современное состояние вопросов канцерогенеза злокачественных поражений почки, ассоциированного с мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: рак почки, мочекаменная болезнь, канцерогенез рака почки, ассоциированный с мочекаменной болезнью

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Исакова-Сивак И.Н. и др. Точки соприкосновения почечно-клеточного рака и нефролитиаза: систематический обзор. Онкоурология 2025;21(3):148–56.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-148-156

Renal cell carcinoma in patients with nephrolithiasis: systematic review

S.V. Popov[1, 2], R.G. Guseynov[1–3], I.N. Isakova-Sivak[1, 4], K.V. Sivak[1, 4], O.N. Skryabin[1], I.A. Gorbacheva[1], N.S. Bunenkov[1, 5], E.A. Malyshev[1], A.Kh. Beshtoev[1], T.A. Lelyavina[1, 5]

[1]St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;
[2]Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondratievsky Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia;
[3]Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;
[4]A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia; 15/17 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;
[5]V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Tatyana Aleksandrovna Lelyavina *tatianalelyavina@mail.ru*

This review examines literature data on the possible relationship between development of kidney cancer and long-term nephrolithiasis. Results of research on the epidemiology of the diseases in question are presented, key take-aways and conclusions of the specialists who study this problem are reflected, current state of the issues of kidney stones-associated carcinogenesis of malignant kidney lesions is shown.

Keywords: kidney cancer, urolithiasis, kidney stones-associated carcinogenesis of kidney cancer

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Isakova-Sivak I.N. et al. Renal cell carcinoma in patients with nephrolithiasis: systematic review. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):148–56. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-148-156

В настоящее время мочекаменная болезнь (МКБ) остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний урологического профиля как в РФ, так и во всем мире. По данным общемировых статистических исследований, реализованных в рамках программы GBD (The Global Burden of Disease, Глобальное бремя болезней), абсолютная численность лиц, проживающих на территории 204 стран (общее число стран в мире на сегодняшний день равняется 251) и страдающих МКБ, в период с 1990 по 2019 г. увеличилась на 48,57 % с 77,78 млн до 115,55 млн случаев соответственно за счет роста абсолютного числа заболевших людей, проживающих в большинстве регионов мира за исключением стран Восточной и Центральной Европы и стран Юго-Восточной Азии. GBD – комплексная региональная и глобальная программа изучения бремени болезней, проводимая с участием организаций (Всемирная организация здравоохранения, Гарвардская школа общественного здравоохранения им. Т.Х. Чана, Вашингтонский институт показателей и оценки здоровья и др.) и специалистов из более чем 150 стран, и включающая оценку в динамике (с 1990 г.) распространенности, факторов риска, инвалидизации, смертности для различных заболеваний и их групп с учетом региона проживания, возраста и пола заболевших людей. Как и раньше, данное заболевание чаще регистрируют у мужчин 50–69 лет, при этом отмечены тенденции к повышению распространенности МКБ среди женского населения того же возраста и среди детей и подростков. По данным M. Abufaraj и соавт., в США при пока сохраняющемся преобладании пациентов мужского пола заболеваемость МКБ девушек и женщин возросла с 6,5 до 9,3 % за период с 2007 по 2018 г. В качестве предполагаемых причин рассматриваемого феномена M. Abufaraj и соавт. называют метаболический фактор и увеличение массы тела, наличие и число предшествующих беременностей, менопаузу и др., одновременно подчеркивая важность дальнейших исследований в этом направлении. Согласно результатам GBD, с 1990 по 2019 г. в РФ уровень заболеваемости МКБ (при расчете на 100 тыс. населения) снизился примерно на 11,7 % до 4541,9 случая. Несмотря на, казалось бы, благоприятную динамику данного показателя, в 2019 г. такой уровень заболеваемости был самым высоким в мире, а по суммарной абсолютной численности случаев МКБ во всей стране РФ (9,1 млн) входила в тройку «лидеров» и занимала 3-е место после Индии (25,3 млн, более 1/5 случая МКБ, зарегистрированных в мире) и Китая (17,7 млн) [1–9].

Медико-социальная значимость МКБ чрезвычайно высока, что обусловлено следующими обстоятельствами:

- заболевание широко распространено: согласно обобщенным данным литературы, частота его встречаемости в США и Канаде, странах Европы и арабских странах достигает 7–15, 12, 5–10 и 20 % соответственно [10, 11];
- среди заболевших относительная численность лиц трудоспособного возраста составляет 70–75 %;
- МКБ часто рецидивирует: до 10–23 % пациентов в течение года после 1-го эпизода заболевания, до 50 % больных – 5–10 лет от начала болезни и до 75 % – 20 лет после 1-го проявления МКБ заболевают повторно [12, 13];
- у заболевших людей риски развития инфекций мочевыводящих путей, острой почечной недостаточности и хронической болезни почек возрастают в 1,8–2,0 раза [14–16], сахарного диабета, артериальной гипертензии, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений – в 1,3; 1,5; 2 и 2–4 раза соответственно [17–20];
- МКБ, осложненная хронической болезнью почек, является причиной инвалидности [21] примерно у 20 % пациентов [22, 23];
- вследствие рецидивов МКБ повышаются финансово-экономические затраты и социальные усилия на проведение повторных лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий [24–30].

Кроме того, многие авторы обращают внимание специалистов на проблему возможного существования причинно-следственной связи МКБ с развитием на ее фоне злокачественных новообразований почечной паренхимы [31].

По данным исследований GBD, в 2017 г. в 194 странах мира зарегистрированы 393 004 случая рака почки (РП), что превысило аналогичный показатель 1990 г. на 47,3 %. Также за период с 1990 по 2017 г. были отмечены (в расчете на 100 тыс. населения):

- снижение заболеваемости в экономически развитых странах (США, Китай, страны Западной Европы), хотя число лиц, страдающих РП, оставалось достаточно высоким;
- быстрый рост заболеваемости РП среди жителей стран со средним и низким социально-демографическим индексом (страны Африки, Южной Америки, Восточной Азии, Исландия, Чехия, Словакия и др.);
- ежегодное увеличение числа смертельных исходов, обусловленных РП (в 2017 г. данный показатель превысил таковой за 1990 г. на 50,8 %);
- ежегодный рост числа пациентов с РП, получивших статус инвалида (в 2017 г. на 41,7 % выше, чем в 1990 г.).

Как и для показателей заболеваемости, максимально высокие уровни смертности и инвалидизации были выявлены в странах и/или регионах с высоким социально-демографическим индексом (Северная Америка, Китай, Западная и Северная Европа, Австралия). В странах и/или регионах со средним и низким соци-

ально-демографическим индексом показатели смертности и инвалидизации были заметно ниже, однако хорошо просматривалась тенденция к их ежегодному увеличению. Результаты исследований GBD подтвердили высокую значимость в развитии РП таких факторов риска, как табакокурение, ожирение, воздействие трихлорэтилена (при соответствующей профессиональной деятельности пациентов), пожилой возраст [32–43].

В РФ, согласно данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена за 2024 г., за последнее десятилетие число больных РП в расчете на 100 тыс. населения возросло на 35,4 % (в 1,5 раза) с 90,7 в 2013 г. до 140,4 в 2023 г. Ежегодно показатель увеличивался в среднем на 4,4 % (в 1,06 раза). Летальность больных в течение года с момента установления диагноза РП с 2013 по 2019 г. постепенно снижалась с 18,0 до 14,6 %. В 2020, 2021 и 2022 гг. показатель был равен 20,8; 19,6 и 18,7 % соответственно, в 2023 г. он составил 12,5 %. Общая летальность среди всех больных РП, состоящих на учете в онкологических учреждениях, равнялась 3,1 % [44]. В 2016–2020 гг. среди федеральных округов РФ наиболее высокую распространенность РП (на 100 тыс. населения) регистрировали в Приволжском и Уральском федеральных округах с ежегодным увеличением показателя в среднем на 3,9 % с 119,9 до 140,3, на 6,3 % с 115,5 до 148,6 соответственно. В 2,0–2,5 раза реже, чем в других регионах, РП регистрировали среди жителей Северо-Кавказского федерального округа, где число заболевших на 100 тыс. населения в 2016 г. составило 49,0, далее постепенно увеличиваясь в среднем на 4,6 % в год до 59,1 в 2020 г. Все остальные федеральные округа (а также Москва и Санкт-Петербург) в рэнкинге распространенности РП в РФ занимали промежуточное положение: показатели находились в пределах 103,8–114,9 в 2016 г. и 114,5–137,2 в 2020 г. [45].

Проблема проявления МКБ как потенциальной и/или действительной причины, способствующего условия или фактора риска развития РП обращает на себя внимание исследователей достаточно давно. В базе данных электронно-поисковой системы PubMed имеется много публикаций, посвященных изучению предполагаемой взаимосвязи МКБ и РП и верхних мочевыводящих путей, датированных 20, 40 и 50-ми годами прошлого столетия, к сожалению, только в виде ссылок без возможности ознакомиться с содержанием (для более поздних сообщений такая возможность уже есть). В 60–80-е годы на вероятность наличия причинно-следственной связи МКБ с развитием некоторых форм РП (плоскоклеточная карцинома лоханки, почечно-клеточный рак, светлоклеточная карцинома почки, уротелиальная карцинома и др.) указывали H. Eck (1960), T. Kato и соавт. (1966), J.M. Jalundhwala и соавт. (1967), D.B. Reddy и соавт. (1969), A. Murdzhev (1970), J. Czerniawski и соавт. (1976), другие исследователи [46–52].

В последующие годы внимание специалистов к проблеме не слабело, напротив, активно накапливалось все больше данных о предмете исследований, чаще всего в виде описания клинических наблюдений, реже – результатов исследований в рамках схемы «случай–контроль», когортных эпидемиологических изысканий.

В разное время многие исследователи, зачастую принадлежащие к разным поколениям, описывали в своих публикациях наблюдаемые ими клинические случаи, т.е. собственный опыт курации пациентов различного пола и возраста с РП и многолетней МКБ. Позволим себе процитировать выводы, которые были сделаны авторами, отметив сходство этих выводов между собой (переведены с английского):

- M. Jemni и соавт. (1987): «...канцерогенная роль литиаза и инфекции (в развитии рака почки) вполне возможна...» [53];
- W.H. Chow и соавт. (1997): «...лица, госпитализированные по поводу камней в почках или мочеточниках, подвергаются повышенному риску развития рака почечной лоханки/мочеточника или мочевого пузыря даже после 10 лет наблюдения. Хроническое раздражение и инфекция могут играть определенную роль...» [54];
- B. Sivaramakrishna и соавт. (2004): «...рак почечной лоханки обычно связан с застарелой мочекаменной болезнью...» [55];
- R. Katz и соавт. (2005): «...связь между камнеобразованием в почке в течение длительного времени и уротелиальными опухолями почечной лоханки хорошо документирована...» [56];
- J. Paonessa и соавт. (2011), K. Jongyotha и C. Sriphrapradang (2015): «...хроническое раздражение, инфекция и воспаление, обусловленные камнями, вызывают плоскоклеточную метаплазию, приводящую к плоскоклеточному раку собирательной системы почек...» [57, 58];
- S. Kondisetty и соавт. (2017): «...рак почки обычно связан с хроническим раздражением инородным телом, которое в основном представляет собой камень...» [59];
- X.H. Liu и соавт. (2022): «...это заболевание (первичная плоскоклеточная карцинома) обычно связано с камнями в почках...» [60, 61].

Среди сообщений, опубликованных в XX и XXI вв. в базе PubMed, только одно – S.D. Chung и соавт. – посвящено результатам исследования «случай–контроль», изучавшего взаимосвязь между МКБ и РП. Его проводили на Тайване, анализируя 1308 медицинских карт пациентов с РП, в группу контроля случайным образом включили 6540 человек. Для статистической обработки применяли метод условной логистической

регрессии. Как отметили авторы, полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой вероятности наличия МКБ в анамнезе у лиц, страдающих РП (отношение шансов (ОШ) 3,18; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,75–3,68; p <0,001), а также о том, что:

- вероятность МКБ в анамнезе у пациентов с РП была выше у женщин (ОШ 3,59, 95 % ДИ 2,87–4,48), чем у мужчин (ОШ 2,93, 95 % ДИ 2,42–3,55);
- вероятность МКБ у мужчин и женщин с РП была выше в случаях с переходно-клеточным раком (ОШ 3,96; 95 % ДИ 3,23–4,86) по сравнению с таковой для случаев почечно-клеточного рака (ОШ 2,76; 95 % ДИ 2,31–3,29) [62].

В 2000 г. на Тайване началось общенациональное популяционное когортное исследование (National Population Cohort Study of Taiwan, NPCST), направленное на изучение риска развития различных злокачественных заболеваний (в том числе РП) у лиц, страдающих МКБ. Работа продолжалась в течение 9 лет, для ее выполнения использовали базу данных системы Национального медицинского страхования Тайваня. Основная группа включала 42 732 пациента с МКБ, группа контроля – 213 660 человек. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, статистическую обработку осуществляли с использованием модели пропорциональных рисков Кокса и регрессионной модели конкурирующих рисков. В своих публикациях L.M. Sun и соавт., C.J. Shih и соавт. и C.L. Lin и соавт. представили результаты анализа данных, полученных в отношении РП. Авторы установили, что риск развития этого заболевания у участников исследования с МКБ:

- повышен в 1,82 раза против такового у лиц, не имевших МКБ в анамнезе;
- всегда выше у женщин, чем у мужчин;
- выше, чем риск развития рака мочевого пузыря и предстательной железы;
- статистически значимо уменьшается (хотя и не ликвидируется полностью) после хирургического лечения МКБ;
- увеличивается после каждого обострения МКБ [63–65].

Изучение возможности существования причинно-следственной связи МКБ с возникновением РП явилось одной из задач общенационального проспективного Нидерландского когортного исследования онкологических заболеваний (Netherlands Cohort Study, NLCS), которое началось в 1986 г. Всего в исследовании приняли участие 120 852 человека в возрасте от 55 до 69 лет. В состав группы, где рассматривалась проблема значимости МКБ в развитии РП, входили 4352 пациента с МКБ. Среди них в течение 20,3 года почечно-клеточный рак выявили у 544 человек, уротелиальный рак – у 140. С помощью метода многовариантных моделей пропорциональных рисков Кокса был доказан повышенный риск развития уротелиального рака почечной лоханки, уротелиального рака мочеточника и папиллярного почечно-клеточного рака у лиц, страдающих МКБ, и не получено никаких доказательств существования риска такого рода для светло-клеточного варианта почечно-клеточного рака [66]. Данные NLCS полностью согласуются с выводом, чуть ранее сформулированным W. Cheungpasitporn и соавт. по завершении метаанализа (с применением универсального метода обратной дисперсии со случайным эффектом) результатов 7 крупных исследований, направленных на изучение связи МКБ с развитием почечно-клеточного и переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей: «Наше исследование демонстрирует значительное повышение риска почечно-клеточного рака и переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей у пациентов с камнями в почках в анамнезе...» [67].

Следует признать, что в настоящее время частные МКБ- ассоциированные механизмы развития РП остаются неизученными. Однако по данному вопросу существует предположение, которое поддерживают многие исследователи и которое основано на современных представлениях о молекулярных механизмах канцерогенеза, инфекционного процесса и воспаления в целом. Суть этого предположения заключается в следующем: под влиянием постоянно присутствующих одного или нескольких мочевых камней в ренальной паренхиме и/или стенке верхних мочевыводящих путей формируется и поддерживается длительно протекающий вторично хронический воспалительный процесс, усиливающийся в случаях инфицирования мочевых путей. Непрерывное присутствие флогогенов (камни, соли, бактериальные агенты) способствует пролонгации воспалительных явлений и образования и высвобождения клетками-продуцентами (главным образом макрофагами и фибробластами) разнообразных митогенных стимуляторов (ростовых факторов), например EGF (epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста), PDGF (platelet-derived growth factor, тромбоцитарный фактор роста) и др. Постоянно повышенная (месяцы и годы в условиях МКБ) стимуляция митогенной активности может стать фактором допуска к митозу клеток с поврежденной ДНК, что и лежит в основе формирования опухоли [68–75]. При этом повреждения ДНК могут быть как случайными, так и вызванными прямо или опосредованно некоторыми образующимися в очаге воспаления соединениями, такими как гидроксильный анион-радикал, пероксинтрит, высокореактогенные гипогалогеновые кислоты HOCl и HOBr, а также некоторые другие промежуточные продукты оксидативного, нитрозативного и галогенирующего стрессов при условии истощения систем антирадикальной защиты, когда имеет место дисбаланс между образованием активных форм кислорода, азота и галогенов и способностью организма

удалять или нейтрализовывать их, приводящий к повреждениям клеток и тканей [76–87].

Непосредственные причины РП остаются в значительной степени неизвестными [88]. В соответствии с современными представлениями о происхождении РП корректнее говорить только об экзо- и эндогенных факторах риска. В качестве экзогенных рассматривают ухудшающуюся экологическую обстановку, образ жизни, длительный прием лекарственных препаратов, отдельно подчеркивается значимость привычки к табакокурению [89–95]. Эндогенными факторами риска большинство исследователей считают:

- пол и возраст [96, 97];
- особенности генотипа, а именно мутации в гене *VHL*, лежащие в основе наследственного РП при болезни Гиппеля–Линдау, гетерозиготные мутации генов *MET* и *FH* у лиц с наследственным папиллярным РП, *SDHA/B/C/D*-ассоциированный РП, дефекты генов *FLCN*, *TSC1/2* и *PTEN* в случаях РП при синдроме Берта–Хогг–Дьюбе, туберозном склерозе и синдроме Каудена соответственно, мутации генов *BAP1* и *MITF*, вызывающие «семейный» РП [98];
- сопутствующие заболевания, к которым безоговорочно относят ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек [99–103].

Г.Н. Алексеева, H. Satwikananda и соавт. в качестве потенциального эндогенного фактора риска развития РП рассматривают также МКБ, считая, как и большинство исследователей, необходимым и оправданным для лиц, страдающих МКБ, углубленное, с использованием методов лучевой диагностики, обследование с целью исключения или раннего выявления злокачественных поражений почки [104–108].

Заключение

Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира, риск развития РП у лиц, много лет страдающих МКБ, в среднем в 1,5 раза превышает таковой для пациентов без МКБ в анамнезе, а саму МКБ, весьма вероятно, следует рассматривать как потенциальный и действительный фактор риска злокачественных заболеваний почки. В связи с недостаточной изученностью сохраняется актуальность проблемы детального исследования МКБ-ассоциированных механизмов злокачественной трансформации нефроцитов, в том числе на молекулярно-генетическом уровне. Однако уже сейчас очевидна абсолютная правильность, необходимость и оправданность ориентирования на принцип онкологической настороженности при осуществлении лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с МКБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abufaraj M., Xu T., Cao C. et al. Prevalence and trends in kidney stone among adults in the USA: analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 data. Eur Urol Focus 2021;7(6):1468–75. DOI: 10.1016/j.euf.2020.08.011
2. Gillams K., Juliebø-Jones P., Juliebø S.Ø., Somani B.K. Gender differences in kidney stone disease (KSD): findings from a systematic review. Curr Urol Rep 2021;22(10):50. DOI: 10.1007/s11934-021-01066-6
3. Zhu C., Wang D.Q., Zi H. et al. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. Mil Med Res 2021;8(1):64. DOI: 10.1186/s40779-021-00359-8
4. Lang J., Narendrula A., El-Zawahry A. et al. Global trends in incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019: an analysis of Global Burden of Disease Study data. Eur Urol Open Sci 2022;35:37–46. DOI: 10.1016/j.euros.2021.10.008
5. Li S., Huang X., Liu J. et al. Trends in the incidence and DALYs of urolithiasis from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. Front Public Health 2022;10:825541. DOI: 10.3389/fpubh.2022.825541
6. Zhang L., Zhang X., Pu Y. et al. Global, regional, and national burden of urolithiasis from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Clin Epidemiol 2022;14:971–83. DOI: 10.2147/CLEP.S370591
7. Qian X., Wan J., Xu J. et al. Epidemiological trends of urolithiasis at the global, regional, and national levels: a population-based study. Int J Clin Pract 2022;2022:6807203. DOI: 10.1155/2022/6807203
8. Borumandnia N., Fattahi P., Talebi A. et al. Longitudinal trend of urolithiasis incidence rates among world countries during past decades. BMC Urol 2023;23(1):166. DOI: 10.1186/s12894-023-01336-0
9. Li J., Zhao Y., Xiong Z., Yang G. Global, regional, and national incidence and disability-adjusted life-years for urolithiasis in 195 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. J Clin Med 2023;12(3):1048. DOI: 10.3390/jcm12031048
10. Sorokin I., Mamoulakis C., Miyazawa K. et al. Epidemiology of stone disease across the world. World J Urol 2017;35(9):1301–20. DOI: 10.1007/s00345-017-2008-6
11. Зубков И.В., Битеев В.Х., Коротаев П.Н. и др. Эпидемиология мочекаменной болезни и результаты пилотного исследования использования фиброкаликолитотрипсии. Русский медицинский журнал 2021;8:7–10. Zubkov I.V., Biteev V.H., Korotaev P.N. et al. Epidemiology of urolithiasis and results of a pilot study of the use of fibrocalicolithotripsy. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2021;8:7–10. (In Russ.).
12. Moe O.W. Kidney stones: pathophysiology and medical management. Lancet 367(9507):333–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68071-9

13. Saadeh S.A. Pediatric nephrolithiasis: risk factors, evaluation, and prevention. Pediatr Ann 49(6):e262–7. DOI: 10.3928/19382359-20200518-01
14. Chuang T.F., Hung H.C., Li S.F. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with kidney stones-a nationwide cohort study BMC Nephrol 2020;21(1):292. DOI: 10.1186/s12882-020-01950-2
15. Ando R., Nagaya T., Suzuki S. et al. Independent and interactive effects of kidney stone formation and conventional risk factors for chronic kidney disease: a follow-up study of Japanese men. Int Urol Nephrol 2021;53(6):1081–7. DOI: 10.1007/s11255-021-02803-z
16. Brain E., Geraghty R.M., Cook P. et al. Risk of UTI in kidney stone formers: a matched-cohort study over a median follow-up of 19 years. World J Urol 2021;39(8):3095–101. DOI: 10.1007/s00345-020-03564-7
17. Chung S.D., Chen Y.K., Lin H.C. Increased risk of diabetes in patients with urinary calculi: a 5-year followup study. J Urol 2011;186(5):1888–93. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.011
18. Canda A.E., Isgoren A.E. Re: Increased risk of diabetes in patients with urinary calculi: a 5-year followup study: S.-D. Chung, Y.-K. Chen and H.-C. Lin. J Urol 2011;186:1888–1893. J Urol 2012;187(6):2279–80. DOI: 10.1016/j.juro.2012.01.132
19. Kittanamongkolchai W., Mara K.C., Mehta R.A. et al. Risk of hypertension among first-time symptomatic kidney stone formers. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(3):476–82. DOI: 10.2215/CJN.06600616
20. Geraghty R.M., Cook P., Roderick P., Somani B. Risk of metabolic syndrome in kidney stone formers: a comparative cohort study with a median follow-up of 19 years. J Clin Med 2021;10(5):978. DOI: 10.3390/jcm10050978
21. Приказ от 26.07.2024 № 374н Министерства труда и социальной защиты РФ «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы». Доступно по: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202408260026
Order of 26.07.2024 No. 374n of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation "On approval of classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise." Available at: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202408260026
22. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis and pathophysiology of urolithiasis. Eur Urol Suppl 2010;9:802–6. DOI: 10.1016/j.eursup.2010.11.006
23. Türk C., Knoll T., Petrik A. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology, 2011. 104 p.
24. Ziemba J.B., Matlaga B.R. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. Investig Clin Urol 2017;58(5):299–306. DOI: 10.4111/icu.2017.58.5.299
25. Shin S., Srivastava A., Alli N.A., Bandyopadhyay B.C. Confounding risk factors and preventative measures driving nephrolithiasis global makeup. World J Nephrol 2018;7(7):129–42. DOI: 10.5527/wjn.v7.i7.129
26. Sorokin I., Pearle M.S. Medical therapy for nephrolithiasis: state of the art. Asian J Urol 2018;5(4):243–55. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.08.005
27. Roberson D., Sperling C., Shah A., Ziemba J. Economic considerations in the management of nephrolithiasis. Curr Urol Rep 2020;21(5):18. DOI: 10.1007/s11934-020-00971-6
28. Thongprayoon C., Krambeck A.E., Rule A.D. Determining the true burden of kidney stone disease. Nat Rev Nephrol 2020;16(12): 736–46. DOI: 10.1038/s41581-020-0320-7
29. Wang C., Du R., Jin J. et al. Use of whole-exome sequencing to identify a novel *ADCY10* mutation in a patient with nephrolithiasis. Am J Transl Res 2020;12(8):4576–81. PMID: 32913531.
30. Alathel A., Alfraidi O., Alsayyari A.S.A. et al. Exploring the incidence and characteristics of urolithiasis in the central region of Saudi Arabia: insights from a prominent medical center. Urol Ann 2024;16(3):233–40. DOI: 10.4103/ua.ua_1_24
31. Аляев Ю.Г., Пшихачев А.М., Шпоть Е.В. и др. Опухоль почки и мочекаменная болезнь: существует ли взаимосвязь? Урология 2016;3:104–6.
Alyaev Yu.G., Pshikhachev A.M., Shpot E.V. et al. Kidney tumor and urolithiasis: is there a relationship? Urologiya = Urology 2016;3:104–6. (In Russ.).
32. Bai X., Yi M., Dong B. et al. The global, regional, and national burden of kidney cancer and attributable risk factor analysis from 1990 to 2017. Exp Hematol Oncol 2020;9:27. DOI: 10.1186/s40164-020-00181-3
33. Cai Q., Chen Y., Qi X. et al. Temporal trends of kidney cancer incidence and mortality from 1990 to 2016 and projections to 2030. Transl Androl Urol 2020;9(2):166–81. DOI: 10.21037/tau.2020.02.23
34. Du Z., Chen W., Xia Q. et al. Trends and projections of kidney cancer incidence at the global and national levels, 1990–2030: a Bayesian age-period-cohort modeling study. Biomark Res 2020;8:16. DOI: 10.1186/s40364-020-00195-3
35. Safiri S., Kolahi A.A., Mansournia M.A. et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017. Sci Rep 2020;10(1):13862. DOI: 10.1038/s41598-020-70840-2
36. Zi H., He S.H., Leng X.Y. et al. Global, regional, and national burden of kidney, bladder, and prostate cancers and their attributable risk factors, 1990–2019. Mil Med Res 2021;8(1):60. DOI: 10.1186/s40779-021-00354-z
37. Huang J., Leung D.K., Chan E.O. et al. A global trend analysis of kidney cancer incidence and mortality and their associations with smoking, alcohol consumption, and metabolic syndrome. Eur Urol Focus 2022;8(1):200–9. DOI: 10.1016/j.euf.2020.12.020
38. Jani C., Abdallah N., Mouchati C. et al. Trends of kidney cancer burden from 1990 to 2019 in European Union 15+ countries and World Health Organization regions. Sci Rep 2022;12(1):22368. DOI: 10.1038/s41598-022-25485-8
39. Safiri S., Nejadghaderi S.A., Abdollahi M. et al. Global, regional, and national burden of cancers attributable to tobacco smoking in 204 countries and territories, 1990–2019. Cancer Med 2022;11(13):2662–78. DOI: 10.1002/cam4.4647
40. Zhan Y., Pan C., Zhao Y. et al. Systematic analysis of the global, regional and national burden of kidney cancer from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Eur Urol Focus 2022;8(1):302–19. DOI: 10.1016/j.euf.2021.01.006
41. Tian Y.Q., Yang J.C., Hu J.J. et al. Trends and risk factors of global incidence, mortality, and disability of genitourinary cancers from 1990 to 2019: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Front Public Health 2023;11:1119374. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1119374
42. Xu Q., Zhang T., Xia T. et al. Epidemiological trends of kidney cancer along with attributable risk factors in China from 1990 to 2019 and its projections until 2030: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. Clin Epidemiol 2023;15:421–33. DOI: 10.2147/CLEP.S400646
43. Huang Q., Yang J., Liu G.X. et al. Changes in disease burden and global inequalities in bladder, kidney and prostate cancers from 1990 to 2019: a comparative analysis based on the global burden of disease study 2019. BMC Public Health 2024;24(1):891. DOI: 10.1186/s12889-024-18353-9
44. 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.).
45. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Распространенность злокачественных новообразований почки

в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России в 2016–2021 г. Онкоурология 2023;19(3):163–74. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-163-174
Popov S.V., Guseinov R.G., Orlov I.N. et al. Prevalence of malignant neoplasms of the kidney in St. Petersburg and various regions of Russia in 2016–2021. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(3):163–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-163-174
46. Eck H. Renal calculus, carcinoma of the renal pelvis and expert testimony. Bruns Beitr Klin Chir 1960;201:31–6. PMID: 13725585.
47. Kato T., Chabata T., Kazuta M. A case of squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with staghorn stone. Hinyokika Kiyo 1966;12(1):43–6. PMID: 5950233
48. Solari J.J. Tumores del riñón y litiasis renal. Dos casos. Rev Argent Urol Nefrol 1966;35(1):11–3. PMID: 5988983. (Spanish).
49. Jalundhwala J.M., Shah R.C. Renal cell carcinoma associated with renal calculus. J Indian Med Assoc 1967;49(5):236–7. PMID: 5587619
50. Reddy D.B., Rao N., Venkateswararao K., Venkateswararao N. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis. Associated with the calculus of the kidney. (A study of four cases with review of literature). Indian J Cancer 1969;6(1):27–33. PMID: 5795300
51. Murdzhev A. Association of nephrolithiasis and renal cancer. Urol Nefrol (Mosk) 1970;35(3):57–8. (In Russ.). PMID: 5448449
52. Czerniawski J., Musierowicz A., Nowiński A., Chilimoniuk M. A case of clear-cell renal carcinoma coexisting with renolithiasis diagnosed prior to surgery. Polish J Surg 1976;48:277–9. (In Polish). PMID: 1250791
53. Jemni M., Mosbah A., Allegue M. et al. Renal lithiasis and urothelial tumor. Ann Urol (Paris) 1987;21(5):341–5. (in French). PMID: 3426161
54. Chow W.H., Lindblad P., Gridley G. et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. J Natl Cancer Inst 1997;89(19):1453–7. DOI: 10.1093/jnci/89.19.1453
55. Sivaramakrishna B., Aron M., Ansari M.S. et al. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis manifesting after percutaneous nephrolithotomy for long standing calculus. Int Urol Nephrol 2004;36(2):149–51. DOI: 10.1023/b:urol.0000034672.68658.fa
56. Katz R., Gofrit O.N., Golijanin D. et al. Urothelial cancer of the renal pelvis in percutaneous nephrolithotomy patients. Urol Int 2005;75(1):17–20. DOI: 10.1159/000085921
57. Paonessa J., Beck H., Cook S. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: a case report. Med Oncol 2011;28:S392–4. DOI: 10.1007/s12032-010-9704-z
58. Jongyotha K., Sriphrapradang C. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis as a result of long-standing staghorn calculi. Case Rep Oncol 2015;8(3):399–404. DOI: 10.1159/000440764
59. Kondisetty S., Borkar P.V., Thomas A. Nephrectomy for infected stag horn calculus confounded by the presence of squamous cell carcinoma. BMJ Case Rep 2017;2017:bcr2017220230. DOI: 10.1136/bcr-2017-220230
60. Liu X.H., Zou Q.M., Cao J.D., Wang Z.C. Primary squamous cell carcinoma with sarcomatoid differentiation of the kidney associated with ureteral stone obstruction: A case report. World J Clin Cases 2022;10(32):11942–8. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i32.11942
61. Hosseinzadeh M., Mohammadzadeh S. Primary pure squamous cell carcinoma of kidney associated with multiple stag horn stones. Int Med Case Rep J 2020;13:261–3. DOI: 10.2147/IMCRJ.S261022
62. Chung S.D., Liu S.P., Lin H.C. A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. Can Urol Assoc J 2013;7(11–12):E716–21. DOI: 10.5489/cuaj.366
63. Sun L.M., Lin C.L., Chang Y.J. et al. Urinary tract stone raises subsequent risk for urinary tract cancer: a population-based cohort study. BJU Int 2013;112(8):1150–5. DOI: 10.1111/bju.12402
64. Shih C.J., Chen Y.T., Ou S.M. et al. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. Medicine (Baltimore) 2014:93(29):e342. DOI: 10.1097/MD.0000000000000342
65. Lin C.L., Huang W.T., Fan W.C. et al. Associations between interventions for urolithiasis and urinary tract cancer among patients in Taiwan: The effect of early intervention. Medicine (Baltimore) 2016;95(49):e5594. DOI: 10.1097/MD.0000000000005594
66. Van de Pol J.A.A., van den Brandt P.A., Schouten L.J. Kidney stones and the risk of renal cell carcinoma and upper tract urothelial carcinoma: the Netherlands Cohort Study. Br J Cancer 2019;120(3):368–74. DOI: 10.1038/s41416-018-0356-7
67. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O'Corragain O.A. et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. QJM 2015;108(3):205–12. DOI: 10.1093/qjmed/hcu195
68. Гращенко И.С., Дробот Н.Ц., Климов А.В. и др. Опухоль почечной лоханки на фоне коралловидного нефролитиаза. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2024;7(2):98–104. DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-98-104
Grashchenko I.S., Drobot N.T., Klimov A.V. et al. Tumor of the renal pelvis accompanying coral nephrolithiasis. Onkologicheskiy zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2024;7(2):98–104. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-98-104
69. Parker A.S., Cerhan J.R., Lynch C.F. et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol 2004;159(1):42–8. DOI: 10.1093/aje/kwh014
70. Jiang P., Wang C., Chen S. et al. Primary renal squamous cell carcinoma mimicking the renal cyst: a case report and review of the recent literature. BMC Urol 2015;15:69. DOI: 10.1186/s12894-015-0064-z
71. Kivlin D., Tong C., Friedlander J. et al. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the renal pelvis masquerading as emphysematous pyelonephritis with staghorn calculus. J Endourol Case Rep 2016;2(1):87–9. DOI: 10.1089/cren.2016.0047
72. Hassan M., Qureshi A. Incidental squamous cell carcinoma of the renal pelvis in a non functioning kidney that wwas missed on two non-contrast ct-scans. J Ayub Med Coll Abbottabad 2017;29(3):489–92. PMID: 29076690.
73. Alves R.A.D.C., Barroso F.M.D.S., de Andrade G.F.Jr. et al. Surgical treatment of kidney tumor on a patient with second case of staghorn calculus and associated renal hydronephrosis: case report. AME Case Rep 2019;3:19. DOI: 10.21037/acr.2019.05.08
74. Sogaard K.K., Veres K., Norgaard M. et al. Pyelonephritis in persons after age 50 as a clinical marker of urogenital cancer. Clin Microbiol Infect 2019;25(1):87–91. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.003
75. Gupta S., Singh Kanwar S. The influence of dysbiosis on kidney stones that risk up renal cell carcinoma (RCC). Semin Cancer Biol 2021;70:134–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.06.011
76. Панасенко О.М., Соколов А.В. Активные формы галогенов, галогенирующий стресс, его биомаркеры. Роль в развитии заболеваний человека. Биорадикалы и антиоксиданты 2018;5(3):53–6.
Panasenko O.M., Sokolov A.V. Reactive forms of halogens, halogenating stress, its biomarkers. Role in the development of human diseases. Bioradikaly i antioksidanty = Bioradicals and Antioxidants 2018;5(3):53–6.
77. Kroncke K.D. Nitrosative stress and transcription. Biol Chem 2003;384(10–11):1365–77. DOI: 10.1515/BC.2003.153
78. Nathan C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. J Clin Invest 2003;111(6):769–78. DOI: 10.1172/JCI18174
79. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T. et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45(1):39–47. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.09.011
80. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human

disease. Int J Biochem Cell Biol 2007;39(1):44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
81. Kisic B., Miric D., Dragojevic I. et al. Role of myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:1069743. DOI: 10.1155/2016/1069743
82. Aratani Y. Myeloperoxidase: its role for host defense, infammation, and neutrophil function. Arch Biochem Biophys 2018;640:47–52. DOI: 10.1016/j.abb.2018.01.004
83. Pravalika K., Sarmah D., Kaur H. et al. Myeloperoxidase and neurological disorder: a crosstalk. ACS Chem Neurosci 2018;9(3):421–30. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00462
84. Ndrepepa G. Myeloperoxidase – a bridge linking infammation and oxidative stress with cardiovascular disease. Clin Chim Acta 2019;493:36–51. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.022
85. Davies M.J., Hawkins C.L. The role of myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. Antioxid Redox Signal 2020;32(13):957–81. DOI: 10.1089/ars.2020.8030
86. Ulfig A., Leichert L.I. The effects of neutrophil-generated hypochlorous acid and other hypohalous acids on host and pathogens. Cell Mol Life Sci 2021;78(2):385–414. DOI: 10.1007/s00018-020-03591-y
87. Warli S.M., Mantiri B.J., Sihombing B. et al. Nephrolithiasis-associated renal cell carcinoma in patients who underwent nephrectomy: a single-center experience. World J Oncol 2023;14(1):94–100. DOI: 10.14740/wjon1560
88. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. J Clin Oncol 2018;36(36):JCO2018791905. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905
89. Райхман Я.Г. Теоретические основы профилактики рака. М., 2009. 350 с.
Raikhman Ya.G. Theoretical foundations of cancer prevention. Moscow, 2009. 350 p.
90. Lipworth L., Tarone R.E., Lund L., McLaughlin J.K. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. Clin Epidemiol 2009;1:33–43. DOI: 10.2147/clep.s4759
91. Macleod L.C., Hotaling J.M., Wright J.L. et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. J Urol 2013;190(5): 1657–61. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.130
92. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell. Eur Urol 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
93. Minami T., Inoue M., Sawada N. et al. Alcohol consumption, tobacco smoking, and subsequent risk of renal cell carcinoma: The JPHC study. Cancer Sci 2021;112(12):5068–77. DOI: 10.1111/cas.15129
94. Bukavina L., Bensalah K., Bray F. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 Update. Eur Urol 2022;82(5):529–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.019
95. Campi R., Rebez G., Klatte T. et al. Effect of smoking, hypertension and lifestyle factors on kidney cancer – perspectives for prevention and screening programmes. Nat Rev Urol 2023;20(11):669–81. DOI: 10.1038/s41585-023-00781-8
96. Pal D.K., Maurya A.K., Jana D. Comparative study of renal cell carcinoma in patients less than 40 years of age and older age patients: a retrospective single-center study. Indian J Cancer 2018;55(3):297–300. DOI: 10.4103/ijc.IJC_636_17
97. Lughezzani G., Paciotti M., Fasulo V. et al. Gender-specific risk factors for renal cell carcinoma: a systematic review. Curr Opin Urol 2019;29(3):272–8. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000603
98. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н. и др. Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям почки: опухолевые синдромы, мультисистемные заболевания и нефропатии. Сеченовский вестник 2023;14(2):5–20. DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20
Yanus G.A., Ievleva A.G., Suspitsyn E.N. et al. Hereditary predisposition to malignant tumors of the kidney: tumor syndromes, multisystem diseases and nephropathy. Sechenovskiy vestnik = Sechenov Bulletin 2023;14(2):5–20. DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20
99. Graff R.E., Sanchez A., Tobias D.K. et al. Type 2 diabetes in relation to the risk of renal cell carcinoma among men and women in two large prospective cohort studies. Diabetes Care 2018;41(7):1432–7. DOI: 10.2337/dc17-2518
100. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. Curr Opin Urol 2018;28(1):62–79. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000454
101. Turco F., Tucci M., Di Stefano R.F. et al. Renal cell carcinoma (RCC): fatter is better? A review on the role of obesity in RCC. Endocr Relat Cancer 2021;28(7):R207–R216. DOI: 10.1530/ERC-20-0457
102. Lee S.W., Kim H.J., Kazmi S.Z. et al. Familial risk of renal cell cancer and interaction with obesity and hyperglycemia: a population-based study. J Urol 2022;208(2):251–8. DOI: 10.1097/JU.0000000000002506
103. Luo Q., Hofmann J.N., Pfeiffer R.M. et al. Impact of overweight and obesity on US renal cell carcinoma incidence trends (1995–2018). Int J Cancer 2023;153(1):64–72. DOI: 10.1002/ijc.34516
104. Алексеева Г.Н. Рак почки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Эпидемиологические особенности, факторы риска, ранняя диагностика и эффективность лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2019. 341 с.
Alekseeva G.N. Kidney cancer in the region of Siberia and the Far East. Epidemiological features, risk factors, early diagnosis and treatment effectiveness. Dis. ... doctor of medical sciences. Tomsk, 2019. 341 p.
105. Satwikananda H., Wiratama M.A., Putri K.T.C., Soebadi D.M. Renal cell carcinoma in a patient with staghorn stones: a case report. Int J Surg Case Rep 2023;110:108678. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108678
106. Дзитиев В.К., Сорокин Н.И., Синицын В.Е. и др. Коралловидный нефролитиаз и плоскоклеточный рак лоханки: клиническое наблюдение и обзор литературных данных. Вестник урологии 2023;11(2):171–80. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-171-180
Dzitiev V.K., Sorokin N.I., Sinitsyn V.E. et al. Coral-shaped nephrolithiasis and squamous cell carcinoma of the renal pelvis: a clinical observation and a review of the literature. Vestnik urologii = Bulletin of Urology 2023;11(2):171–80. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-171-180
107. Xiao J., Lei J., He L., Yin G. Renal calculus complicated with squamous cell carcinoma of renal pelvis: report of two cases. Can Urol Assoc J 2015;9(5–6):E310–2. DOI: 10.5489/cuaj.2441
108. Tsuboi I., Maruyama Y., Araki M. et al. Advanced renal pelvic carcinoma revealed after treatment of a staghorn calculus by endoscopic combined intrarenal surgery. Case Rep Urol 2020;2020:9703479. DOI: 10.1155/2020/9703479

Вклад авторов
С.В. Попов: определение научного интереса;
Р.Г. Гусейнов, И.Н. Исакова-Сивак, О.Н. Скрябин: дизайн исследования, написание фрагмента статьи;
К.В. Сивак: дизайн исследования, сбор клинических данных;
И.А. Горбачева: обработка данных, написание фрагмента статьи;
Н.С. Буненков, Е.А. Малышев, А.Х. Бештоев: выполнение исследования, написание фрагмента статьи;
Т.А. Лелявина: написание фрагмента статьи, редактирование текста статьи.
Authors' contributions
S.V. Popov: definition of scientific interest;
R.G. Guseynov, I.N. Isakova-Sivak, O.N. Skryabin: study design, writing of the article fragment;
K.V. Sivak: study design, collection of clinical data;
I.A. Gorbacheva: data processing, writing of the article fragment;
N.S. Bunenkov, E.A. Malyshev, A.Kh. Beshtoev: study implementation, writing of the article fragment;
T.A. Lelyavina: writing of the article fragment,article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.В. Попов / S.V. Popov: https://orcid.org/0000-0003-2767-7153
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: https://orcid.org/0000-0001-9935-0243
И.Н. Исакова-Сивак / I.N. Isakova-Sivak: https://orcid.org/0000-0003-4780-8720
К.В. Сивак / K.V. Sivak: https://orcid.org/0000-0003-4064-5033
О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: https://orcid.org/0000-0002-6664-2861
И.А. Горбачева / I.A. Gorbacheva: https://orcid.org/0000-0003-2841-0370
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: https://orcid.org/0000-0003-4331-028X
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
Т.А. Лелявина / T.A. Lelyavina: https://orcid.org/0000-0001-6796-4064

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга «Высокотехнологичная медицинская помощь, не включенная в базу обязательного медицинского страхования» 2024–2025 гг.
Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment supported by the Saint Peterburg Healthcare Committee "High-tech medical care not included in the compulsory medical insurance" 2024–2025.

Статья поступила: 20.06.2025. **Принята к публикации:** 25.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 20.06.2025. **Accepted for publication:** 25.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-157-169

BY 4.0

Обзор диссертационных исследований и инноваций в российской науке (2012–2024), посвященных злокачественным новообразованиям почки

В.А. Воробьев[1, 2], Д.С. Мицкевич[3], О.В. Бакланова[2, 3], Г.Р. Акперов[3], И.П. Попов[3]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;
[2]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;
[3]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32

Контакты: Владимир Анатольевич Воробьев *denecer@yandex.ru*

Введение. Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет значимую проблему здравоохранения в России, входящей в число мировых лидеров по заболеваемости этим видом опухоли. За последнее десятилетие у нас в стране выполнен ряд диссертационных работ, отражающих развитие всех направлений борьбы с раком почки – от эпидемиологии до новых методов лечения.

Цель обзора – проанализировать диссертационные исследования и инновации в российской науке 2012–2024 гг., посвященные проблеме злокачественных опухолей почки, и сопоставить их с общемировыми тенденциями.

Материалы и методы. Проведены поиск отечественных диссертаций (докторских и кандидатских) по теме рака почки за указанный период, анализ патентов и научных проектов (Российский фонд фундаментальных исследований, Российский научный фонд), а также обзор публикаций в российских и зарубежных базах (eLibrary, PubMed, Scopus). Отобранные источники сгруппированы по тематическим разделам: эпидемиология, диагностика, хирургическое лечение, системная терапия, инновационные технологии. Обзор выполнен по принципам нарративного анализа с критическим осмыслением полученных данных (SANRA).

Результаты. Отмечается рост заболеваемости ПКР в России при умеренном снижении смертности. Установлены ключевые факторы риска (курение, ожирение, артериальная гипертензия) и разработаны региональные программы скрининга. В диагностику внедряются молекулярные маркеры и нейросетевые алгоритмы; создана панель генов для прогноза метастазирования. Хирургическая тактика претерпела изменения: органосохраняющие операции при раннем раке стали стандартом, широко применяются малоинвазивные (лапароскопические, робот-ассистированные) резекции. Разработаны методы профилактики ишемического повреждения почки (безышемическая резекция, селективная ишемия). При местно-распространенном ПКР предложены комбинированные операции с участием смежных специалистов (сосудистых хирургов, рентгенохирургов). Роль хирургии при метастатическом раке уточнена – нефрэктомия и метастазэктомия улучшают показатели выживаемости у отобранных пациентов. Системная терапия эволюционировала от таргетной монотерапии к использованию ингибиторов контрольных точек; в российской практике подтверждены эффективность и безопасность ниволумаба и комбинированной иммунотерапии. Ведутся исследования по оптимальной последовательности таргетной и иммунной терапии, поиску предикторов ответа. Инновации включают применение искусственного интеллекта, создание медицинских приложений и баз данных, фундаментальные исследования генетики и иммунологии ПКР.

Заключение. Российская онкоурология достигла значительных успехов в понимании и лечении рака почки за 2012–2024 гг. Отечественные исследования подтвердили важность известных факторов риска и внедрили меры по раннему выявлению. Хирургические инновации и адаптация новых лекарственных стратегий (таргетных агентов, иммунотерапии) привели к улучшению результатов лечения. Тем не менее сохраняется потребность в дальнейших исследованиях, особенно для улучшения исходов при метастатическом ПКР и внедрения персонализированной терапии. Полученные научные данные уже используются в клинической практике и заложили основу для будущих прорывов, направленных на снижение смертности от рака почки в России.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, эпидемиология, органосохраняющее лечение, таргетная терапия, иммунотерапия, инновационные технологии, диссертационный обзор

Для цитирования: Воробьев В.А., Мицкевич Д.С., Бакланова О.В. и др. Обзор диссертационных исследований и инноваций в российской науке (2012–2024), посвященных злокачественным новообразованиям почки. Онкоурология 2025;21(3):157–69.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-157-169

Narrative review of dissertation research and innovations in Russian science (2012–2024) on malignant kidney tumors

V.A. Vorobev[1, 2], D.S. Mickevich[3], O.V. Baklanova[2, 3], G.R. Akperov[3], I.P. Popov[3]

[1]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;
[2]Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk 664003, Russia;
[3]Regional Oncology Dispensary, 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia

Contacts: Vladimir Anatolyevich Vorobev *denecer@yandex.ru*

Background. Renal cell carcinoma (RCC) is a significant health issue in Russia, which ranks among the top countries in RCC incidence. Over the past decade, numerous Russian dissertation studies have addressed various aspects of kidney cancer – from epidemiology and diagnosis to treatment innovations. This narrative review summarizes the findings of Russian research from 2012 to 2024 and compares them with global data.

Materials and methods. A comprehensive search and analysis of Russian doctoral and candidate dissertations on kidney cancer (2012–2024) was conducted, along with a review of related patents, funded research projects, and scientific publications retrieved from Russian (eLibrary) and international (PubMed, Scopus) databases. The gathered sources were organized by thematic categories: epidemiology, diagnostics, surgical treatment, systemic therapy, and technological innovations. The review was prepared according to SANRA guidelines, with critical appraisal of the evidence.

Results. RCC incidence in Russia has increased over the last decade, while mortality shows a modest decline. Major risk factors (smoking, obesity, hypertension) were confirmed, and regional screening programs were developed. Diagnostic advances include the adoption of molecular prognostic markers and AI-based tools; a gene panel predicting metastatic potential was created. Surgical management has shifted toward nephron-sparing approaches for early RCC, with widespread use of minimally invasive (laparoscopic and robot-assisted) nephrectomies. Novel techniques to prevent ischemic renal damage during partial nephrectomy were introduced (zero-ischemia resection, selective arterial clamping). For locally advanced RCC, combined surgical procedures involving multidisciplinary teams (vascular and endovascular surgeons) were implemented. The role of surgery in metastatic RCC has been refined – cytoreductive nephrectomy and metastasectomy improve survival in select patients. Systemic therapy evolved from solely targeted agents to incorporating immune checkpoint inhibitors; Russian clinical experience confirms the efficacy and safety of nivolumab and combination immunotherapy, though real-world outcomes may be slightly lower than clinical trials. Studies have focused on optimizing the sequencing of targeted and immune therapies and identifying predictors of response. Innovations include the application of artificial intelligence, development of medical software and databases, and fundamental research into RCC genetics and immunology.

Conclusion. Russian oncological science has made substantial progress in understanding and managing RCC during 2012–2024. Domestic studies reinforced the importance of established risk factors and implemented measures for early detection. Surgical innovations and adaptation of new systemic treatments (targeted agents, immunotherapy) have improved patient outcomes. Nevertheless, further research is needed to enhance outcomes in metastatic RCC and to achieve truly personalized therapy. The generated scientific evidence is being translated into clinical practice and has laid the groundwork for future breakthroughs aimed at reducing RCC mortality in Russia.

Keywords: renal cell carcinoma, epidemiology, nephron-sparing surgery, targeted therapy, immunotherapy, innovative technologies, dissertation research review

For citation: Vorobev V.A., Mickevich D.S., Baklanova O.V. et al. Narrative review of dissertation research and innovations in Russian science (2012–2024) on malignant kidney tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3): 157–69. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-157-169

Введение

Злокачественные новообразования почки, преимущественно представленные почечно-клеточным раком (ПКР), остаются актуальной проблемой онкологии. По оценкам Глобальной базы данных рака (GLOBOCAN), Россия входит в тройку стран с самым высоким числом новых случаев рака почки: в 2022 г. зарегистрировано более 29 тыс. случаев [1]. Россия также занимает 4-е место в мире по смертности от этого заболевания (более 9 тыс. случаев в 2022 г.) [1, 2]. Заболеваемость ПКР в России демонстрирует рост, что обусловлено как реальным увеличением распространенности, так и улучшением выявляемости. Смертность снижается медленнее, отражая сохраняющуюся тяжесть заболевания на поздних стадиях. Факторы риска рака почки хорошо изучены в мировых исследованиях и подтверждаются в российских работах. Важнейшими являются курение, ожирение и ар-

териальная гипертензия. Так, в исследовании в Красноярском крае показано, что у мужчин курение повышает риск развития ПКР в 2,9 раза, а гипертензия – в 3,3 раза; у женщин ожирение и артериальная гипертензия повышают риск в 2,6 и 3,2 раза соответственно [3]. Комбинация этих факторов встречалась у 13,6 % мужчин и 8,4 % женщин. Данные подчеркнули роль профилактики и раннего выявления, особенно у лиц с множественными факторами риска.

С 2012 г. по настоящее время в России выполнен значительный объем научных исследований, в том числе диссертационных работ, посвященных раку почки. Данный обзор обобщает результаты докторских и кандидатских диссертаций российских ученых (2012–2024 гг.), а также анализирует инновации в лечении и диагностике ПКР. Для полноты освещения проведен поиск научных публикаций в российских (eLibrary) и международных (PubMed, Scopus) базах данных, что позволяет сопоставить отечественные достижения с мировыми. Основное внимание уделено российским исследованиям, тогда как зарубежные данные используются для сравнительного анализа. Обзор охватывает ключевые направления: эпидемиологию и факторы риска, диагностику и прогностические маркеры, хирургическое лечение, системную лекарственную терапию, а также инновационные технологии. Статья подготовлена в формате нарративного обзора с соблюдением критериев SANRA, включая четкую формулировку цели, обоснование актуальности, всесторонний поиск литературы, критический анализ данных и выводы.

Цель обзора – проанализировать диссертационные исследования и инновации в российской науке 2012–2024 гг., посвященные проблеме злокачественных опухолей почки, и сопоставить их с общемировыми тенденциями.

Эпидемиология и факторы риска

Заболеваемость раком почки в России за последние десятилетия возросла. В регионах страны существуют различия в эпидемиологии. Так, в диссертационном исследовании Г.Н. Алексеевой (2019) проанализирована заболеваемость ПКР в Сибири и на Дальнем Востоке в 2001–2015 гг. Выявлены особенности эпидемиологии в этих регионах, разработана компьютерная программа «Оценка риска рака почки» для первичного скрининга населения. На основании результатов внедрена многоуровневая система онкологической помощи, оптимизированы маршрутизация пациентов и коечный фонд, что повысило эффективность онкологической службы в Приморском крае [4]. Данный пример отражает важность региональных данных: заболеваемость ПКР может варьировать, требуя адаптации скрининговых и организационных подходов в разных субъектах России.

Основные известные этиологические факторы подтверждены результатами российских исследований. Помимо уже упомянутых курения, ожирения и артериальной гипертензии [3], изучаются генетические и молекулярные предпосылки развития ПКР. Так, роль наследственных синдромов (мутации гена *VHL* при синдроме Гиппеля–Линдау и др.) признана мировой наукой. В России также продолжается поиск генетических маркеров. В рамках грантов Российского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда выполнялись исследования по идентификации генетических предикторов агрессивности рака почки [5], изучению эпигенетических изменений (например, реакции генома на модуляцию HIF1A), а также новых сигнальных путей [6], вовлеченных в канцерогенез почки. Результаты этих фундаментальных работ способствуют пониманию патогенеза и могут лечь в основу новых методов профилактики и терапии.

Отдельный интерес представляет связь рака почки с артериальной гипертензией и нарушениями почечного гомеостаза. В исследовании Р.А. Осокина (2022) показано, что у больных ПКР наблюдается повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РААС) как в опухолевой ткани, так и системно. У гипертоников с раком почки усиление локальной РААС наиболее выражено, что указывает на возможную патогенетическую роль РААС в злокачественной трансформации почечной паренхимы и развитии сопутствующей гипертензии [7]. Эти данные отражают одну из гипотез: хроническая ишемия почек и активация РААС при гипертензии могут способствовать канцерогенезу. Исследование подобных биологических связей важно для выявления новых точек приложения терапии (например, роль блокаторов РААС). В то же время с практической точки зрения у пациентов после нефрэктомии по поводу рака почки часто развиваются компенсаторная гипертрофия и гиперфильтрация в контралатеральной почке, что сопровождается повышением артериального давления. По данным С.С. Андреева (2022), после удаления почки отмечаются увеличение размеров оставшейся почки и рост индекса резистентности в почечных сосудах, что ведет к микроваскулярным нарушениям и гипоксии ткани. Добавление в раннем послеоперационном периоде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента помогало нормализовать артериальное давление, улучшить микроциркуляцию и стабилизировать функцию единственной почки [8]. Данный подход демонстрирует, как знание патогенеза (активация РААС) может быть сразу переведено в плоскость улучшения исходов, в данном случае – профилактики прогрессирования хронической болезни почки у пациентов, перенесших нефрэктомию.

Таким образом, эпидемиологические исследования последнего десятилетия в России подтвердили значи-

мость модифицируемых факторов риска рака почки (курение, ожирение, артериальная гипертензия), что служит основанием для профилактических мероприятий. Регистровые работы позволяют отслеживать динамику заболеваемости и эффективность помощи, указывая на необходимость внедрения скрининговых программ в группах риска. Фундаментальные исследования генетических и молекулярных факторов вносят вклад в понимание природы ПКР и открывают перспективы персонализированной профилактики и ранней диагностики.

Диагностика и прогностические маркеры

Диагностика рака почки за последние годы существенно продвинулась благодаря совершенствованию визуализационных и молекулярных методов. «Золотым стандартом» выявления и стадирования почечных опухолей остается радиологическая визуализация – ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) с контрастированием. Внедрение КТ позволило диагностировать все больше бессимптомных опухолей на ранних стадиях. Российские специалисты подчеркивают значение скрининговых УЗИ у групп риска. Например, в исследовании Д.А. Носова (2022) отмечено, что регулярное проведение УЗИ у лиц молодого возраста способствует выявлению раннего рака и в итоге снижает смертность от ПКР в среднем возрасте [9]. Этот вывод согласуется с общемировой тенденцией: рост доли опухолей, обнаруженных случайно на ранней стадии, улучшает прогноз пациентов.

Несмотря на высокую информативность неинвазивных методов, важную роль играет морфологическая верификация. Тонкоигольная биопсия почечной опухоли в прошлом применялась ограниченно, однако в последнее десятилетие ее значимость возросла, особенно при планировании минимально инвазивного лечения (аблация) или системной терапии без удаления почки. В российской практике биопсия все еще не является рутинной для каждой подозрительной опухоли, но используется в сложных случаях (например, множественные опухоли, подозрение на лимфому либо метастаз). Дальнейшее расширение применения биопсии позволит более точно дифференцировать подтипы рака почки до лечения и тем самым выбрать оптимальную тактику.

Интенсивно развиваются молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы, улучшающие прогностическую стратификацию. Так, российские исследователи уделяют внимание поиску прогностических биомаркеров агрессивности опухоли. В диссертации А.А. Бреуса (2020) изучена экспрессия ряда факторов роста и их рецепторов в тканях почки и крови у 100 пациентов с локализованным и метастатическим светлоклеточным раком почки. Анализировались также инсулиноподобные факторы роста и связанные с ними белки в опухолевой ткани. Целью было выявить молекулярные отличия между локализованным и генерализованным раком, имеющие прогностическое значение [10]. Подобные исследования помогают понять, какие биологические особенности определяют склонность опухоли к метастазированию.

Отдельное направление – поиск маркеров, позволяющих предсказать течение болезни и ответ на терапию. Группа российских ученых сообщила о разработке комбинированной панели генов для прогнозирования отдаленных метастазов при светлоклеточном ПКР. Сравнивались образцы опухоли больных с метастазами и без них; выявлены гены, чья экспрессия снижается при метастазировании (например, *CA9*, *NDUFA4L2*, *EGLN3*, *BHLHE41*), а также гены микроРНК, гиперметилирование которых ассоциировано с метастазами (*MIR125B-1*, *MIR137*, *MIR34B/C* и др.). Комбинация этих молекулярных маркеров позволила с точностью до 92 % оценивать вероятность развития метастазов у конкретного пациента [11]. Подобные результаты демонстрируют потенциал персонализированного подхода: в будущем панель генетических и эпигенетических маркеров может использоваться для выделения больных ПКР высокого риска прогрессирования, которым показано более агрессивное лечение или тщательное наблюдение.

Помимо геномных маркеров изучаются и белковые, иммунологические показатели. В частности, внимание привлекает опухолевое микроокружение – иммунные клетки, сосудистая сеть вокруг опухоли. Российские онкологи в 2022 г. приступили к исследованию гетерогенности иммунного микроокружения и ее роли в развитии лекарственной резистентности при ПКР [12]. Ожидается, что результаты помогут выявить иммунологические предикторы ответа на иммунотерапию. Уже сейчас известно, что в ткани почечной опухоли часто присутствуют лимфоциты, макрофаги, но их влияние на прогноз разнородно. Поиск четких иммунных маркеров агрессивности (например, соотношения различных популяций Т-лимфоцитов, экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на опухоли) – актуальная задача.

Инновационным подходом к диагностике стало применение методов искусственного интеллекта и больших данных. В России получены патенты на программные продукты, помогающие диагностике и прогнозированию. Так, в 2022 г. запатентована программа «Онкомонитор (рак почки)», моделирующая прогрессирование заболевания и рассчитывающая выживаемость пациентов на основе множества факторов [13]. В 2024 г. разработано мобильное приложение «Рак почки», которое с помощью нейросети по КТ-снимкам автоматически определяет стадию опухоли [14]. Эти цифровые инструменты находятся на стыке диагностики и прогностики, предоставляя

врачам поддержку в принятии решений. Кроме того, создаются специализированные базы данных: в 2023 г. создана база данных о пациентах с раком почки, перенесших радиочастотную аблацию (РЧА), содержащая детальную клинико-лабораторную информацию и отдаленные результаты [15]. Такая база даст исследователям возможность анализировать эффективность малоинвазивных методов в реальной практике.

В целом в 2012–2024 гг. в российской онкоурологии наблюдается интеграция новых технологий диагностики. Традиционные методы визуализации и гистологии дополняются молекулярными исследованиями опухоли и ее микросреды. Разрабатываются прогностические модели на основе генетического профиля опухоли, которые в перспективе помогут персонализировать терапию. Цифровизация в виде нейросетей и электронных регистров становится важной частью онкодиагностики, что соответствует мировому тренду прецизионной медицины в онкологии.

Хирургическое лечение

Хирургический метод – основной при локализованном раке почки и важнейший компонент комплексного лечения распространенного ПКР. За последнее десятилетие в хирургии рака почки произошел сдвиг в сторону органосохраняющих и минимально инвазивных технологий. Если ранее стандартом даже при относительно небольших опухолях была радикальная нефрэктомия (удаление всей почки), то теперь доказаны преимущества резекции почки (частичного удаления опухоли с сохранением органа) в подходящих случаях. Еще в 2012 г. А.П. Иванов убедительно продемонстрировал преимущество органосохраняющих операций перед нефрэктомией при опухолях T1–T2: выполнение резекции почки обеспечивает сопоставимый онкологический результат при лучшем сохранении функции почек и снижении риска развития хронической почечной недостаточности [16]. Эти данные соответствуют мировым: согласно руководствам, при опухолях до 7 см (T1) предпочтительна резекция почки, если технически выполнима, так как она дает равную онкологическую эффективность при лучшей функциональной сохранности нефрона.

Российские хирурги в своих диссертационных работах всесторонне исследовали вопросы отдаленных результатов резекции и нефрэктомии. Например, С.В. Евсеев (2013) выявил, что после радикальной нефрэктомии происходит прогрессирующее компенсаторное увеличение оставшейся почки, однако объем функционирующей паренхимы снижается в течение года, сопровождаясь ухудшением функции. Кроме того, определены неблагоприятные прогностические факторы риска развития хронической болезни почки у таких пациентов [17]. Это подтверждает важность бережного отношения к нефронному резерву: по возможности выполнять резекции вместо нефрэктомий, а если нефрэктомия неизбежна – тщательно наблюдать за почечной функцией и при необходимости следует принимать меры (как упоминалось выше, назначение ренопротективной терапии).

Одной из ключевых тенденций стало широкое внедрение малоинвазивных операций. Лапароскопическая резекция почки прочно вошла в практику крупных онкоурологических центров России. Еще в 2016 г. И.Я. Скворцов сравнил результаты лапароскопических и открытых резекций у пациентов с локализованным раком почки: лапароскопия продемонстрировала преимущества в раннем послеоперационном периоде (меньшая травматичность, более быстрое восстановление) при отсутствии ухудшения онкологических и функциональных исходов [18]. Схожие выводы сделаны Е.Е. Самарцевой (2018) при сравнении открытых и лапароскопических органосохраняющих операций: был разработан новый мини-доступ через межмышечный промежуток, который позволил минимизировать травму при сохранении эффективности вмешательства [19]. Эти исследования подтверждают, что лапароскопические резекции технически осуществимы и безопасны, обеспечивают онкологический контроль не хуже открытых операций, но с меньшими послеоперационными осложнениями и болевым синдромом.

С середины 2010-х годов в России началось активное применение робот-ассистированных операций при раке почки. Роботизированная хирургическая система (Da Vinci) облегчает выполнение сложных резекций, особенно при трудной локализации опухоли. В 2015 г. М.С. Мосоян провел сравнительный анализ исходов робот-ассистированных, лапароскопических и открытых операций при локализованном ПКР. Показано, что онкологические результаты (частота рецидивов, выживаемость) после роботических нефрэктомий и резекций сопоставимы с открытыми и лапароскопическими вмешательствами. При этом робот-ассистированные операции имеют преимущества в ряде ситуаций: в частности, роботизированная нефрэктомия оказалась предпочтительной при опухолях, расположенных в воротах почки, где открытая и лапароскопическая хирургия затруднены [20]. Данные М.С. Мосояна согласуются с мировой практикой, где робот-ассистированная резекция рекомендована для сложных по расположению опухолей (в воротах, близко к крупным сосудам), поскольку обеспечивает лучшее трехмерное визуальное увеличение и маневренность инструментов. Позднее М.А. Прокопович (2020) сообщил об опыте выполнения робот-ассистированных резекций почки у пациентов с опухолями T1b: проанализирован спектр осложнений, функциональные и онкологические результаты, которые подтвердили безопасность и эффективность метода [21]. В совокупности за последнее десятилетие роботическая хирургия превратилась

из новинки в стандартную опцию в ведущих российских центрах, особенно для органосохраняющих вмешательств.

Одно из важных направлений исследований – оптимизация техники резекции почки в целях максимального сохранения функции и снижения осложнений. Проблема ишемического повреждения почечной паренхимы при временном пережатии сосудов при резекции получила множество решений. Традиционно при резекции почки для уменьшения объема кровопотери применяется пережатие почечной артерии («ишемический этап»), однако ишемия может привести к острому повреждению почек, особенно при длительности более 20–30 мин. Российские хирурги предложили несколько инноваций для противоишемической защиты. Например, И.С. Гончар (2017) разработала модифицированный метод защиты правой почки при длительной ишемии во время резекции, а также запатентовала новый способ защиты левой почки при временном отключении от кровотока [22]. Эти методы направлены на снижение ишемического повреждения и улучшение восстановления органа после операции. С.А. Замятнин (2019) также предложил новые способы защиты почек от ишемии при выполнении резекций по поводу местно-распространенного рака почки. Одновременно в его работе внедрены возможности рентгеноэндоваскулярной хирургии для удаления опухолевого тромба, прорастающего в сердце, без длительной полной ишемии. Такой междисциплинарный подход (комбинация открытой и эндоваскулярной техники) позволил успешно оперировать больных с опухолевым тромбом в полых венах на уровне предсердия, минимизируя риски [23].

Некоторые хирурги стремились вовсе отказаться от ишемии при резекции. Так, А.К. Носов (2022) разработал метод безишемической резекции почки с использованием электрогемостаза зоны резекции и фибринового клея вместо традиционного наложения швов. Эта методика позволила выполнять резекции без пережатия артерии даже при сложных локализациях, что обеспечивало лучшее сохранение функционирующей паренхимы и снижало риск послеоперационной почечной недостаточности. В ходе того же исследования предложен ускоренный послеоперационный протокол Fast track, благодаря которому у пациентов после безишемической резекции отмечены более быстрое восстановление и сокращение сроков стационарного лечения [24]. Таким образом, российский опыт подтверждает ценность безишемических технологий, о которых также сообщалось за рубежом (методика zero ischemia резекции почки).

Другой путь снижения ишемических повреждений – минимизация зоны ишемии. Х.Х. Ягубов (2023) показал, что выполнение лапароскопической или робот-ассистированной резекции с селективной ишемией сегмента почки дает отличные онкологические результаты при низком проценте осложнений. Он усовершенствовал технику: выделять ветви почечной артерии 2-го порядка и клипировать только ту ветвь, которая питает сегмент с опухолью, вместо пережатия главного ствола. В результате ишемия ограничивается частью почки, а остальная паренхима продолжает перфузироваться. Применение селективной ишемии особенно целесообразно при опухолях верхнего полюса или на задней поверхности почки – автор рекомендует при таких локализациях максимально мобилизовать и ротировать почку для удобства доступа. Эти технические нюансы позволяют безопасно удалять труднодоступные опухоли лапароскопически с наименьшим ущербом для органа [25].

Постоянное внимание уделяется контролю кровотечения при резекциях. Н.А. Мамедкасимов (2020) сравнил различные методы гемостаза при лапароскопических резекциях – от временного пережатия сосудов до различных способов коагуляции и ушивания паренхимы. Оценивались как непосредственные объем кровопотери и осложнения, так и ближайшие показатели функции [26]. Такие исследования помогают определить оптимальный протокол гемостаза, комбинирующий безопасность (минимум кровотечений) и щадящее отношение к тканям (минимум ишемии).

Помимо улучшения техники самих операций, в 2010-х годах в практику вошли новые альтернативные методы локального лечения почечных опухолей. Речь идет о малоинвазивных аблативных процедурах – криоаблация, РЧА, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук и др. В России накоплен определенный опыт их применения, хотя диссертационные работы в основном сосредоточены на комбинировании этих методов с хирургией. Так, И.В. Шевцов (2013) обосновал роль радиочастотно-ассистированной резекции при локализованном раке почки. Методика заключалась в сочетании открытой хирургии с интраоперационной РЧА опухоли для уменьшения кровотечения. Показано, что радикальность РЧА-ассистированной резекции сопоставима с обычной открытой резекцией, при этом достигается более надежный гемостаз: зафиксировано значимое снижение объема интраоперационной кровопотери, а также частоты и тяжести осложнений. Определены показания и противопоказания к использованию радиочастотно-ассистированной резекции [27]. Эти результаты демонстрируют, что аблативные энергии могут успешно интегрироваться в хирургический протокол для улучшения результатов. В другом экспериментальном исследовании (К.А. Фирсов, 2019) изучалась возможность лазерной резекции почки: на модели опухоли почки у крыс показано, что диодный лазер (длина волны 970 нм) способен резецировать почечную паренхиму без кровопотери, ишемизации и ушивания раневой поверхности [28]. Это

инновационное направление, потенциально позволяющее в будущем удалять опухоли лазером малоинвазивно и органосохраняюще, но требующее трансляционных исследований на людях.

Хирургия распространенного рака почки

При местно-распространенном процессе (прорастание опухоли в окружающие структуры, тромбоз почечной и нижней полой вен) хирургическое лечение чрезвычайно сложное, но остается единственным потенциально радикальным методом. Российский опыт в этой области отражен в ряде работ. А.К. Бегалиев (2018) сконцентрировался на опухолевом тромбозе нижней полой вены: проанализированы технические особенности резекции нижней полой вены при массивном опухолевом тромбе, показания и противопоказания к таким вмешательствам, а также результаты у прооперированных пациентов [29]. С.А. Замятнин (2019) дополнил, что морфологические характеристики самих тромбов могут влиять на прогноз. В его исследовании изучены гистологические и иммуногистохимические особенности тромбов и показано их влияние на выживаемость. Кроме того, им выявлены факторы риска послеоперационных осложнений в зависимости от протяженности тромба [23]. Значимым новшеством стало применение эндоваскулярных методик: описан случай использования рентгенохирургии для удаления внутрипредсердного участка опухолевого тромба, что позволило избежать травматичной открытой операции на сердце. Подобные комплексные подходы (сочетание открытой, эндоваскулярной и при необходимости искусственного кровообращения) соответствуют современным мировым тенденциям в лечении продвинутого рака почки с тромбами – такие операции выполняются в крупных центрах, и российские хирурги накопили сопоставимый опыт.

При метастатическом раке почки (мРП) хирургия исторически носила паллиативный характер (купирование симптомов, предотвращение осложнений). Однако в эпоху таргетной и иммунной терапии роль хирургии пересматривается – она может улучшать отдаленные результаты в составе комбинированного лечения. В 2000-х годах в зарубежных рандомизированных исследованиях (SWOG и EORTC) показано преимущество циторедуктивной нефрэктомии перед системной терапией интерфероном. В 2010-х годах с появлением таргетных препаратов этот вопрос изучался заново. Российские исследователи также внесли свой вклад. А.В. Климов (2017) анализировал результаты выполнения циторедуктивной (паллиативной) нефрэктомии у отобранных пациентов с метастатическим ПКР, получающих таргетную терапию. Работа позволила определить категории пациентов, которым такая операция приносит пользу, и критерии отбора (биомаркеры, объем метастазов, эффект от терапии) [30].

Кроме того, уделяется внимание хирургическому удалению отдельных метастазов (метастазэктомии) в составе комплексного лечения. И.С. Проскуряков (2021) разработал алгоритмы диагностики метастазов рака почки в печени и поджелудочной железе и показал, что их хирургическое удаление может приводить к длительной выживаемости и предпочтительно по сравнению с одной лишь лекарственной терапией [31]. К.Е. Рощина (2023) провела ретроспективный анализ лечения больных с метастазами рака почки в головном мозге: оценены результаты хирургического удаления солитарных метастазов в сочетании с другими методами и выполнена стратификация рисков прогрессирования после нейрохирургического вмешательства [32]. Появляются подходы и к метастазам в скелете. Так, К.А. Борзов (2019) изучил данные пациентов с поражением позвоночника, выявил прогностические факторы (в том числе индексы распространенности опухоли в позвонке) и на их основе разработал шкалу прогноза, позволяющую разделить больных на группы риска и подобрать оптимальный объем операции для каждой [33]. Таким образом, метастазэктомия при раке почки рассматривается как часть персонализированного подхода – для отдельных пациентов агрессивное хирургическое лечение метастазов оправданно, увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни.

Комплексное сочетание хирургии и лекарственной терапии – еще одна область исследований. П.С. Борисов (2019) оценил эффективность комбинированного лечения 147 пациентов с мРП: выполнялись метастазэктомии в сочетании с таргетной терапией. Впервые установлено, что общая выживаемость больных зависит от последовательности применения таргетной терапии и хирургического удаления опухолевых очагов. В частности, было показано, что проведение неполной циторедукции (удаление части опухолевого объема) перед стартом таргетной терапии может влиять на последующую эффективность лечения. Также выявлено, что выбор препарата 1-й линии (сунитиниб, пазопаниб и т. д.) и последовательность смены таргетных агентов отражаются на общей выживаемости. Дополнительно автор предложил новые показатели, улучшающие прогностическую ценность классических критериев MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) как по времени до прогрессирования, так и по общей выживаемости [34]. Эти данные согласуются с результатами международных исследований (например, исследований по нефрэктомии при терапии сунитинибом – CARMENA, SURTIME) и подчеркивают сложность принятия решений при мРП: важны правильный отбор пациентов для хирургии

и оптимальная интеграция операций в схемы системного лечения.

Таким образом, хирургические исследования 2012–2024 гг. в России охватывают широкий спектр проблем – от совершенствования технических приемов резекции при раннем раке до мультидисциплинарных операций при запущенных стадиях. Внедрение лапароскопии и робота, разработка методов защиты почки от ишемии, применение аблативных технологий – все это позволило снизить травматичность лечения и улучшить функциональные результаты. Одновременно переоценена роль хирургии в метастатическом контексте: российские данные подтверждают, что при правильном подходе операция способна продлевать жизнь даже больным с отдаленными метастазами, особенно в сочетании с эффективной системной терапией. Эти достижения отечественной онкоурологии соответствуют мировым тенденциям, свидетельствуя о высоком уровне интеграции российских хирургов в глобальное профессиональное сообщество.

Системная лекарственная терапия

За период 2012–2024 гг. системное лечение рака почки претерпело качественную эволюцию – от монотерапии цитокинами до комбинаций таргетных и иммунных препаратов. В начале 2010-х годов основой терапии метастатического ПКР были таргетные препараты, нацеленные на сигнальные пути ангиогенеза и mTOR (механическая мишень рапамицина). К 2012 г. в России были доступны сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, темсиролимус, эверолимус – они вошли в клинические рекомендации как стандартная 1-я и последующие линии терапии. Российские диссертационные исследования активно включались в изучение эффективности и оптимального применения этих средств.

Одним из первых крупных исследований стала докторская диссертация Д.А. Носова (2012), посвященная новым возможностям лекарственного лечения мРП. В ее рамках проанализированы результаты терапии 457 больных мРП, в том числе изучена эффективность нового ингибитора рецепторов сосудистого эндотелия тивозаниба. Было доказано, что тивозаниб обладает высокой противоопухолевой активностью и хорошо переносится пациентами [9]. Этот вывод согласуется с данными международного исследования TIVO-1, в котором тивозаниб показал увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с сорафенибом. Помимо таргетных препаратов, Д.А. Носов исследовал перспективу иммунотерапии вакцинами: продемонстрировано, что аутологичная дендритноклеточная вакцина способна индуцировать противоопухолевый иммунный ответ у пациентов с мРП. Выделены иммунологические факторы, предсказывающие клиническую эффективность вакцинотерапии. Хотя впоследствии акцент в иммунотерапии сместился на ингибиторы контрольных точек, данная работа стала одним из пионерских трудов по иммунотаргетным подходам в России. Также Д.А. Носовым разработана прогностическая модель для стратификации больных мРП на группы риска в целях оптимизации назначения таргетных препаратов. В условиях появления множества препаратов такая стратификация крайне актуальна: она позволяет персонализировать выбор терапии (например, определить, кому лучше подходит тот или иной ингибитор тирозинкиназ).

Дальнейшие исследования были направлены на улучшение результатов таргетной терапии. Поскольку таргетные препараты не излечивают, а лишь сдерживают болезнь, возникла идея использовать их перед операцией для уменьшения опухолевой массы. В 2017 г. З.А. Юрмазов исследовал возможность неоадъювантной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (пазопаниб или эверолимус) у пациентов с мРП [35]. Предполагалось, что предоперационное уменьшение опухоли может облегчить хирургическое вмешательство или улучшить исходы. Результаты показали допустимость и безопасность подобного подхода у части больных, хотя вопрос о его влиянии на выживаемость остается дискутабельным (мировые исследования в эту же эпоху не выявили однозначной пользы неоадъювантного применения таргетных средств при мРП). Тем не менее опыт Томского НИИ онкологии (З.А. Юрмазов) послужил основой для дальнейших комбинированных схем.

Один из центральных вопросов: нужно ли выполнять нефрэктомию у больных мРП, получающих таргетную терапию? К началу 2010-х годов стало понятно, что хотя таргетные агенты эффективны, удаление первичной опухоли (циторедуктивная нефрэктомия) может оставаться важным элементом лечения. А.В. Климов (2017) в исследовании специально оценил результаты паллиативной нефрэктомии у пациентов, уже получающих таргетные препараты. В работе показано, что даже на фоне системного лечения хирургическое удаление почки с первичной опухолью может быть оправданно у отдельных больных – при хорошем общем состоянии, ограниченном объеме метастазов и контролируемом течении болезни на фоне терапии [30]. Это созвучно международному исследованию CARMENA (2018), где нефрэктомия не дала преимуществ всем подряд пациентам, но последующий анализ указывал на выгоду для молодых пациентов с единственным метастатическим очагом. В целом вывод А.В. Климова о том, что циторедуктивная нефрэктомия должна выполняться у тщательно отобранных пациентов, актуален и сегодня.

Постепенно в конце 2010-х годов в лечение мРП ворвалась иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4). Впервые за десятилетия была показана возможность значимого

увеличения общей выживаемости. Так, препарат ниволумаб продемонстрировал повышение 2-летней выживаемости и качества жизни по сравнению с эверолимусом (CheckMate-025, 2015). Комбинация ниволумаба с ипилимумабом позволила достичь длительных полных ремиссий у части пациентов (CheckMate-214, 2018). Иммунотерапия изменила парадигму лечения мРП во всем мире [36]. В российскую клиническую практику ингибиторы PD-1 начали входить в 2016–2017 гг. и к 2020 г. они были включены в отечественные стандарты лечения (например, комбинация ниволумаб + ипилимумаб как 1-я линия при промежуточном и плохом прогнозе). Российские исследователи также начали накапливать опыт применения этих препаратов. В исследовании 2023 г. отмечено, что результаты применения ингибиторов PD-1 в реальной практике несколько уступают данным клинических исследований [36]. Причины могут быть в более тяжелом профиле пациентов, сопутствующих заболеваниях и др. Тем не менее иммунотерапия прочно заняла место в 1-й и 2-й линиях лечения мРП в России. Появились российские работы, посвященные анализу предикторов ответа на иммунотерапию. В частности, изучаются молекулы контрольных точек, иммунный инфильтрат опухоли и циркулирующие биомаркеры. Так, упоминавшийся грант (Е.А. Иванова, 2022) нацелен на поиск микроРНК в экзосомах, связанных с ответом на иммунотерапию при ПКР [37].

Помимо иммунопрепаратов, в конце 2010-х – начале 2020-х годов появились новые таргетные агенты и комбинации. В международных исследованиях доказана эффективность комбинации иммунного и таргетного препарата (например, пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб), что вошло в стандарты. В России эти комбинации стали применяться в 2020-х годах, но серьезных диссертационных исследований по ним отечественными авторами пока не опубликовано ввиду их относительной новизны. Тем не менее российские пациенты участвовали в глобальных клинических испытаниях новых препаратов (например, в исследованиях по кабозантинибу, ленватинибу + пембролизумабу и др.), а следовательно, отечественные онкологи обладают экспертными знаниями и в этих методах.

Отдельного внимания заслуживают исследования, направленные на персонализацию терапии. Учитывая наличие многих опций, остро стоит вопрос, как выбрать оптимальную последовательность и комбинацию лечения для конкретного больного. Мы уже упоминали модель прогноза Д.А. Носова для таргетной терапии [9] и анализ П.С. Борисова [34] по очередности терапии и хирургии. Дополнительно А.В. Новик (2022) провел крупное исследование с оценкой иммунологических показателей у 588 пациентов, получавших противоопухолевую терапию по поводу разных солидных опухолей (включая рак почки). Цель – разработать подходы к персонифицированной системной терапии на основе иммунного статуса. Хотя эта работа охватывала несколько нозологий, ее результаты внесли вклад в понимание того, как противоопухолевая терапия (в том числе таргетная и иммунотерапия) влияет на иммунную систему и как иммунный профиль пациента может определять выбор лечения [38].

Наконец, стоит отметить, что в России продолжается разработка оригинальных препаратов и схем. Так, в 2014 г. отечественный тивозаниб был близок к регистрации (однако его выведение на рынок задержалось). Ведутся исследования по использованию известных препаратов при новых показаниях (репозиционирование), комбинированию таргетных агентов между собой и с химиотерапией (хотя химиотерапия при ПКР малочувствительна, есть попытки повысить ее эффективность). Интересным направлением является адъювантная терапия (лекарственное лечение после нефрэктомии у пациентов группы высокого риска рецидива). В 2017–2020 гг. международные исследования (ASSURE, S-TRAC, PROTECT) дали противоречивые результаты по адъювантной таргетной терапии. В России адъювантное лечение не было стандартом до недавнего времени, но с появлением данных об эффективности адъювантного пембролизумаба (2021) этот вопрос вновь актуален. Можно ожидать, что в ближайшие годы появятся российские работы, посвященные адъювантной иммунотерапии после нефрэктомии.

Таким образом, за последнее десятилетие системная терапия рака почки эволюционировала от монотерапии таргетными препаратами до сложных алгоритмов, включающих иммунотерапию и их комбинации. Российская наука шла в ногу с мировыми трендами: выполнялись исследования новых препаратов (тивозаниб), разрабатывались схемы сочетания операции и терапии, появлялись национальные данные по таргетной и иммунной терапии. Внедрение ингибиторов контрольных точек в России несколько запоздало относительно Запада, но к 2023 г. отечественные рекомендации полностью стали соответствовать международным, а клинический опыт с ними стремительно накапливается [36]. Ключевой задачей остается дальнейшая индивидуализация лечения. И здесь российские исследователи активно ищут новые прогностические и предиктивные маркеры, способные оптимизировать выбор терапии для каждого пациента.

Инновации и перспективы

Российские исследования по раку почки, проведенные в 2012–2024 гг., продемонстрировали приверженность принципам инноваций. Значительная часть работ носила прикладной характер – от разработки новых хирургических инструментов и методик до создания программного обеспечения для медицины. Параллельно выполнялись крупные фундаменталь-

ные проекты, закладывающие основу для будущих прорывов.

В области хирургии несколько предложенных российских методик (безышемическая резекция с электро- и клеевым гемостазом, селективная сегментарная ишемия, интеграция РЧА в открытую операцию, эндоваскулярное удаление опухолевых тромбов) можно отнести к новаторским на мировом уровне. Их внедрение потенциально улучшает результаты лечения и снижает травматичность операций. Некоторые из этих подходов уже приняты на вооружение в ведущих клиниках, другие требуют дальнейшего изучения и подтверждения на широких выборках.

В сфере лекарственной терапии главным инновационным достижением десятилетия стала, безусловно, иммунотерапия. Россия, как и другие страны, переживает этот «иммунный бум»: появляются новые показания, комбинированные режимы. Важная задача – сделать современные дорогие препараты доступными для всех нуждающихся пациентов. Позитивно, что отечественные исследователи не только перенимают иностранный опыт, но и вносят свой вклад, например, в изучение реальной эффективности иммуноонкологических препаратов в российской популяции и поиск локальных биомаркеров ответа. Это поможет адаптировать глобальные достижения под условия национальной системы здравоохранения.

Цифровизация и искусственный интеллект – неотъемлемая часть инноваций. Созданные в России алгоритмы на основе нейросетей для распознавания изображений (патентованное приложение для анализа КТ) и прогнозирования (программа «Онкомонитор») свидетельствуют о высоком научном потенциале в этой сфере. В будущем они могут лечь в основу решений по автоматизированному скринингу КТ-исследований, стратификации пациентов по риску и формированию персональных планов наблюдения.

Еще одно перспективное направление – телемедицина и мобильные приложения для пациентов. Уже есть приложения, помогающие пациентам ориентироваться в лечении рака почки, отслеживать симптомы и связываться с врачами. В условиях географической протяженности России развитие телемедицинских услуг позволит нивелировать неравномерность доступа к высококвалифицированной помощи для пациентов из отдаленных регионов.

Наконец, отмечается рост междисциплинарных проектов. Рак почки – заболевание, лежащее на стыке онкологии, урологии, нефрологии, иммунологии, генетики. Совместные исследования (как клинические, так и лабораторные) с участием специалистов разных профилей становятся нормой. Пример – создание базы данных пациентов, перенесших РЧА: она интересна не только хирургам, оценивающим эффективность аблации, но и клиническим фармакологам (для оценки отдаленных результатов), генетикам (для поиска корреляций с молекулярными характеристиками) и экономистам здравоохранения (для анализа стоимости и выгоды новых методов). Такие интегративные ресурсы ускоряют генерацию нового знания.

В перспективе ближайших лет можно ожидать появления в России новых молекулярных тестов для отбора терапии (например, профилирование экспрессии генов по типу вышеупомянутой панели для прогноза метастазов [11]), широкой доступности секвенирования опухолей, расширения показаний для органосохраняющих операций (вплоть до лечения опухолей большего размера после неоадъювантной терапии), совершенствования лучевых методик (появление протонной терапии метастазов рака почки, новых радиоизотопных методов). Инновации также ожидаются в лекарственных средствах: активно идут испытания молекул нового класса – биспецифических антител, клеточной терапии (CAR-T/NK) против мишеней при ПКР, терапевтических вакцин на новых платформах. Российская наука уже сейчас участвует в ряде международных многоцентровых исследований этих подходов, а при наличии поддержки возможно и развитие отечественных технологий.

Обсуждение

Анализ диссертационных исследований и инновационных проектов в российской науке, посвященных раку почки (2012–2024), показал, что отечественная онкоурология динамично развивается и в целом соответствует мировым тенденциям. Российские ученые внесли существенный вклад во все аспекты проблемы.

Эпидемиология и профилактика. Проведены масштабные региональные исследования заболеваемости, подтверждена роль основных факторов риска (курение, ожирение, артериальная гипертензия), разработаны программы раннего выявления и маршрутизации пациентов. Эти данные использованы для совершенствования организационных подходов в онкоурологической службе.

Диагностика. Улучшены радиологические методы обнаружения опухолей, растет использование нефробиопсии для верификации. Ведутся работы по созданию прогностических молекулярных панелей и поиску маркеров ответа на терапию. Интегрируются цифровые технологии – от нейросетей для расшифровки КТ до специализированных баз данных, что повышает качество диагностики и объем доступной для анализа информации.

Хирургическое лечение. Подтверждена онкологическая целесообразность органосохраняющих операций при раннем раке почки; лапароскопические и робот-ассистированные резекции внедрены повсеместно, демонстрируя отличные результаты. Предложены оригинальные методики снижения ишемического повре-

ждения (безышемическая резекция, селективное пережатие сегментарных артерий) и улучшения гемостаза. Разработаны подходы к хирургии местно-распространенного рака (удаление опухолевых тромбов с привлечением смежных технологий). В метастатическом контексте уточнены показания к циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии, показано их положительное влияние на выживаемость у определенных групп больных.

Лекарственная терапия. Российские исследования новых таргетных агентов (например, тивозаниба) способствовали внедрению дополнительных опций. Проведен ряд работ по оптимизации последовательности таргетной терапии и сочетания ее с хирургическими методами. Иммунотерапия открыла новые горизонты в лечении мРП, и российский клинический опыт с ингибиторами PD-1/PD-L1 подтверждает их эффективность, хотя реальная практика требует учета особенностей национальной популяции. Начаты исследования по персонализации выбора терапии на основе иммунологических и генетических характеристик пациента.

В целом за указанный период отечественная наука не только осваивала передовые мировые достижения, но и генерировала собственные инновационные решения. Многие результаты российских диссертаций имеют прикладное значение и уже внедрены в клиническую практику, что отражается на улучшении показателей выживаемости и качества жизни пациентов. Смертность от рака почки в России постепенно снижается, в том числе благодаря более ранней диагностике и совершенствованию терапии.

Вызовы, тем не менее, остаются. Рак почки на поздних стадиях по-прежнему трудноизлечим; 5-летняя выживаемость при метастатическом ПКР составляет около 12 % [39], что требует дальнейшего поиска радикальных методов. Необходимо продолжать работу над выявлением пациентов, которые выиграют от той или иной стратегии (оперативной, лекарственной или их сочетания). Следует восполнять пробелы в знаниях. Например, изучать редкие гистологические варианты рака почки, разрабатывать новые подходы к лечению химиорезистентных случаев, исследовать механизмы лекарственной резистентности.

Одной из важных задач остается интеграция результатов исследований в стандарты помощи по всей стране. Диссертационные работы зачастую проводятся в крупных федеральных центрах, внедрение их выводов на уровне региональных онкодиспансеров может встречать трудности из-за недостатка ресурсов или кадров. Поэтому требуются распространение передового опыта, обучение специалистов, развитие онкоурологической службы в регионах.

Заключение

В качестве заключения следует сказать, что российская наука за 2012–2024 гг. значительно обогатила понимание проблематики рака почки и предложила новые методы борьбы с ним. Комплексный подход – от эпидемиологии до молекулярной биологии, от скрининга до высокотехнологичной хирургии и таргетной иммунотерапии – позволил добиться прогресса. Дальнейшее развитие возможно на основе междисциплинарных исследований, международного сотрудничества и поддержки инноваций. Все это внушает оптимизм, что в будущем удастся еще более повысить эффективность лечения злокачественных новообразований почки и снизить смертность от этого грозного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Cancer Research Fund. Kidney cancer statistics. Available at: https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/kidney-cancer-statistics/
2. Шахзадова (Балаян) А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13.
Shakhzadova (Balayan) A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13.
3. Artyukhov I.P., Zukov R.A., Reshetnikov V.A. et al. Lifestyle risk factors in the development of kidney cancer: a Russian experience. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2018;19(1): 35–40.
4. Алексеева Г.Н. Рак почки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Эпидемиологические особенности, факторы риска, ранняя диагностика и эффективность лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2019. 342 с.
Alekseeva G.N. Kidney cancer in the region of Siberia and the Far East. Epidemiological features, risk factors, early diagnosis and treatment effectiveness. Dis. ... doctor of medical sciences. Tomsk, 2019. 342 p. (In Russ.).
5. Эпигенетическая реакция генома на изменения уровня HIF1a в норме и патологии. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53872821
Epigenetic response of the genome to changes in the level of HIF1a in norm and pathology. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53872821 (In Russ.).
6. Исследование нового сигнального пути и его роли в инициации и прогрессии опухолей почки. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53871008
Study of a novel signaling pathway and its role in the initiation and progression of renal tumors. Available at https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53871008 (In Russ.).
7. Осокин Р.А. Некоторые особенности ренин-ангиотензиновой и вазопрессиновой систем при локализованном раке почки на фоне артериальной гипертензии. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2022. 143 с.
Osokin R.A. Some features of the renin-angiotensin and vasopressin systems in localized kidney cancer against the background of arterial

hypertension. Dis. ... candidate of medical sciences. Rostov-on-Don, 2022. 143 p. (In Russ.).
8. Андреев С.С. Эффективность коррекции нарушений функции единственной почки в послеоперационном периоде после нефрэктомии по поводу рака почки. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2022. 122 с.
Andreev S.S. Efficiency of correction of dysfunction of a single kidney in the postoperative period after nephrectomy for kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Barnaul, 2022. 122 p. (In Russ.).
9. Носов Д.А. Метастатический рак почки: новые лекарственные возможности и рациональные лечебные подходы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 201 с.
Nosov D.A. Metastatic kidney cancer: new drug options and rational treatment approaches. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2012. 201 p. (In Russ.).
10. Бреус А.А. Сравнительная биологическая характеристика локального и генерализованного светлоклеточного рака почки. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2020. 144 с.
Breus A.A. Comparative biological characteristics of local and generalized clear cell renal cell carcinoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Rostov-on-Don, 2020. 144 p. (In Russ.).
11. Apanovich N., Matveev A., Ivanova N. et al. Prediction of distant metastases in patients with kidney cancer based on gene expression and methylation analysis. Diagnostics (Basel) 2023;13(13):2289.
12. Изучение роли гетерогенности иммунного микроокружения в развитии и индукции резистентности при почечно-клеточной карциноме. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53921489
Study of the role of heterogeneity of the immune microenvironment in the development and induction of resistance in renal cell carcinoma. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53921489 (In Russ.).
13. Кудряшова Н.О., Жуденков К.В., Степанов О.А. и др. Программа моделирования Онкомонитор (рак почки). Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49774984
Kudryashova N.O., Zhudenkov K.V., Stepanov O.A. et al. Oncomonitor modeling program (kidney cancer). Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49774984 (In Russ.).
14. Потаскаева А.П. Медицинское мобильное приложение «Рак почки». Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=67983146
Potaskaeva A.P. Medical mobile application "Kidney cancer". Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=67983146 (In Russ.).
15. Маилян О.А., Калпинский А.С., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. База данных о больных раком почки, подвергшихся радиочастотной термоаблации опухоли. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54649434
Mailyan O.A., Kalpinsky A.S., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Database of patients with kidney cancer who underwent radiofrequency thermal ablation of the tumor. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54649434 (In Russ.).
16. Иванов А.П. Клинико-экспериментальные обоснования органосохраняющих операций при раке почки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 63 с.
Ivanov A.P. Clinical and experimental substantiation of organ-preserving operations for kidney cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2012. 63 p. (In Russ.).
17. Евсеев С.В. Оценка почечной функции при почечно-клеточном раке до и после радикальной нефрэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2013. 126 с.
Evseev S.V. Evaluation of renal function in renal cell carcinoma before and after radical nephrectomy. Dis. ... candidate of medical sciences. Saratov, 2013. 126 p. (In Russ.).
18. Скворцов И.Я. Лапароскопические органосохраняющие операции при раке почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 123 с.
Skvortsov I.Ya. Laparoscopic organ-preserving operations for kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. 123 p. (In Russ.).
19. Самарцева (Пряникова) Е.Е. Совершенствование методов хирургического органосохраняющего лечения рака почки. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2018. 126 с.
Samartseva (Pryanikova) E.E. Improving methods of surgical organ-preserving treatment of kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2018. 126 p. (In Russ.).
20. Мосоян М.С. Оптимизация подходов к роботассистированным, лапароскопическим и открытым операциям при локализованном раке почки. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 463 с.
Mosoyan M.S. Optimization of approaches to robot-assisted, laparoscopic and open surgeries for localized kidney cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2015. 463 p. (In Russ.).
21. Прокопович М.А. Робот-ассистированная резекция почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 125 с.
Prokopovich M.A. Robot-assisted kidney resection. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2020. 125 p. (In Russ.).
22. Гончар (Бондарева) И.С. Оптимизация методов противоишемической защиты при раке почки. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2017. 150 с.
Gonchar (Bondareva) I.S. Optimization of anti-ischemic protection methods in kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2017. 150 p. (In Russ.).
23. Замятнин С.А. Оптимизация хирургического лечения местнораспространенного рака почки. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2019. 286 с.
Zamyatin S.A. Optimization of surgical treatment of locally advanced kidney cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2019. 286 p. (In Russ.).
24. Носов А.К. Малоинвазивное органсохраняющее лечение клинически локализованного рака почки. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2022. 344 с.
Nosov A.K. Minimally invasive organ-preserving treatment of clinically localized kidney cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2022. 344 p. (In Russ.).
25. Ягубов Х.Х. Пути оптимизации лапароскопических органосохраняющих операций при раке почки. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2023. 130 с.
Yagubov Kh.Kh. Ways to optimize laparoscopic organ-preserving surgeries for kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2023. 130 p. (In Russ.).
26. Мамедкасимов Н.А. Способы гемостаза при лапароскопических органосохраняющих операциях по поводу рака почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 148 с.
Mamedkasimov N.A. Methods of hemostasis in laparoscopic organ-preserving surgeries for kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2020. 148 p. (In Russ.).
27. Шевцов И.В. Обоснование роли радиочастотно-ассистированной резекции в хирургическом лечении локализованного рака почки. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013. 92 с.
Shevtsov I.V. Justification of the role of radiofrequency-assisted resection in surgical treatment of localized kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2013. 92 p. (In Russ.).
28. Фирсов К.А. Лазерная резекция в лечении больных раком почки I стадии (экспериментально-клиническое исследование). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 150 с.
Firsov K.A. Laser resection in the treatment of patients with stage I kidney cancer (experimental and clinical study). Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. 150 p. (In Russ.).
29. Бегалиев А.К. Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым венозным тромбозом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 145 с.
Begaliev A.K. Resection of the inferior vena cava in patients with kidney cancer with massive tumor venous thrombosis. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2018. 145 p. (In Russ.).

30. Климов А.В. Паллиативная нефрэктомия у больных метастатическим раком почки, получающих таргетную терапию. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 90 с.
Klimov A.V. Palliative nephrectomy in patients with metastatic kidney cancer receiving targeted therapy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2017. 90 p. (In Russ.).
31. Проскуряков И.С. Метастазы рака почки в печени и поджелудочной железе: диагностика и хирургическое лечение. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 169 с.
Proskuryakov I.S. Metastases of kidney cancer in the liver and pancreas: diagnosis and surgical treatment. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2021. 169 p. (In Russ.).
32. Рощина К.Е. Результаты комплексного лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2023. 103 с.
Roshchina K.E. Results of complex treatment of patients with kidney cancer metastases in the brain. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2023. 103 p. (In Russ.).
33. Борзов К.А. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при раке почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 184 с.
Borzov K.A. Choice of tactics of surgical treatment of patients with metastatic lesions of the spine in kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. 184 p. (In Russ.).
34. Борисов П.С. Оценка эффективности таргетной терапии и ее комбинации с хирургическим лечением больных метастатическим раком почки. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019. 111 с.
Borisov P.S. Evaluation of the effectiveness of targeted therapy and its combination with surgical treatment of patients with metastatic kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2019. 111 p. (In Russ.).
35. Юрмазов З.А. Возможности предоперационной таргетной терапии у больных диссеминированным раком почки. Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2017. 124 с.
Yurmazov Z.A. Possibilities of preoperative targeted therapy in patients with disseminated kidney cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Tomsk, 2017. 124 p. (In Russ.).
36. Rakhimov R.R., Sultanbaev A.V., Izmailov A.A. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with checkpoint inhibitors in clinical practice in the Volga-Ural Region of the Eurasian Continent. Curr Pharm Des 2023;29(41): 3312–23. DOI: 10.2174/0113816128262498231122072050
37. Поиск молекулярных маркеров для диагностики и оценки эффективности применения иммунотерапии при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме на основе анализа экзосомальных микроРНК. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53906217
Search for molecular markers for diagnostics and evaluation of the effectiveness of immunotherapy in clear cell renal cell carcinoma based on the analysis of exosomal microRNAs. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53906217 (In Russ.).
38. Новик А.В. Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2022. 366 с.
Novik A.V. Personalization of systemic drug therapy in patients with solid tumors based on the assessment of immunological parameters. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2022. 366 p. (In Russ.).
39. Makino T., Kadomoto S., Izumi K., Mizokami A. Epidemiology and prevention of renal cell carcinoma. Cancers (Basel) 2022;14(16):4059. DOI: 10.3390/cancers14164059

Вклад авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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
The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, article writing and editing, article checking and approving.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.А. Воробьев / V.A. Vorobev: https://orcid.org/0000-0003-3285-5559
Д.С. Мицкевич / D.S. Mickevich: https://orcid.org/0000-0001-5142-9200
О.В. Бакланова / O.V. Baklanova: https://orcid.org/0000-0002-2331-506X
Г.Р. Акперов / G.R. Akperov: https://orcid.org/0009-0000-6317-3898
И.П. Попов / I.P. Popov: https://orcid.org/0000-0002-9919-4129

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: 18.04.2025. **Принята к публикации:** 05.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 18.04.2025. **Accepted for publication:** 05.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-170-189

CC BY 4.0

Персонализированный подход к системному лечению рака мочевого пузыря: молекулярно-генетические маркеры и новые терапевтические стратегии (обзор литературы)

Л.Н. Любченко[1, 2], К.А. Казарян[3], К.М. Чернавина[4], И.Н. Заборский[5], О.Б. Карякин[5], А.Д. Каприн[3, 4]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[2]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 4;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[4]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;
[5]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Контакты: Иван Николаевич Заборский *i.zaborskii@mail.ru,* Корюн Арташесович Казарян *koryun13@gmail.com*

Цитотоксическая химиотерапия на основе препаратов платины по-прежнему является широко применяемой схемой лечения местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря (РМП), а также терапией выбора при неоадъювантном лечении мышечно-инвазивного РМП не только в России, но и во всем мире. В условиях прогнозируемого значительного увеличения заболеваемости РМП и смертности от него в ближайшие десятилетия актуальны поиск молекулярно-генетических маркеров и внедрение в клиническую практику комплексных лечебно-диагностических моделей, позволяющих персонифицировать подходы к лечению и профилактике РМП в целях улучшения отдаленных результатов.

Молекулярное профилирование индивидуального и опухолевого геномов позволяет идентифицировать маркеры для оценки чувствительности к стандартным схемам полихимиотерапии, а также выявить мишени для иммунной и таргетной терапии РМП. Проведенный поиск литературы по международным и отечественным базам данных (NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), eLIBRARY.RU (https://www.elibrary.ru/), Google academy (https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru)) продемонстрировал, что в канцерогенез РМП вовлечен широкий спектр молекулярно-генетических изменений.

На основании ряда работ установлено, что альтерации генов *ERBB2, FGFR3, PIK3CA, RB1, FANCC, DNAH, KDM6A, CDKN2A, MGAM2, RNF213, DDR* (*MLH1, MSH2/6, PMS1/2, BRCA1/2, CHEK1/2, PALB2, POLE, BLM, ATM* и др.), а также уровни экспрессии *ERCC1, BRCA1* и *CTR1* ассоциированы с чувствительностью РМП к полихимиотерапии. В свою очередь, для оценки прогнозирования ответа на иммунотерапию оценены и используются в клинической практике такие характеристики, как экспрессия PD-L1 и метилирование промотора PD-L1, статус микросателлитной нестабильности, опухолевая мутационная нагрузка, сигнатуры фермента модификации матричной РНК аполипопротеина B (APOBEC), делеции генов *CDKN2A/CDKN2B*, а также альтерации генов *FGFR3, MDM2* и *TP53*.

В настоящее время для лечения РМП рекомендованы ингибитор FGFR (fibroblast growth factor receptor, рецептор фактора роста фибробластов) – эрдафитиниб, а также конъюгат моноклональных антител с цитотоксическими агентами – энфортумаб ведотин, продемонстрировавшие свою эффективность в клинических исследованиях.

Интеграция молекулярно-генетической диагностики в клиническую онкоурологическую практику позволит повысить точность стратификации пациентов и оптимизировать терапевтические решения, увеличивая эффективность системного лечения и снижая риск лекарственной нагрузки и токсических явлений.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, ген, *FGFR3, PIK3CA, TP53*, мутация, альтерация, экспрессия, химиотерапия, иммунотерапия, мишень, маркер, таргетная терапия, энфортумаб ведотин, эрдафитиниб

Для цитирования: Любченко Л.Н., Казарян К.А., Чернавина К.М. и др. Персонализированный подход к системному лечению рака мочевого пузыря: молекулярно-генетические маркеры и новые терапевтические стратегии (обзор литературы). Онкоурология 2025;21(3):170–89.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-170-189

Personalized approach to systemic treatment of bladder cancer: molecular and genetic markers and new therapeutic strategies (literature review)

L.N. Lyubchenko[1, 2], K.A. Ghazaryan[3], K.M. Chernavina[4], I.N. Zaborskiy[5], O.B. Karyakin[5], A.D. Kaprin[3, 4]

[1]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[2]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;
[3]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[4]P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
[5]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Zaborskiy *i.zaborskii@mail.ru,* Koryun Artashesovich Ghazaryan *koryun13@gmail.com*

Platinum-based cytotoxic chemotherapy is widely used in treatment of locally advanced and metastatic bladder cancer (BC) and is the therapy of choice in neoadjuvant treatment of muscle-invasive BC not only in the Russian Federation but worldwide. In the context of predicted significant increase in BC morbidity and mortality in the coming decades, the search for molecular and genetic markers and introduction of complex diagnostic models into clinical practice is relevant that allow for personalized approaches to patient treatment and prevention of BC in order to improve long-term treatment outcomes.

Molecular profiling of individual and tumor genomes allows for the identification of markers for assessing sensitivity to standard polychemotherapy regimens, as well as identifying targets for immune and targeted therapy of BC. A literature search conducted in international and domestic databases (NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), eLIBRARY.RU (https://www.elibrary.ru/), Google academy (https://scholar.google.ru/)) demonstrated that a wide range of molecular genetic changes are involved in the carcinogenesis of BC.

Based on a number of studies, it has been established that alterations in the *ERBB2, FGFR3, PIK3CA, RB1, FANCC, DNAH, KDM6A, CDKN2A, MGAM2, RNF213, DDR* (*MLH1, MSH2/6, PMS1/2, BRCA1/2, CHEK1/2, PALB2, POLE, BLM, ATM*, etc.) genes, as well as the expression levels of *ERCC1*, *BRCA1*, and *CTR1* are associated with the sensitivity of BC to polychemotherapy. In turn, a number of molecular genetic markers are also associated with sensitivity to immunotherapy in BC, including PD-L1 expression, microsatellite instability, high tumor mutational load, APOBEC signatures, *CDKN2A/CDKN2B* deletions, PD-L1 promoter methylation, as well as alterations of the *FGFR3*, *MDM2*, and *TP53* genes.

In addition, FGFR (fibroblast growth factor receptor) inhibitor – erdafitinib and conjugate of monoclonal antibodies with cytotoxic agents – enfortumab vedotin are recommended for the treatment of BC, having demonstrated their effectiveness in clinical trials.

Integration of molecular and genetic diagnostics into clinical oncological practice will improve the accuracy of patient stratification and optimize therapeutic decisions, reducing the risk of unjustified drug load and increasing the effectiveness of systemic treatment.

Keywords: bladder cancer, urothelial carcinoma, gene, *FGFR3*, *PIK3CA*, *TP53*, mutation, alteration, expression, chemotherapy, immunotherapy, target, marker, targeted therapy, enfortumab vedotin, erdafitinib

For citation: Lyubchenko L.N., Ghazaryan K.A., Chernavina K.M. et al. Personalized approach to systemic treatment of bladder cancer: molecular and genetic markers and new therapeutic strategies (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):170–89. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-170-189

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований эпителия, которые характеризуются различными молекулярно-генетическими нарушениями, обусловливающими особенности развития и клинического течения неопластического процесса [1].

Рак мочевого пузыря является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыделительной системы. Согласно статистическим

отчетам GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака (Agency for Research on Cancer, IARC), в мире РМП занимает 9-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями с глобальной ежегодной частотой выявления более чем 500 тыс. случаев и 12-е место в структуре смертности с более чем 200 тыс. летальных исходов в год [2]. К 2040 г. ожидается прирост ежегодной заболеваемости РМП и смертности от него на 73 и 87 % соответственно [3]. По данным статистического отчета А.Д. Каприна и соавт., в 2023 г. в России зарегистрировано 17 326 новых случаев РМП и 6005 летальных исходов, что составляет 2,6 и 2,1 % в структуре онкологической заболеваемости и смертности соответственно [4].

Более чем в 90 % случаев в мочевом пузыре верифицируется уротелиальная карцинома [5]. В зависимости от наличия инвазии в мышечный слой РМП классифицируется на немышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный (МИРМП) подтипы. Более чем в половине случаев на момент инициальной диагностики верифицируется немышечно-инвазивный РМП [6], ассоциированный с благоприятным прогнозом и 5-летней общей выживаемостью (ОВ), достигающей 90 % [7]. МИРМП, в свою очередь, характеризуется менее благоприятным прогнозом: на момент инициальной диагностики у 10–50 % пациентов идентифицируются регионарные и/или отдаленные метастазы, а 5-летняя ОВ составляет 40–60 % [8, 9].

В современной клинической практике выбор оптимальной стратегии лечения РМП в большинстве случаев основан на клинико-патоморфологических характеристиках и не опирается на специфические биомаркеры и предикторы терапевтического ответа. Однако результаты терапии пациентов с сопоставимыми стадиями и степенью дифференцировки опухоли существенно различаются. В связи с этим существует острая необходимость поиска дополнительных прогностических и предиктивных маркеров в целях стратификации пациентов и оптимизации тактики лечения. Данный вопрос активно промотировался в течение последних нескольких десятилетий.

В конечном итоге международным урологическим консенсусом на основании комплексного анализа 1750 образцов МИРМП из 18 доступных исследовательских проектов, в частности The Cancer Genome Atlas, University of North Carolina, MD Anderson Cancer Center, Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT) – Curie, Baylor и Lund и др., была сформирована клинико-молекулярная база данных МИРМП. На ее основании в 2020 г. предложена молекулярно-генетическая классификация, включающая 6 молекулярных подтипов РМП: люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, богатый стромой, базально-/плоскоклеточноподобный и нейроэндокринноподобный подтипы. Было продемонстрировано, что с более благоприятным прогнозом ассоциировались люминальный папиллярный, люминальный неспецифический и богатый стромой подтипы, с менее благоприятным – люминальный нестабильный, базально-/плоскоклеточноподобный и нейроэндокринноподобный подтипы (p <0,001).

На основании ретроспективного анализа было установлено, что неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) может быть эффективна при базально-/плоскоклеточноподобном и люминальном нестабильном подтипах, а анти-PD-(L)1-терапия – при люминальном неспецифическом, люминальном нестабильном и нейроэндокринноподобном подтипах. Комплексное молекулярное профилирование также позволило идентифицировать прогностические и терапевтические мишени, в частности альтерации генов *FGFR3, TP53, PIK3CA, HER2* (*ERBB2*) и др. [10].

Молекулярно-генетические предикторы ответа на химиотерапию

Уже более 30 лет цисплатинсодержащие режимы химиотерапии остаются стандартом лечения при локализованном МИРМП, а также при прогрессирующем и метастатическом РМП. Однако полного ответа на лечение удается достичь только у трети пациентов [11]. Идентификация молекулярных предикторов ответа на химиотерапию остается важной задачей в развитии персонализированной терапии РМП. Репрезентативные данные обзора клинических исследований и статистически значимые молекулярно-генетические маркеры чувствительности РМП к стандартной химиотерапии представлены в табл. 1.

В исследовании E.M. van Allen и соавт. анализ результатов полноэкзомного секвенирования парных образцов опухолевой ткани и нативной ДНК у 50 пациентов с МИРМП, получивших НАХТ на основе цисплатина с последующей цистэктомией (25 пациентов с полным ответом (pT0/pTis) и 25 с частичным ответом (pT2+)), продемонстрировал статистически значимую связь соматических мутаций в гене *ERCC2* с полным ответом на НАХТ (p <0,001) [12]. Предиктивная роль мутаций *ERCC2* в прогнозировании полного ответа на НАХТ также доказана в работах D. Liu и соавт. и A. Gil-Jimenez и соавт. [13, 14]. В свою очередь, в исследовании D. Liu и соавт. представлена связь мутаций *ERCC2* с более длительной ОВ после химиотерапии (p = 0,03) [13].

В работе F.H. Groenendijk и соавт. (n = 71) продемонстрировано, что с полным ответом на химиотерапию при РМП помимо мутаций *ERCC2* ассоциированы миссенс-мутации в гене *ERBB2* (HER2/NEU), идентифицируемые в 13 % случаев (p = 0,003) [15].

В исследовании Z. Yang и соавт. исключительно в группе пациентов с полным ответом (19/39; p <0,01) идентифицировались мутации в генах *PIK3CA* (6/39; 15,4 %),

Таблица 1. *Молекулярно-генетические маркеры чувствительности рака мочевого пузыря к стандартной химиотерапии*

Table 1. *Molecular and genetic markers of bladder cancer sensitivity to standard chemotherapy*

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Response to treatment in cohort of patients with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
ERBB2	*n* = 71 13 % *ERBB2*mut	НАХТ: MVAC, GC, гемцитабин + карбоплатин NACT: MVAC, GC, gemcitabine + carboplatin	CR (ypT0) при *ERBB2*mut – 100 % CR (ypT0) for *ERBB2*mut – 100 %	*ERBB2*mut связаны с CR (ypT0) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}003$) *ERBB2*mut is associated with CR (ypT0) to platinum-based NACT ($p = 0.003$)	[15]
FGFR3, *PIK3CA*, *ERBB2*	*n* = 52 27 % *FGFR3*mut 12 % *PIK3CA*mut 6 % *ERBB2*mut	НАХТ: GC NACT: GC	CR (ypT≤1) при *FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut – 100 % CR (ypT≤1) for *FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut 100 %	*FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}01$, $p = 0{,}32$ и $p = 0{,}56$) *FGFR3*mut, *PIK3CA*mut, *ERBB2*mut are associated with CR (ypT0) to platinum-based NACT ($p = 0.01$, $p = 0.32$ and $p = 0.56$)	[16]
ERCC2	*n* = 50 18 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC, ddGC NACT: MVAC, GC, ddGC	CR (ypT0/Tis) при *ERCC2*mut – 100 % CR (ypT0/Tis) for *ERCC2*mut – 100 %	*ERCC2*mut связаны CR (ypT0/Tis) на платиносодержащую НАХТ ($p < 0{,}001$) *ERCC2*mut is associated with CR (ypT0/Tis) to platinum-based NACT ($p < 0.001$)	[12]
	n = 48 21 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC NACT: MVAC, GC	CR (ypT0/Tis/Ta) при *ERCC2*mut – 80 % CR (ypT0/Tis/Ta) for *ERCC2*mutt – 80 %	*ERCC2*mut связаны с CR (ypT0/Tis/Ta) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}01$) и более длительной ОВ ($p = 0{,}03$) *ERCC2*mut is associated with CR (ypT0/Tis/Ta) to platinum-based NACT ($p = 0.01$) and longer OS ($p = 0.03$)	[13]
	n = 165 7 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC, CNV NACT: MVAC, GC, CNV	CR (ypT≤1) при *ERCC2*mut – 82 % CR (ypT≤1) for *ERCC2*mut – 82 %	*ERCC2*mut связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}009$) *ERCC2*mut is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT ($p = 0.009$)	[14]
	n = 71 11 % *ERCC2*mut	НАХТ: MVAC, GC, гемцитабин + карбоплатин NACT: MVAC, GC, gemcitabine + carboplatin	CR (ypT0) при *ERCC2*mut – 75 % CR (ypT0) for *ERCC2*mut – 75 %	*ERCC2*mut распространены в когорте CR (ypT0) на платиносодержащую НАХТ *ERCC2*mut are common in CR (ypT0) to platinum-based NACT cohort	[15]
ERCC1 (экспрессия) *ERCC1* (expression)	*n* = 52 92 % *ERCC1* >1	НАХТ: GC NACT: GC	CR (ypT≤1) при экспрессии *ERCC1* >1 – 81 % CR (ypT≤1) for *ERCC1* expression >1 – 81 %	Экспрессия *ERCC1* >1 связана с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ ($p = 0{,}011$) *ERCC1* expression >1 is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT ($p = 0.011$)	[16]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Response to treatment in cohort of patients with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
ATM, *RB1*, *FANCC*	*n* = 58 38 % *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut	НАХТ: ddMVAC, ddGC NACT: ddMVAC, ddGC	CR (ypT1≤1) при *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut – 91 %. 5-летняя ОВ: *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut 85 % *vs* *ATM*wt, *RB1*wt, *FANCC*wt 46 % CR (ypT1≤1) in *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut – 91 %. 5-year OS: *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut 85 % *vs* *ATM*wt, *RB1*wt, *FANCC*wt 46 %	*ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut связаны с CR (ypT≤1) при ddMVAC (p <0,001) и ddGC (p = 0,033), а также с более длительной ОВ (p = 0,0043) *ATM*mut, *RB1*mut, *FANCC*mut are associated with CR (ypT≤1) to ddMVAC (p <0.001) and ddGC (p = 0.033), as well as longer OS (p = 0.0043)	[17, 18]
DDR	*n* = 39 23 % DDRmut	НАХТ: ddGC NACT: ddGC	CR (ypT≤1) при DDRmut – 89 %. 2-летняя БРВ: DDRmut 100 % *vs* DDRwt 61 % CR (ypT≤1) for DDRmut – 89 %. 2-year RFS: DDRmut 100 % *vs* DDRwt 61 %	DDRmut связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ и более длительной 2-летней БРВ в сравнении с DDRwt (p = 0,07) DDRmut is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT and longer 2-year RFS compared to DDRwt (p = 0.07)	[19]
DDR	*n* = 100 47 % DDRmut	Цисплатин-/карбоплатинсодержащая полихимиотерапия Cisplatin-/carboplatin-based polychemotherapy	Медиана ВБП: DDRmut 9,3 *vs* DDRwt 6,0 мес. Медиана ОВ: DDRmut 23,7 *vs* DDRwt 13,0 мес Median PFS: DDRmut 9.3 *vs* DDRwt 6.0 months. Median OS: DDRmut 23.7 *vs* DDRwt 13.0 months	DDRmut связаны с более длительной ВБП и ОВ в сравнении с DDRwt (p <0,007) DDRmut is associated with longer PFS and OS compared to DDRwt (p <0.007)	[20]
CTR1 (экспрессия) *CTR1* (expression)	*n* = 44 43 % *CTR1*	Цисплатин-/карбоплатинсодержащая НАХТ Cisplatin-/carboplatin-based NACT	CR (ypT≤1) при экспрессии *CTR1* 3+ – 68 % CR (ypT≤1) for *CTR1* expression 3+ – 68 %	Экспрессия *CTR1* 3+ связана с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ (p = 0,0076) *CTR1* expression 3+ is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT (p = 0.0076)	[21]
BRCA1 (экспрессия) *BRCA1* (expression)	*n* = 57 68 % *BRCA1*	НАХТ: CMV, GC NACT: CMV, GC	CR (ypT≤1) при экспрессии мРНК *BRCA1* ≤26,77 – 62 %. Медиана ОВ: 168 мес у пациентов с низким/средним уровнем и 34 мес у пациентов с высоким уровнем экспрессии CR (ypT≤1) for *BRCA1* mRNA expression ≤26.77 – 62 %. Median OS: 168 months in patients with low/intermediate expression level and 34 months in patients with high expression level	Экспрессия мРНК *BRCA1* ≤26,77 связана с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ (p = 0,01) и более длительной 5-летней ОВ (p = 0,002) *BRCA1* mRNA expression ≤26.77 is associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT (p = 0.01) and longer 5-year OS (p = 0.002)	[22]

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Response to treatment in cohort of patients with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
BRCA1, *ERCC1* и *CTR1* (экспрессия) *BRCA1*, *ERCC1* and *CTR1* (expression)	*n* = 64 42 % *BRCA1*, 36 % *ERCC1*, 38 % *CTR1*	НАХТ: GC NACT: GC	CR (ypT≤1) при экспрессии мРНК *BRCA1* ≤4,65, *ERCC1* ≤5,35, *CTR1* ≥16,35 – 85, 83 и 75 % соответственно. 1,5-летняя БРВ: при экспрессии мРНК *BRCA1* ≤4,65 – 92,3 % *vs* 55,6 % при >4,65; *ERCC1* ≤5,35 – 92 % *vs* 56,8 % при >5,35; *CTR1* ≥16,35 – 84,8 % *vs* 65 % при <16,35 CR (ypT≤1) for *BRCA1* ≤4.65, *ERCC1* ≤5.35, *CTR1* ≥16.35 mRNA expression 85, 83 and 75 %, respectively. 1.5-year RFS: *BRCA1* mRNA expression ≤4.65, 92.3 % *vs* 55.6 % for >4.65; *ERCC1* ≤5.35, 92 % *vs* 56.8 % for >5.35; *CTR1* ≥16.35, 84.8 % *vs* 65 % for <16.35	Низкий уровень экспрессии мРНК генов *BRCA*, *ERCC1* и высокий уровень экспрессии мРНК гена *CTR1* связаны с CR (ypT≤1) на платиносодержащую НАХТ (p <0,001) и более длительной БРВ (p = 0,002, p = 0,006 и p = 0,036 соответственно) Low expression levels of *BRCA*, *ERCC1* mRNA and high expression level of *CTR1* mRNA are associated with CR (ypT≤1) to platinum-based NACT (p <0.001) and longer RFS (p = 0.002, p = 0.006 and p = 0.036, respectively)	[23]
MSI	*n* = 1194 2 % MSI	Химиотерапия у 6 пациентов с MSI-H Chemotherapy in 6 patients with MSI-H	Исходное прогрессирование у 66,7 % Initial progression in 66.7 %	Статус MSI-H связан с отсутствием ответа на химиотерапию и короткой ВБП (медиана 2,6 мес) MSI-H status is associated with absence of response to chemotherapy and short PFS (median 2.6 months)	[24]

Примечание. *НАХТ – неоадъювантная химиотерапия; mut – мутантный (mutant); MVAC – метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин; ddMVAC – дозоинтенсифицированный MVAC (dose-dense MVAC); GC – гемцитабин, цисплатин; ddGC – дозоинтенсифицированный гемцитабин, цисплатин (dose-dense GC); CMV – цисплатин; метотрексат; винбластин; CR – полный ответ; ОВ – общая выживаемость; wt – дикий тип (wild type); БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; мРНК – матричная РНК; MSI – микросателлитная нестабильность; MSI-H – высокий статус микросателлитной нестабильности.*
Note. *NACT – neoadjuvant chemotherapy; mut – mutant; MVAC – methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; ddMVAC – dose-dense MVAC; GC – gemcitabine, cisplatin; ddGC – dose-dense gemcitabine, cisplatin; CMV – cisplatin; methotrexate; vinblastine; CR – complete response; OS – overall survival; wt – wild type; RFS – recurrence-free survival; PFS – progression-free survival; mRNA – messenger RNA; MSI – microsatellite instability; MSI-H – high microsatellite instability.*

ERBB2 (3/39; 7,7 %) и *FGFR3* (14/39; 35,9 %). Однако статистическая связь с полным ответом на платиносодержащую НАХТ при МИРМП была достигнута только для мутаций гена *FGFR3* и экспрессии *ERCC1* >1 (p = 0,01 и p = 0,011 соответственно), но не для мутаций в генах *PIK3CA* (p = 0,32) и *ERBB2* (p = 0,56), возможно, ввиду малой выборки пациентов [16].

В ряде исследований также оценивалось влияние перестроек генов системы репарации ДНК (DNA Damage Response and Repair, DDR), в частности *MLH1, MSH2/6, PMS1/2, BRCA1/2, CHEK1/2, PALB2, POLE, BLM, ATM* и др., на чувствительность РМП к стандартной полихимиотерапии. В работе E.R. Plimack и соавт. продемонстрировано, что молекулярно-генетические изменения генов *ATM, RB1* и *FANCC* статистически значимо связаны с ответом на НАХТ [17], а в работе B. Miron и соавт. доказана корреляция изменений данных генов с более длительной ОВ (p = 0,0043) при медиане наблюдения 74,2 мес [18].

В проспективном исследовании G. Iyer и соавт. мутации генов системы DDR были связаны не только с полным ответом на НАХТ, но и с более длительной 2-летней безрецидивной выживаемостью пациентов (p = 0,07) [19]. В работе M.Y. Teo и соавт., включившей 100 пациентов с нерезектабельным локально-прогрессирующим и метастатическим РМП, мутации в генах DDR были ассоциированы с более длительной выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и ОВ (p <0,007): медиана ВБП у пациентов с DDRmut (mut – mutant (мутантный)) в сравнении с DDRwt (wt – wild type (дикий тип)) составила 9,3 мес *vs* 6,0 мес соответственно (p = 0,007), а медиана ОВ – 23,7 мес *vs* 13,0 мес соответственно (p = 0,006) [20].

В исследовании A. Font и соавт. при анализе ответа на НАХТ у 57 пациентов с МИРМП установлено, что патоморфологическое снижение стадии (pT≤1) было достигнуто у 66 % (24/39) пациентов с низким/средним уровнем экспрессии (≤26,77) по сравнению с 22 % (4/18) пациентов с более высоким уровнем экспрессии матричной РНК (мРНК) *BRCA1* (p = 0,01). Уровень экспрессии мРНК *BRCA1* (≤26,77) также был ассоциирован с более длительной 5-летней ОВ (p = 0,002) [22].

D. Kilari и соавт. впервые продемонстрировали связь экспрессии *CTR1* (copper uptake protein 1, белок импортера меди 1), отвечающего, в частности, за мембранный транспортер цисплатина в клетку, с ответом на НАХТ при МИРМП [21]. В исследовании A. Elkarta и соавт., включившем 64 пациента с МИРМП, более низкие уровни экспрессии мРНК *BRCA1* (≤4,65; p <0,001) и *ERCC1* (≤5,35; p = 0,001), а также более высокий уровень экспрессии мРНК *CTR1* (≥16,35; p = 0,001) были статистически связаны с ответом на НАХТ, а также с более длительной безрецидивной выживаемостью пациентов (p = 0,002, p = 0,006 и p = 0,036 соответственно) [23].

В исследовании A. Acedo-Terrades и соавт., включившем 100 пациентов с МИРМП, получавших гемцитабин и цисплатин или ddMVAC (дозоинтенсифицированный MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин)), молекулярные подтипы РМП не продемонстрировали значимой связи с ответом на химиотерапию. Однако с ответом на НАХТ коррелировали геномные перестройки *DNAH, KDM6A, CDKN2A, MGAM2* и *RNF213*, а также сигнатуры, связанные с регуляцией клеточного цикла (*FGFR3, CCND1, E2F3, RB1, CDKN2A*) и факторами роста (*EGFR, ERBB2, ERBB3*). Особый интерес представил сигнальный путь WNT, включающий 17 генов и отрицательно коррелирующий с ответом на лечение (p = 0,00000062) и ОВ (p = 0,0002) [25].

Представленные данные подчеркивают ключевую роль молекулярно-генетических изменений рецепторных и внутриклеточных киназ, а также генов системы DDR в канцерогенезе РМП с вариабельной чувствительностью опухоли к стандартной химиотерапии ввиду высокой молекулярной гетерогенности.

Молекулярно-генетические предикторы ответа на иммунотерапию

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа широко применяются в современной клинической практике для лечения соматически отягощенных пациентов (высокий статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака)), имеющих прогрессирование на фоне или после химиотерапии, которым не может быть назначена платиносодержащая химиотерапия, а также в качестве поддерживающего лечения по завершении химиотерапии.

Опухолевые клетки, экспрессируя белки иммунных контрольных точек, подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя развитию иммунной резистентности [26]. Так, взаимодействие PD-L1 с рецептором программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) приводит к уменьшению цитотоксического потенциала Т-клеток [27, 28]. В свою очередь, связывание трансмембранного рецептора CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного протеина 4), экспрессируемого активированными $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клетками, с его лигандами, расположенными на антигенпрезентирующих клетках, инициирует пролиферацию, повышение выживаемости и дифференциацию Т-клеток [29, 30].

Моноклональные антитела против PD-(L)1 и CTLA-4 способствуют активации противоопухолевого иммунного ответа [31]. Для лечения РМП ускоренное одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) получили 5 ингибиторов контрольных точек, относящихся к ингибиторам PD-(L)1, –

пембролизумаб (2017), атезолизумаб (2016), дурвалумаб (2017), ниволумаб (2017) и авелумаб (2017) [32]. Однако одобрение атезолизумаба и дурвалумаба для лечения РМП было отозвано производителем после публикации результатов исследований III фазы IMvigor211 и DANUBE, в которых не было достигнуто значимого увеличения ОВ в сравнении с химиотерапией [33–35].

Положительная экспрессия PD-L1 регистрируется у 20–45 % больных РМП [36–38]. Однако в клинических исследованиях анти-PD-(L)1-терапия при РМП продемонстрировала эффективность вне зависимости от статуса экспрессии PD-(L)1: показатели частоты объективного ответа у пациентов с PD-L1-положительным статусом варьировали от 20 до 50 %, а у пациентов с PD-L1-отрицательным статусом – от 5 до 25 % (табл. 2). В связи с этим назначение иммунотерапии при РМП, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, проводится вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1. В метаанализе G. Huang и соавт. анти-PD-(L)1-терапия в сравнении с химиотерапией при локально-прогрессирующей и метастатической уротелиальной карциноме продемонстрировала статистически значимо более высокую частоту объективных ответов и более низкую частоту нежелательных явлений (III степени и выше) при сравнимых показателях ОВ [39].

Для проведения иммунотерапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций на сегодняшний день одобрены 2 ингибитора CTLA-4 – ипилимумаб (2011) и тремелимумаб (2022) [40], однако ни один из них не показан для лечения РМП [41]. CTLA-4 и PD-1 действуют на разных стадиях активации Т-клеточного звена: CTLA-4 активны на стадии прайминга, когда Т-клетки дифференцируются в эффекторные клетки, а PD-1 и PD-L1 вовлечены во взаимодействие Т-клеток с антигеном на стадии элиминации [42].

Комбинированная иммунотерапия, включающая ингибиторы PD-(L)1 и CTLA-4, представляет собой перспективный подход к лечению локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномы, основываясь на усилении иммунного ответа путем двойной блокировки контрольных точек иммунной системы, с последующей поддерживающей терапией ингибиторами PD-(L)1. Такая стратегия уже продемонстрировала свою эффективность при лечении ряда других злокачественных новообразований, что открывает перспективы для ее применения при РМП [43].

В исследовании II фазы комбинация ниволумаба с ипилимумабом после платиносодержащей химиотерапии продемонстрировала 38 % частоту объективного ответа, однако неблагоприятные явления III или IV степени наблюдались у 39,1 % пациентов [44]. Аналогично в исследовании DANUBE комбинация дурвалумаба с тремелимумабом у пациентов с нерезектабельной, локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой в сравнении со стандартной химиотерапией в 1-й линии не позволила достичь статистически значимого увеличения ОВ (15,1 мес *vs* 12,1 мес соответственно; $p = 0{,}075$) [34].

Другим широко применяемым предиктивным маркером ответа на иммунотерапию является микросателлитная нестабильность (MSI) [45]. На основании исследования KEYNOTE-158 dMMR (defective mismatch repair, дефекты в системе репарации неспаренных оснований) или MSI-H (высокий статус MSI) при любых метастатических солидных опухолях вне зависимости от локализации может являться показанием к назначению пембролизумаба [46]. В исследовании G. Iyer и соавт. статус MSI-H идентифицирован у 13/424 (3 %) пациентов с уротелиальной карциномой, при этом 77 % выявленных случаев занимал рак верхних мочевыводящих путей [47]. На основании исследования M. Sarfaty и соавт. dMMR или статус MSI-H при РМП ассоциирован с полным ответом на иммунотерапию у 90 % пациентов и продолжительной ВБП (90 % через 12 мес и 77 % через 24 мес) [25].

Несмотря на значительные успехи в применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, их терапевтическая эффективность остается гетерогенной (см. табл. 2), что требует конкретизации влияния молекулярно-генетических детерминант при оценке чувствительности РМП к иммунотерапии.

Эпигенетические модификации, такие как метилирование промотора ДНК, играют ключевую роль в регуляции экспрессии PD-L1 в различных опухолях, влияя на развитие и течение неопластического процесса [48]. В связи с этим особый интерес представляет исследование N. Klümper и соавт., в котором изучалась роль метилирования промотора PD-L1 как предиктора эффективности иммунотерапии при метастатическом РМП: установлено, что опухоли с гиперэкспрессией PD-L1 и высоким уровнем метилирования его промотора проявляют резистентность к иммунотерапии, тогда как низкий уровень метилирования в сочетании с низкой экспрессией PD-L1 ассоциирован с благоприятным терапевтическим ответом ($p = 0{,}003$). Уровень метилирования PD-L1 также коррелировал с ВБП (отношение рисков (ОР) 1,01; $p = 0{,}079$) и ОВ (ОР 1,01; $p = 0{,}072$) [49].

В ретроспективном исследовании A.H. Nassar и соавт., включившем 62 пациента с метастатическим РМП, было установлено, что частота APOBEC-ассоциированных мутаций (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, сигнатуры фермента модификации мРНК аполипопротеина B), а также мутаций C>T_CpG значимо выше в группе пациентов, получивших клиническую пользу от иммунотерапии ($p = 0{,}041$ и $p = 0{,}003$ соответственно). Напротив, гомозиготные делеции *CDKN2A* и *CDKN2B* ассоциировались с отсутствием

ответа на иммунотерапию. Причем делеция *CDKN2B* оказывала наиболее выраженное негативное влияние (отношение шансов 0,08; $p = 0,02$) и была связана со значимым уменьшением как ВБП (ОР 3,84; $p < 0,001$), так и ОВ (ОР 4,12; $p = 0,003$) [50]. Стоит отметить, что делеции генов *CDKN2A* и *CDKN2B* являются распространенным событием при РМП и обнаруживаются с частотой 38,5 и 30,4 % соответственно [51].

Молекулярное профилирование опухолевых образцов пациентов, получавших авелумаб в исследовании JAVELIN Bladder 100, позволило выявить ключевые прогностические и предиктивные маркеры. Продолжительность ОВ в когорте авелумаба была достоверно выше у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 (ОР 0,56; $p < 0,001$), высокой опухолевой мутационной нагрузкой (ОР 0,48; $p = 0,0002$) и наличием APOBEC-ассоциированных мутационных изменений (SBS2, ОР 0,79; $p = 0,0033$) [52].

Также значимую связь с благоприятной ОВ продемонстрировали повышенная экспрессия генов, регулирующих врожденный и адаптивный иммунный ответ (*CD8A, CD8B, IFNG, CXCR3, CXCL9, CXCL10*; ОР <0,9; $p \leq 0,001$). Тем не менее в исследовании JAVELIN Bladder 100 ни один из биомаркеров в отдельности не обеспечил достаточной предсказательной точности для стратификации пациентов. В этом контексте многопараметрические модели, интегрирующие геномные и иммунные характеристики опухоли, могут оказаться более информативными [52].

Другим предиктивным маркером ответа на иммунотерапию являются мутации промотора *TERT*, выявляемые в 70–80 % случаев РМП [53]. В исследовании I. de Kouchkovsky и соавт. продемонстрировано, что среди 78 пациентов с уротелиальной карциномой наличие мутаций промотора *TERT* достоверно коррелировало с более длительной ОВ и ВБП при иммунотерапии, что было подтверждено результатами многофакторного анализа. Напротив, мутации гена *MDM2* по данным однофакторного анализа были связаны с более низкой частотой объективного ответа (отношение шансов 1,41; $p = 0,045$). В то же время геномные изменения в генах *TP53* (51,9 %), *RB1* (31,2 %), *CDKN2A* (28,6 %), *CDKN2B* (27,3 %), *ARID1A* (23,4 %), *ERBB2* (18,2 %), *KDM6A* (19,5 %), *PIK3CA* (16,9 %), *FGFR3* (13,0 %) и *MLL2* (13,0 %) не продемонстрировали статистически значимой связи с ответом на иммунотерапию [54].

Анализ геномных перестроек DDR, по данным исследования M.Y. Teo и соавт., имеет предиктивное значение при прогнозировании ответа не только на химиотерапию, но и на иммунотерапию: пациенты с метастатической уротелиальной карциномой с мутациями в генах системы DDR отличаются более высокими показателями ответа на иммунотерапию (80 %) по сравнению с пациентами с DDRwt (19 %) [55].

Мутации и транслокации гена *FGFR3*, ассоциированные с более благоприятным прогнозом у пациентов с уротелиальной карциномой при полихимиотерапии и хирургическом лечении, характеризуются снижением уровня лимфоидной (иммунной) инфильтрации [10, 56]. В то время как в некоторых исследованиях не выявлено взаимосвязи между альтерациями *FGFR3* и эффективностью иммунотерапии [57, 58], другие указывают на снижение эффективности иммунотерапии при наличии молекулярно-генетических изменений *FGFR3*.

В исследовании CheckMate274 *FGFR3*mut-ассоциированная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей продемонстрировала низкую чувствительность к адъювантной терапии ниволумабом [59], а в работе A.G. Robertson и соавт. сочетание мутации *FGFR3* и гиперэкспрессии KDM5B – ключевого регулятора подавления иммунного ответа – представлено как маркер резистентности к иммунотерапии при РМП [60].

В свою очередь, мутации в гене *TP53*, ассоциированные с менее благоприятным прогнозом при РМП, в ряде исследований продемонстрировали ответ на применение ингибиторов контрольных точек. В частности, анализ данных 210 пациентов, получавших иммунотерапию, и 412 пациентов из когорты TCGA (The Cancer Genome Atlas) продемонстрировал, что пациенты с *TP53*mut-статусом имели более высокие показатели ОВ в сравнении с *TP53*wt-пациентами (ОР 0,65; $p = 0,041$) [61].

В исследовании R.G. Manzano и соавт. продемонстрировано, что опухоли мочевого пузыря с комплексными мутациями в генах *RB1* и *TP53* характеризуются более высокой инфильтрацией $CD8^+$-Т-лимфоцитов, NK-клеток, повышенной экспрессией генов воспалительного ответа и высокой мутационной нагрузкой. Наиболее высокая чувствительность к иммунотерапии продемонстрирована в исследовании атезолизумаба у пациентов с комплексными мутациями в генах *RB1* и *TP53* (IMvigor 210): частота объективного ответа составила 33,3 % против 22,2 % в группе *RB*wt- и *TP53*wt-пациентов. В свою очередь, при изолированных мутациях в генах *TP53* и *RB1* частота объективного ответа также была высока – 26,5 и 30,0 % соответственно [62].

Подводя итог, отметим, что исследования в области геномики, транскриптомики и иммунологического профилирования опухолей позволяют более точно стратифицировать пациентов, прогнозировать ответ на ингибиторы PD-(L)1 и CTLA-4, а также оптимизировать комбинированные терапевтические режимы.

Таблица 2. *Молекулярно-генетические маркеры чувствительности рака мочевого пузыря к иммунотерапии*

Table 2. *Molecular and genetic markers of bladder cancer sensitivity to immunotherapy*

Маркер Marker	Характеристика пациентов Patient characteristics	Схема лечения Treatment scheme	Ответ на лечение и клиническая значимость Treatment response and clinical significance	Источник Source
PD-L1 (экспрессия) PD-L1 (expression)	*n* = 361 30,5 % PD-L1+	Пембролизумаб в 1-й линии 1st line pembrolizumab	ЧОО при PD-L1+ 47,3 % *vs* 20,7 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 47.3 % *vs* 20.7 % for D-L1–	[63]
	n = 270 27,4 % PD-L1+	Пембролизумаб во 2-й линии 2nd line pembrolizumab	ЧОО при PD-L1+ 20,3 % *vs* 21,4 % при D-L1– ORR for PD-L1+ 20.3 % *vs* 21.4 % for D-L1–	[64]
	n = 270 45,9 % PD-L1+	Ниволумаб во 2-й линии 2nd line nivolumab	ЧОО при PD-L1+ 25,8 % *vs* 16,4 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 25.8 % *vs* 16.4 % for D-L1–	[65]
	n = 139 45,3 % PD-L1+	Авелумаб во 2-й линии 2nd line avelumab	ЧОО при PD-L1+ 24,0 % *vs* 13,0 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 24.0 % *vs* 13.0 % for D-L1–	[66]
	n = 328 57,6 % PD-L1+	Авелумаб при поддерживающей терапии Avelumab in maintenance therapy	ЧОО при PD-L1+ 13,8 % *vs* 5,8 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 13.8 % *vs* 5.8 % for D-L1–	[52]
	n = 71 45,0 % PD-L1+	Атезолизумаб в 1-й линии 1st line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 28,1 % *vs* 20,5 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 28.1 % *vs* 20.5 % for D-L1–	[67]
	n = 359 24,5 % PD-L1+	Атезолизумаб в 1-й линии 1st line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 38,6 % *vs* 17,7 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 38.6 % *vs* 17.7 % for D-L1–	[68]
	n = 346 60,4 % PD-L1+	Дурвалумаб в 1-й линии 1st line durvalumab	ЧОО при PD-L1+ 27,7 % *vs* 22,6 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 27.7 % *vs* 22.6 % for D-L1–	[34]
	n = 342 60,0 % PD-L1+	Дурвалумаб + тремелимумаб в 1-й линии 1st line durvalumab + tremelimumab	ЧОО при PD-L1+ 46,8 % *vs* 20,4 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 46.8 % *vs* 20.4 % for D-L1–	[34]
	n = 203 49,3 % PD-L1+	Атезолизумаб во 2-й линии 2nd line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 27,0 % *vs* 8,6 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 27.0 % *vs* 8.6 % for D-L1–	[67]
	n = 177 55,4 % PD-L1+	Дурвалумаб во 2-й линии 2nd line durvalumab	ЧОО при PD-L1+ 27,6 % *vs* 5,1 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 27.6 % *vs* 5.1 % for D-L1–	[69]
	n = 139 45,4 % PD-L1+	Авелумаб в 1-й линии 1st line avelumab	ЧОО при PD-L1+ 24,0 % *vs* 13,0 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 24.0 % *vs* 13.0 % for D-L1–	[66]
	n = 462 37,7 % PD-L1+	Атезолизумаб во 2-й линии 2nd line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 23,0 % *vs* 10,3 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 23.0 % *vs* 10.3 % for D-L1–	[70]
	n = 69 24,5 % PD-L1+	Ниволумаб во 2-й линии 2nd line nivolumab	ЧОО при PD-L1+ 43,0 % *vs* 26,9 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 43.0 % *vs* 26.9 % for D-L1–	[44]
	n = 73 42,5 % PD-L1+	Ниволумаб + ипилимумаб во 2-й линии 2nd line nivolumab + ipilimumab	ЧОО при PD-L1+ 58,1 % *vs* 23,8 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 58.1 % *vs* 23.8 % for D-L1–	[44]
	n = 94 53,2 % PD-L1+	Атезолизумаб во 2-й линии 2nd line atezolizumab	ЧОО при PD-L1+ 40,0 % *vs* 11,0 % при PD-L1– ORR for PD-L1+ 40.0 % *vs* 11.0 % for D-L1–	[71]
MSI	*n* = 1194 2 % MSI	Не предоставлено Not provided	Статус MSI-H связан с CR на иммунотерапию у 90 % пациентов и продолжительной ВБП (90 % через 12 мес и 77 % через 24 мес) MSI-H status is associated with CR to immunotherapy in 90 % of patients and long PFS (90 % after 12 months and 77 % after 24 months)	[25]

Окончание табл. 2
End of table 2

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Схема лечения** Treatment scheme	**Ответ на лечение и клиническая значимость** Treatment response and clinical significance	**Источник** Source
DDR	*n* = 60 28 % DDRmut	Атезолизумаб, ниволумаб Atezolizumab, nivolumab	DDRmut связаны с ответом на иммунотерапию (DDRmut 80 % *vs* DDRwt 19 %) DDRmut is associated with response to immunotherapy (DDRmut 80 % *vs* DDRwt 19 %)	[55]
Промотор TERT TERT promotor	*n* = 78 61,0 % мутации промотора TERT 61.0 % of TERT promotor mutations	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab	Мутации промотора TERT связаны с более длительной ОВ (ОР 0,32; *p* = 0,04) и безрецидивной выживаемостью при иммунотерапии (ОР 0,38; *p* = 0,01) TERT promotor mutations are associated with longer OS (HR 0.32; *p* = 0.04) and recurrence-free survival with immunotherapy (HR 0.38; *p* = 0.01)	[54]
*MDM2*mut	*n* = 78	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab	*MDM2*mut связаны с более низкой частотой ответа на иммунотерапию (ОШ 1,41; *p* = 0,045) *MDM2*mut are associated with lower rate of response to immunotherapy (OR 1.41; *p* = 0.045)	[54]
Промотор PD-L1 (уровень метилирования) PD-L1 promotor (methylation level)	*n* = 107	Ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab	Низкий уровень метилирования промотора PD-L1 связан с CR на иммунотерапию (*p* = 0,003) Low level of PD-L1 promotor methylation is associated with CR to immunotherapy (*p* = 0.003)	[49]
C>T_CpG и APOBEC C>T_CpG and APOBEC	*n* = 62 (сигнатура C>T_CpG: среднее – 2,6, диапазон – 0–9,5; сигнатура APOBEC: среднее – 4,0, диапазон – 0–19,5) *n* = 62 (C>T_CpG signature: mean 2,6, range 0–9.5; APOBEC signature: mean 4.0, range 0–19.5)	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, ниволумаб + ипилимумаб, дурвалумаб + тремелимумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab + ipilimumab, durvalumab + tremelimumab	Мутационные сигнатуры C>T_CpG и APOBEC выше в когорте пациентов с ответом на иммунотерапию (*p* = 0,041 и *p* = 0,003 соответственно) C>T_CpG and APOBEC mutational signatures are higher in patient cohort with response to immunotherapy (*p* = 0.041 and *p* = 0.003, respectively)	[50]
CDKN2B	*n* = 62 14 % delCDKN2B	Атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, ниволумаб + ипилимумаб, дурвалумаб + тремелимумаб Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab + ipilimumab, durvalumab + tremelimumab	delCDKN2B связана с отсутствием ответа на иммунотерапию (ОШ 0,08; *p* = 0,02), меньшей ВБП (ОР 3,84; *p* <0,001) и ОВ (ОР 4,12; *p* = 0,003) delCDKN2B is associated with absence of response to immunotherapy (OR 0.08; *p* = 0.02), lower PFS (OR 3.84; *p* <0.001) and OS (OR 4.12; *p* = 0.003)	[50]

Примечание. *D-L1– лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; ЧОО – частота объективного ответа; MSI – микросателлитная нестабильность; MSI-H – высокий статус микросателлитной нестабильности; CR – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; DDR – система репарации ДНК; mut – мутантный (mutant); wt – дикий тип (wild type); ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; del – делеция (deletion).*
Note. D-L1– programmed cell death ligand 1; ORR – overall response rate; MSI – microsatellite instability; MSI-H – high microsatellite instability; CR – complete response; PFS – progression-free survival; DDR – DNA damage repair; mut –mutant; wt – wild type; OS – overall survival; HR – hazard ratio; OR – odds ratio; del – deletion.

Таргетная терапия при раке мочевого пузыря

Комплексное профилирование РМП в сочетании с изучением внутриклеточных сигнальных путей позволило идентифицировать новые ключевые молекулярные мишени, потенциально значимые для разработки таргетной терапии и оптимизации лечебных тактик (табл. 3).

Одной из наиболее значимых терапевтических мишеней являются активирующие мутации гена *FGFR3*, которые выявляются в 80 % случаев папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности [72] и в 10–15 % случаев мышечно-инвазивного и метастатического РМП [73]. В исследовании D. Tomlinson и соавт. 158 образцов РМП гиперэкспрессия *FGFR3* наблюдалась в 85 % *FGFR3*mut- и 42 % случаев *FGFR3*wt-опухолей, что демонстрирует значимую роль *FGFR3*-внутриклеточного сигнального каскада в патогенезе РМП [74] и обусловливает вероятную терапевтическую значимость ингибирования FGFR-пути не только в *FGFR3*mut-опухолях [75].

В 2019 г. ускоренное одобрение FDA получил пан-FGFR-ингибитор – эрдафитиниб на основании зарегистрированной 40 % общей частоты ответа у пациентов с мутациями и транслокациями гена *FGFR* (*FGFR*alt): 49 % – у пациентов с мутациями *FGFR3*, 36 % – со слияниями *FGFR3-TACC3*; с медианой ВБП 5,5 мес и ОВ 13,8 мес [76]. Полное одобрение эрдафитиниб получил в 2024 г. на основании результатов исследования THOR III фазы (BLC3001), в котором проводилось сравнение эрдафитиниба с химиотерапией у пациентов с метастатической или неоперабельной уротелиальной карциномой с альтерациями *FGFR2/3* после предшествующей системной терапии: частота объективного ответа и медиана ОВ в группе эрдафитиниба и химиотерапии составила соответственно 35,3 % *vs* 8,5 % и 12,1 мес *vs* 7,8 мес, что соответствовало 36 % снижению риска смерти в когорте эрдафитиниба (ОР 0,64; $p = 0{,}005$) [77].

В настоящий момент эрдафитиниб является единственным одобренным FDA ингибитором FGFR для лечения РМП и применяется у пациентов с локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой, прогрессирующей после 1-й линии системной терапии. В настоящее время ведутся активные разработки, а также клинические исследования других ингибиторов FGFR, в частности рогаратиниба, пемигатиниба и инфигратиниба, демонстрирующих обнадеживающую эффективность в ранних фазах исследований при благоприятном профиле безопасности у пациентов с *FGFR*alt РМП [78].

Учитывая патогенетическую роль дополнительных молекулярно-генетических изменений в прогрессировании заболевания у пациентов с *FGFR3*-ассоциированным РМП B.J. Guercio и соавт. проанализировали геномный ландшафт 414 образцов уротелиальной карциномы с альтерациями *FGFR* и продемонстрировали сочетанные молекулярно-генетические изменения, которые в гене *CDKN2A* регистрировались в 42 % случаев, в гене *PIK3CA* – в 28 %, в гене *CDKN1A* – в 15 %, в гене *ERBB2* – в 5 %, в гене *TSC1* – в 13 %, в гене *AKT1* – в 2,7 %, в гене *RB1* – в 1,2 %. Интересно, что, несмотря на возможную связь мутаций в генах *PIK3CA*, *TSC1* и *ERBB2* с потенциальной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ, влияние этих факторов на эффективность эрдафитиниба не было подтверждено. В то же время частота объективного ответа у пациентов с альтерациями в гене *FGFR* значительно варьировала в зависимости от статуса *TP53* и составила 22 % при наличии мутаций *TP53* и 48 % при диком статусе *TP53* [79].

Сравнительный анализ эрдафитиниба и пембролизумаба в исследовании THOR III фазы не выявил статистически значимой разницы в ОВ пациентов с РМП, однако частота объективного ответа составила 40,0 % для эрдафитиниба и 21,6 % для пембролизумаба с более высокой медианой продолжительности ответа в группе пембролизумаба [80].

Другой перспективной мишенью для таргетной терапии РМП является нектин 4 – молекула клеточной адгезии, которая проявляет высокую экспрессию в неопластических клетках уротелия [81]. Взаимодействие нектинов способствует образованию адгезионных контактов между клетками через комплексы нектин/афадин и Е-кадгерин/катенин, которые активируют клеточные сигнальные пути (c-Src, PI3K, Rap1, Rac), что, в свою очередь, влияет на процессы клеточной адгезии, роста, дифференцировки, миграции и апоптоза [82]. В клинических исследованиях I фазы (EV-101 и EV-103) энфортумаба ведотина – конъюгата антитело-лекарство, включающего моноклональные антитела, специфически связывающиеся с нектином 4, и ингибитор микротрубочек монометилауристатин Е, приводящий к остановке клеточного цикла и индукции апоптоза, продемонстрирована высокая частота экспрессии (>95 %) нектина 4 при РМП, не коррелирующая с ответом на энфортумаб ведотин [83, 84].

В 2019 г. FDA предоставила ускоренное одобрение энфортумаба ведотина для лечения пациентов с локально-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой после анти-PD-1/PD-L1-терапии и платиносодержащей химиотерапии [83, 85] на основании результатов исследования EV-201, согласно которому частота объективного ответа на энфортумаб ведотин составила 52 % с 20 % полных ответов [86].

В последующем в 2021 г. на основании результатов клинического исследования III фазы EV-301 ($n = 608$) энфортумаб ведотин был одобрен FDA для лечения пациентов с локально-прогрессирующим или метастатическим уротелиальным раком после анти-PD-(L)1-терапии, платиносодержащий химиотерапии, а также

Таблица 3. *Молекулярно-генетические мишени таргетной терапии при раке мочевого пузыря*
Table 3. *Molecular and genetic targets in bladder cancer therapy*

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Таргетная терапия** Targeted therapy	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Treatment response in patient cohort with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
FGFR3	*n* = 99 75 % *FGFR3*mut, 14 % слияния *FGFR2/3*, 11 % слияние *FGFR3:TACC3v1* 75 % *FGFR3*mut, 14 % *FGFR2/3* fusion, 11 % *FGFR3:TACC3v1* fusion	Эрдафитиниб Erdafitinib	ЧОО: *FGFR3*mut – 49 %, слияние *FGFR3:TACC3v1* – 36 %, слияние *FGFR2/3* – 0 % ORR: *FGFR3*mut 49 %, *FGFR3:TACC3v1* fusion 36 %, *FGFR2/3* fusion 0 %	*FGFR3*mut, слияние *FGFR3:TACC3v1* связаны с ответом на терапию эрдафитинибом *FGFR3*mut, *FGFR3:TACC3v1* fusion are associated with response to erdafitinib therapy	[76]
TP53	*n* = 30 70 % *FGFR3*alt + *TP53*wt, 30 % *FGFR3*alt + *TP53*mut	Эрдафитиниб Erdafitinib	ЧОО: *FGFR3*alt + *TP53*wt – 48 %, *FGFR3*alt + *TP53*mut – 22 % ORR: *FGFR3*alt + *TP53*wt 48 %, *FGFR3*alt + *TP53*mut 22 %	Сочетание *FGFR3*alt с мутациями *TP53* связано с более низкой частотой ответа на эрдафитиниб Combination of *FGFR3*alt with *TP53* mutations is associated with lower response rate to erdafitinib	[79]
Нектин 4 (экспрессия) Nectin-4 (expression)	*n* = 47 34 % отрицательная/слабая экспрессия, 66 % умеренная/сильная экспрессия 34 % negative/weak expression, 66 % moderate/strong expression	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	Медиана ВБП: при отрицательной/слабой экспрессии 2,8 мес *vs* 7,6 мес при умеренной/сильной экспрессии Median PFS: 2.8 months in negative/low expression *vs* 7.6 in moderate/strong expression	Отрицательная/слабая экспрессия нектина 4 связана со значимо меньшей ВБП (p <0,001) и 4-кратным повышением риска прогрессирования в сравнении с когортой с умеренной/сильной экспрессией нектина 4 (ОР 4,26; 95 % ДИ 1,55–11,70; p = 0,005) Negative/low nectin-4 expression is associated with significantly lower PFS (p <0.001) and 4-fold increase in risk of progression compared to patients with moderate/string nectin-4 expression (HZ 4.26; 95 % CI 1.55–11.70; p = 0.005)	[87]

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Таргетная терапия** Targeted therapy	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Treatment response in patient cohort with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
Нектин 4 (амплификация) Nectin-4 (amplification)	*n* = 102 27,5 % с амплификацией нектина 4, 72,5 % без амплификации нектина 4 27.5 % with nectin-4 amplification, 72.5 % without nectin-4 amplification	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	«+» *vs* «–» амплификация нектина 4 ЧОО: с амплификацией нектина 4 – 96 % *vs* 32 % без амплификации нектина 4. Медиана ВБП: с амплификацией нектина 4 – 17,9 мес *vs* 3,9 мес без амплификации нектина 4. Медиана ОВ: с амплификацией нектина 4 не достигнута *vs* 8,8 мес без амплификации нектина 4 "+" *vs* «–» nectin-4 amplification ORR: with nectin-4 amplification – 96 % *vs* 32 % without nectin-4 amplification. Median PFS: with nectin-4 amplification – 17.9 months *vs* 3.9 months without nectin-4 amplification. Median OS: with nectin-4 amplification not reached *vs* 8.8 months without nectin-4 amplification	Амплификации нектина 4 связаны с высокой ЧОО (p <0,001), более длительной ВБП (p <0,001) и ОВ (p <0,001) Nectin-4 amplifications are associated with high ORR (p <0.001), longer PFS (p <0.001) and OS (p <0.001)	[88]
p53, *FGFR3*	*n* = 28 32 % *p53*wt + низкая экспрессия *FGFR3*, 7 % *p53*wt + высокая экспрессия *FGFR3*, 50 % аномальная экспрессия (0 или 2+) *p53* + низкая экспрессия *FGFR3*, 11 % аномальная экспрессия (0 или 2+) *p53* + высокая экспрессия *FGFR3* 32 % *p53*wt + low *FGFR3* expression, 7 % *p53*wt + high *FGFR3* expression, 50 % abnormal *p53* expression (0 or 2+) + low *FGFR3* expression, 11 % abnormal *p53* expression (0 or 2+) + high *FGFR3* expression	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	ЧОО: в когорте пациентов с аномальной экспрессией *p53* (0 или 2+) и низкой экспрессией *FGFR3* – 93 %, в когорте пациентов с *p53*wt и высокой экспрессией *FGFR3* – 0 % ORR: in patient cohort with abnormal *p53* expression (0 or 2+) and low *FGFR3* expression – 93 %, in patient cohort with *p53*wt and high *FGFR3* expression – 0 %	Аномальная экспрессия (0 или 2+) *p53* с низкой экспрессией *FGFR3* связаны с ответом на энфортумаб ведотин (p <0,002) Abnormal *p53* expression (0 or 2+) and low *FGFR3* expression are associated with response to enfortumab vedotin (p <0.002)	[89]

Окончание табл. 3
End of table 3

Маркер Marker	**Характеристика пациентов** Patient characteristics	**Таргетная терапия** Targeted therapy	**Ответ на лечение в когорте пациентов с молекулярно-генетическими изменениями** Treatment response in patient cohort with molecular and genetic changes	**Клиническая значимость** Clinical significance	**Источник** Source
TP53/MDM2	$n = 27$ *TP53/MDM2*mut ($n = 11$)	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	ЧОО: *TP53/MDM2*mut – 91 % *vs* 13 % при *TP53/MDM2*wt, ОВ: ОР (95 % ДИ): *TP53/MDM2*mut – 0,30 (0,09–0,99) ORR: *TP53/MDM2*mut – 91 % *vs* 13 % for *TP53/MDM2*wt, OS: HR (95 % CI): *TP53/MDM2*mut – 0.30 (0.09–0.99)	*TP53/MDM2*mut связаны с высокой ЧОО (p <0,01) и благоприятной ОВ ($p = 0,05$) *TP53/MDM2*mut are associated with high ORR (p <0.01) and favorable OS ($p = 0.05$)	[90]
HER2 (экспрессия) HER2 (expression)	$n = 40$ 40 % с экспрессией HER2 3+, 50 % с экспрессией HER2 2+, 5 % с экспрессией HER2 1+, 5 % с экспрессией HER2 0 40 % with HER2 expression 3+, 50 % with HER2 expression 2+, 5 % with HER2 expression 1+, 5 % with HER2 expression 0	Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan	ЧОО: экспрессия 3+ – 56 %, экспрессия 2+ – 35 %, экспрессия 1+ – 0 %, экспрессия 0 – 0 % ORR: expression 3+ 56 %, expression 2+ 35 %, expression 1+ 0 %, expression 0 0 %,	Экспрессия HER2 2+ связана с ответом на трастузумаб дерукстекан HER2 expression 2+ is associated with response to trastuzumab deruxtecan	[100]
CDKN2A *CDKN2B*	$n = 170$ *CDKN2A*mut ($n = 39$), *CDKN2B*mut ($n = 28$)	Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin	Медиана ВБП: при *CDKN2A*mut – 4,6 мес *vs* 6 мес при *CDKN2A*wt, при *CDKN2B*mut – 4,4 мес *vs* 6 мес при *CDKN2B*wt Median PFS: for *CDKN2A*mut – 4.6 months *vs* 6 months for *CDKN2A*wt, for *CDKN2B*mut – 4.4 мес *vs* 6 months for *CDKN2B*wt	*CDKN2A*mut (ОР 1,73; $p = 0,024$) и *CDKN2B*mut (ОР 2,01; $p = 0,008$) связаны с низкой ВБП *CDKN2A*mut (HR 1.73; $p = 0.024$) and *CDKN2B*mut (HR 2.01; $p = 0.008$) are associated with low PFS	[90]

Примечание. *ЧОО – частота объективного ответа; mut – мутантный (mutant); alt – альтерация; wt – дикий тип (wild type); ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость.*
Note. *ORR – objective response rate; mut – mutant; alt – alteration; wt – wild type; PFS – progression-free survival; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; OS – overall survival.*

для пациентов, не являющихся кандидатами на платиносодержащую химиотерапию: в группе энфортумаба ведотина отмечались более высокая частота объективных ответов (40,6 %) по сравнению с химиотерапией (17,9 %) (p <0,0001), а также более длительная ОВ (12,9 мес против 9,0 мес; p = 0,0014) и ВБП (5,6 мес против 3,7 мес; ОР 0,62; p <0,0001) [92].

В 2023 г. одобрение FDA получила комбинация энфортумаба ведотина с пембролизумабом на основании результатов исследования III фазы (EV-302), включившего 886 пациентов и продемонстрировавшего почти 2-кратное увеличение ОВ и ВБП (31,5 мес *vs* 16,1 мес и 12,5 мес *vs* 6,3 мес соответственно), а также значительно более высокую частоту объективного ответа (67,7 % *vs* 44,4; p <0,001) по сравнению со стандартной платиносодержащей химиотерапией [93]. На основании полученных результатов комбинация энфортумаба ведотина с пембролизумабом включена в обновленные рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком) и RUSSCO (Russian Society of Clinical Oncology, Российское общество клинической онкологии) в качестве предпочтительного режима 1-й линии лечения пациентов с локально-прогрессирующим и метастатическим РМП [94, 95].

Перед назначением энфортумаба ведотина в настоящее время предварительная оценка экспрессии нектина 4 в образцах опухоли не требуется. Однако данные исследования N. Klümper и соавт. свидетельствуют о значительном снижении экспрессии нектина 4 в метастатических очагах уротелиального рака (p <0,001). У пациентов с отсутствием или слабой экспрессией нектина 4 терапия энфортумабом ведотином ассоциирована с существенным снижением ВБП (2,8 мес *vs* 7,6 мес; p <0,001) и 4-кратным повышением риска прогрессирования по сравнению с пациентами, имеющими умеренную или высокую экспрессию нектина 4 (ОР 4,26; p = 0,005) [87].

В последующем исследовании N. Klümper и соавт. было продемонстрировано, что амплификация гена нектина 4 коррелирует с более высокой частотой объективного ответа (96 % *vs* 32 %; p <0,001), значительным увеличением медианы ВБП (17,9 мес *vs* 3,9 мес; p <0,001) и ОВ (не достигнута *vs* 8,8 мес; p <0,001). Кроме того, наличие амплификации нектина 4 ассоциировалось со снижением риска смерти на 92 % (ОР 0,08; p <0,001) [88].

В серии исследований было оценено влияние различных биомаркеров на чувствительность к энфортумабу ведотину при РМП. В исследовании T. Jindal и соавт. при комплексном молекулярно-генетическом профилировании у 303 пациентов, получивших энфортумаб ведотин, продемонстрировано, что изменения в генах *ERBB2, KDM6A* и *PIK3CA* ассоциированы с более благоприятными результатами терапии, тогда как высокий уровень PD-L1 и низкая мутационная нагрузка не продемонстрировали связи с улучшением исходов [90]. В исследовании E. Adib и соавт. не выявлено значимых различий в частоте объективного ответа, ОВ и ВБП между пациентами с *FGFR2/3*alt и *FGFR2/3*wt, получавшими энфортумаб ведотин, что свидетельствует о том, что данная целевая терапия может представлять собой эффективный терапевтический подход, в том числе для пациентов с мутациями *FGFR2/3* [96].

По данным Y. Nagata и соавт., у пациентов с аномальной экспрессией гена (белка) *TP53* и низкой экспрессией гена *FGFR3* отмечена более высокая общая частота ответа на энфортумаб ведотин по сравнению с когортой пациентов с *TP53*wt и высоким уровнем экспрессии *FGFR3* (p = 0,002) [89].

Другой важной мишенью для таргетного лечения РМП является HER2 – белок, кодируемый геном *ERBB2*, расположенный на длинном плече хромосомы 17 (17q12), принадлежащий семейству трансмембранных рецепторов эпителиального фактора роста, участвующих в пролиферации и выживании клеток посредством нисходящей активации различных внутриклеточных сигнальных путей, таких как пути MAPK и PI3K/Akt. К гиперэкспрессии HER2 приводят мутации и амплификации гена *ERBB2* [97], чаще встречающиеся при МИРМП и метастатическом РМП (16 %; 177/1073) [98].

Традиционные анти-HER2-препараты, такие как трастузумаб и ингибиторы тирозинкиназы (афатиниб, нератиниб и лапатиниб), не продемонстрировали значимую клиническую пользу в лечении РМП. Однако анти-HER2-конъюгаты, такие как трастузумаб дерукстекан, показали многообещающие результаты при лечении солидных опухолей, включая уротелиальную карциному [99]. В 2024 г. FDA одобрило трастузумаб дерукстекан для лечения HER2-положительных солидных опухолей [100] на основании результатов исследования DESTINY-PanTumor02, в котором трастузумаб дерукстекан продемонстрировал общую частоту ответа 37,1 % и медиану ОВ 13,4 мес [101]. В когорте пациентов с уротелиальной карциномой частота объективного ответа составила 39,0 %, при этом частота ответа была выше в группе опухолей HER2 3+ в сравнении с опухолями HER2 2+ (56,3 % *vs* 35,0 % соответственно) [91].

Заключение

С учетом выраженной молекулярно-генетической гетерогенности РМП перспективным направлением в онкоурологии является разработка комплексных диагностических моделей, основанных на интеграции многомерных данных геномного, транскриптомного,

протеомного и биоинформатического анализа, а также клинических, морфологических и иммуногистохимических характеристик.

По результатам многочисленных выполненных отечественных и зарубежных исследований продемонстрирована прогностическая и предиктивная значимость комплексных молекулярно-генетических исследований в построении алгоритмических моделей диагностики, лечения и профилактики РМП с возможностью стратификации пациентов на прогностические группы, а также прогностической оценки системного лечения, включая химиотерапию, таргетную и иммунотерапию.

Персонализированные подходы расширяют спектр терапевтических возможностей и позволяют избежать токсического воздействия потенциально малоэффективных схем лечения у отдельных категорий больных, что, в свою очередь, способствует улучшению качества жизни пациентов и отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Алексеенок Е.Ю. и др. Исследование мутационного статуса гена *FGFR3* в уротелиальной карциноме мочевого пузыря. Архив патологии 2023;85(2):5–12. DOI: 10.17116/patol2023850215
Oliushina E.M., Zavalishina L.E., Alekseenok E.Yu. et al. Investigation of the mutational status of the *FGFR3* gene in urothelial bladder carcinoma. Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology 2023;85(2):5–12. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2023850215
2. 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
3. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. J Glob Health 2023;13:04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
4. 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
5. Zhang C., Xu X., Wang T. et al. Clinical performance and utility of a noninvasive urine–based methylation biomarker: TWIST1/Vimentin to detect urothelial carcinoma of the bladder. Sci Rep 2024;14(1):7941. DOI: 10.1038/s41598-024-58586-7
6. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. Lancet 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8
7. Wu J., Xie R.Y., Cao C.Z. et al. Disease management of clinical complete responders to neoadjuvant chemotherapy of muscle-invasive bladder cancer: a review of literature. Front Oncol 2022;12:816444. DOI: 10.3389/fonc.2022.816444
8. Mari A., Campi R., Tellini R. et al. Patterns and predictors of recurrence after open radical cystectomy for bladder cancer: a comprehensive review of the literature. World J Urol 2018;36(2):157–70. DOI: 10.1007/s00345-017-2115-4
9. Mak R.H., Zietman A.L., Heney N.M. et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. BJU Int 2008;102(9 Pt B):1345–53. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07981.x
10. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y. et al. Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2020;77(4):420–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
11. Chakraborty A., Hasler J., Handorf E. et al. Survival outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving neoadjuvant chemotherapy stratified by number of cycles. Clin Genitourin Cancer 2024;22(6):102218. DOI: 10.1016/j.clgc.2024.102218
12. Van Allen E.M., Mouw K.W., Kim P. et al. Somatic *ERCC2* mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov 2014;4(10):1140–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623
13. Liu D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J. et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker *ERCC2* in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. JAMA Oncol 2016;2(8):1094–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1056
14. Gil-Jimenez A., van Dorp J., Contreras-Sanz A. et al. Assessment of predictive genomic biomarkers for response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. Eur Urol 2023;83(4):313–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.002
15. Groenendijk F.H., de Jong J., Fransen van de Putte E.E. et al. *ERBB2* mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 2016;69(3):384–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.014
16. Yang Z., Zhang R., Ge Y. et al. Somatic *FGFR3* mutations distinguish a subgroup of muscle–invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy. EBioMedicine 2018;35:198–203. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.011
17. Plimack E.R., Dunbrack R.L., Brennan T.A. et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;68(6):959–67. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.009
18. Miron B., Hoffman-Censits J.H., Anari F. et al. Defects in DNA repair genes confer improved long-term survival after cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Oncol 2020;3(4):544–7. DOI: 10.1016/j.euo.2020.02.003
19. Iyer G., Balar A.V., Milowsky M.I. et al. Multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant dose–dense gemcitabine plus cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2018;36(19):1949–56. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.0158
20. Teo M.Y., Bambury R.M., Zabor E.C. et al. DNA damage response and repair gene alterations are associated with improved survival in patients with platinum–treated advanced urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2017;23(14):3610–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2520
21. Kilari D., Iczkowski K.A., Pandya C. et al. Copper transporter-CTR1 expression and pathological outcomes in platinum-treated muscle-invasive bladder cancer patients. Anticancer Res 2016;36(2):495–501. PMID: 26851002
22. Font A., Taron M., Gago J.L. et al. *BRCA1* mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. Ann Oncol 2011;22(1):139–44. DOI: 10.1093/annonc/mdq333
23. Elkarta A., Awadalla A., El-Hefnawy A. et al. Predictors of response following neoadjuvant cisplatin–based chemotherapy for muscle invasive urothelial bladder cancer using molecular profile: a prospective clinical study. Clin Genitourin Cancer 2024;22(2): 38–46.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.08.003

24. Sarfaty M., Teo M.Y., Al-Ahmadie H. et al. Microsatellite instability (MSI-H) in metastatic urothelial carcinoma (mUC): a biomarker of divergent responses to systemic therapy. J Clin Oncol 2020; 38(6_suppl):566. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.566
25. Acedo-Terrades A., Rodriguez-Vida A., Buisan O. et al. Predicting response to cisplatin–based neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: transcriptomic features outrank genomic biomarkers. medRxiv [Preprint] 2024. DOI: 10.1101/2024.06.28.24309634
26. Sadeghi Rad H., Monkman J., Warkiani M.E. et al. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy. Med Res Rev 2021;41(3):1474–98. DOI: 10.1002/med.21765
27. Schulz D., Feulner L., Santos Rubenich D. et al. Subcellular localization of PD-L1 and cell-cycle-dependent expression of nuclear PD-L1 variants: implications for head and neck cancer cell functions and therapeutic efficacy. Mol Oncol 2024;18(2):431–52. DOI: 10.1002/1878-0261.13567
28. Papaioannou N.E., Beniata O.V., Vitsos P. et al. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Ann Transl Med 2016;4(14):261. DOI: 10.21037/atm.2016.04.01
29. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. Am J Clin Oncol 2016;39(1):98–106. DOI: 10.1097/COC.0000000000000239
30. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. Blood 2018;131(1):58–67. DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033
31. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. Front Oncol 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
32. Okobi T.J., Uhomoibhi T.O., Akahara D.E. et al. Immune checkpoint inhibitors as a treatment option for bladder cancer: current evidence. Cureus 2023;15(6):e40031. DOI: 10.7759/cureus.40031
33. 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
34. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al.; DANUBE study investigators. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab *versus* chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6
35. Bellmunt J., Valderrama B.P., Puente J. et al. Recent therapeutic advances in urothelial carcinoma: a paradigm shift in disease management. Crit Rev Oncol Hematol 2022;174:103683. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103683
36. Gulinac M., Dikov D., Velikova T., Belovezhdov V. Increased PD-L1 expression in high-grade bladder cancer with squamous cell differentiation in Bulgarian and French patients' samples. Ann Diagn Pathol 2020;49:151640. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151640
37. Al Nabhani S., Al Harthy A., Al Riyami M. et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in bladder cancer and its correlation with tumor grade, stage, and outcome. Oman Med J 2022;37(6):e441. DOI: 10.5001/omj.2022.96
38. Mukherji D., Jabbour M.N., Saroufim M. et al. Programmed death–ligand 1 expression in muscle–invasive bladder cancer cystectomy specimens and lymph node metastasis: a reliable treatment selection biomarker? Clin Genitourin Cancer 2016;14(2):183–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.12.002
39. Huang G., Xiong H., Li S. et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors therapy *versus* chemotherapy in the treatment of advanced and metastatic urothelial carcinoma: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2024;150(1):5. DOI: 10.1007/s00432-023-05584-3
40. Di Giacomo A.M., Lahn M., Eggermont A.M. et al. The future of targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4: is there a role? Eur J Cancer 2024;198:113501. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113501
41. Patel D.M., Mateen R., Qaddour N. et al. A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines. Cancers (Basel) 2024;16(2):335. DOI: 10.3390/cancers16020335
42. Mancini M., Righetto M., Noessner E. Checkpoint inhibition in bladder cancer: clinical expectations, current evidence, and proposal of future strategies based on a tumor-specific immunobiological approach. Cancers (Basel) 2021;13(23):6016. DOI: 10.3390/cancers13236016
43. Rhea L.P., Mendez-Marti S., Kim D., Aragon-Ching J.B. Role of immunotherapy in bladder cancer. Cancer Treat Res Commun 2021;26:100296. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100296
44. Sharma P., Siefker-Radtke A., de Braud F. et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. J Clin Oncol 2019;37(19):1608–16. DOI: 10.1200/JCO.19.00538
45. Wang Y., Wang M., Wu H.X., Xu R.H. Advancing to the era of cancer immunotherapy. Cancer Commun (Lond) 2021;41(9):803–29. DOI: 10.1002/cac2.12178
46. Chandran E.B.A., Iannantuono G.M., Atiq S.O. et al. Mismatch repair deficiency and microsatellite instability in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMJ Oncol 2024;3(1):e000335. DOI: 10.1136/bmjonc-2024-000335
47. Iyer G., Audenet F., Middha S. et al. Mismatch repair (MMR) detection in urothelial carcinoma (UC) and correlation with immune checkpoint blockade (ICB) response. J Clin Oncol 2017;35(15_suppl):4511. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4511
48. Kumar S., Sharawat S.K. Epigenetic regulators of programmed death-ligand 1 expression in human cancers. Transl Res 2018;202:129–45. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.05.011
49. Klümper N., Wüst L., Saal J. et al. PD-L1 (CD274) promoter hypomethylation predicts immunotherapy response in metastatic urothelial carcinoma. Oncoimmunology 2023;12(1):2267744. DOI: 10.1080/2162402X.2023.2267744
50. Nassar A.H., Mouw K.W., Jegede O. et al. A model combining clinical and genomic factors to predict response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial carcinoma. Br J Cancer 2020;122(4):555–63. DOI: 10.1038/s41416-019-0686-0
51. Jardim D.L.F., Millis S.Z., Ross J.S. et al. Comprehensive landscape of cyclin pathway gene alterations and co-occurrence with *FGF/FGFR* aberrations across urinary tract tumors. Oncologist 2023;28(2):e82–91. DOI: 10.1093/oncolo/oyac180
52. Powles T., Sridhar S.S., Loriot Y. et al. Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. Nat Med 2021;27(12):2200–11. DOI: 10.1038/s41591-021-01579-0
53. Allory Y., Beukers W., Sagrera A. et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. Eur Urol 2014;65(2):360–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.052
54. De Kouchkovsky I., Zhang L., Philip E.J. et al. *TERT* promoter mutations and other prognostic factors in patients with advanced urothelial carcinoma treated with an immune checkpoint inhibitor. J Immunother Cancer 2021;9(5):e002127. DOI: 10.1136/jitc-2020-002127
55. Teo M.Y., Seier K., Ostrovnaya I. et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. J Clin Oncol 2018;36(17):1685–94. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740
56. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell 2017;171(3):540–56.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
57. Boll L.M., Vázquez Montes de Oca S., Camarena M.E. et al. Predicting immunotherapy response of advanced bladder cancer

through a meta–analysis of six independent cohorts. Nat Commun 2025;16(1):1213. DOI: 10.1038/s41467-025-56462-0
58. Rose T.L., Weir W.H., Mayhew G.M. et al. Fibroblast growth factor receptor 3 alterations and response to immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer: a real world experience. Br J Cancer 2021;125(9):1251–60. DOI: 10.1038/s41416-021-01488-6
59. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E. et al. Adjuvant nivolumab *versus* placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(22):2102–14. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442
60. Robertson A.G., Meghani K., Cooley L.F. et al. Expression-based subtypes define pathologic response to neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors in muscle-invasive bladder cancer. Nat Commun 2023;14(1):2126. DOI: 10.1038/s41467-023-37568-9
61. Lyu Q., Lin A., Cao M. et al. Alterations in *TP53* are a potential biomarker of bladder cancer patients who benefit from immune checkpoint inhibition. Cancer Control 2020;27(1):1073274820976665. DOI: 10.1177/1073274820976665
62. Manzano R.G., Catalan-Latorre A., Brugarolas A. et al. *RB1* and *TP53* co-mutations correlate strongly with genomic biomarkers of response to immunity checkpoint inhibitors in urothelial bladder cancer. BMC Cancer 2021;21(1):432. DOI: 10.1186/s12885-021-08078-y
63. 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
64. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab *versus* paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127
65. Galsky M.D., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. Clin Cancer Res 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162
66. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2018;19(1):51–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2
67. 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
68. Galsky M.D., Arija J.Á.A., Bamias A. et al.; IMvigor130 Study Group. 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
69. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411
70. 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
71. Petrylak D.P., Powles T., Bellmunt J. et al. Atezolizumab (MPDL3280A) monotherapy for patients with metastatic urothelial cancer: long-term outcomes from a phase 1 study. JAMA Oncol 2018;4(4):537–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5440
72. Zhou H., He F., Mendelsohn C.L. et al. *FGFR3b* extracellular loop mutation lacks tumorigenicity *in vivo* but collaborates with p53/pRB deficiency to induce high-grade papillary urothelial carcinoma. Sci Rep 2016;6:25596. DOI: 10.1038/srep25596
73. Bannier P.A., Saillard C., Mann P. et al. AI allows pre-creening of *FGFR3* mutational status using routine histology slides of muscle-invasive bladder cancer. Nat Commun 2024;15(1):10914. DOI: 10.1038/s41467-024-55331-6
74. Tomlinson D.C., Baldo O., Harnden P. et al. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. J Pathol 2007;213(1):91–8. DOI: 10.1002/path.2207
75. Krook M.A., Reeser J.W., Ernst G. et al. Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance. Br J Cancer 2021;124(5):880–92. DOI: 10.1038/s41416-020-01157-0
76. Loriot Y., Necchi A., Park S.H. et al.; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323
77. Loriot Y., Matsubara N., Park S.H. et al.; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2023;389(21):1961–71. DOI: 10.1056/NEJMoa2308849
78. Seo H.K., Jung E.H., Yang S. et al. The role of fibroblast growth factor receptor inhibitors in bladder cancer. J Urol Oncol 2024;22(2):166–77. DOI: 10.22465/juo.244800460023
79. Guercio B.J., Sarfaty M., Teo M.Y. et al. Clinical and genomic landscape of *FGFR3*-altered urothelial carcinoma and treatment outcomes with erdafitinib: a real-world experience. Clin Cancer Res 2023;29(22):4586–95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1283
80. Siefker-Radtke A.O., Matsubara N., Park S.H. et al.; THOR Cohort 2 Investigators. Erdafitinib *versus* pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select *FGFR* alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. Ann Oncol 2024;35(1):107–17. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.003
81. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res 2016;76(10):3003–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
82. Liu Y., Han X., Li L. et al. Role of Nectin-4 protein in cancer (Review). Int J Oncol 2021;59(5):93. DOI: 10.3892/ijo.2021.5273
83. Rosenberg J., Sridhar S.S., Zhang J. et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2020;38(10):1041–9. DOI: 10.1200/JCO.19.02044
84. Hoimes C.J., Flaig T.W., Milowsky M.I. et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2023;41(1):22–31. DOI: 10.1200/JCO.22.01643
85. Chang E., Weinstock C., Zhang L. et al. FDA approval summary: enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2021;27(4):922–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2275
86. Yu E.Y., Petrylak D.P., O'Donnell P.H. et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22(6):872–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2
87. Klümper N., Ralser D.J., Ellinger J. et al. Membranous NECTIN-4 expression frequently decreases during metastatic spread of urothelial carcinoma and is associated with enfortumab vedotin resistance. Clin Cancer Res 2023;29(8):1496–505. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1764
88. Klümper N., Tran N.K., Zschäbitz S. et al. NECTIN4 Amplification is frequent in solid tumors and predicts enfortumab vedotin response in metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2024;42(20):2446–55. DOI: 10.1200/JCO.23.01983
89. Nagata Y., Minato A., Aono H. et al. Immunohistochemical expression of p53 and FGFR3 predicts response to enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma. Int J Mol Sci 2024;25(19):10348. DOI: 10.3390/ijms251910348
90. Jindal T., Zhang L., Jiang C. et al. Independent biomarkers predictive of outcomes with enfortumab vedotin (EV) in patients

with advanced urothelial carcinoma: Analysis of the UNITE study. J Clin Oncol 2023;41(16_suppl):4573. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4573
91. Wysocki P.J., Jung K.H., Oh D.Y. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-expressing solid tumors: results from the bladder cohort of the DESTINY-PanTumor02 (DP–02) study. J Clin Oncol 2024;42(16_suppl):4565–5. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4565
92. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(12):1125–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
93. Powles T., Valderrama B.P., Gupta S. et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 2024;390(10):875–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117
94. Brave M.H., Maguire W.F., Weinstock C. et al. FDA approval summary: enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2024;30(21):4815–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1393
95. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):221–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09
Rumyantsev A.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):221–41. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09
96. Adib E., El Zarif T., Jain R.K. et al. *FGFR2/3* genomic alterations and response to Enfortumab Vedotin in metastatic urothelial carcinoma. BJUI Compass 2022;3(2):169–72. DOI: 10.1002/bco2.125
97. Moasser M.M., Krop I.E., Baselga J. et al. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene 2007;26(45):6469–87. DOI: 10.1038/sj.onc.1210477
98. Lattanzi M., Niederhausern A., Zheng J. et al. Incidence and clinical outcomes of HER2–altered bladder cancer (BC) patients (pts). J Clin Oncol 2022;40(6_suppl):556. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.556
99. Patelli G., Zeppellini A., Spina F. et al. The evolving panorama of HER2-targeted treatments in metastatic urothelial cancer: a systematic review and future perspectives. Cancer Treat Rev 2022;104:102351. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102351
100. Edoardo C., Giuseppe C. Trastuzumab-deruxtecan in solid tumors with HER2 alterations: from early phase development to the first agnostic approval of an antibody–drug conjugate. Expert Opin Investig Drugs 2024;33(8):851–65. DOI: 10.1080/13543784.2024.2376573
101. Meric-Bernstam F., Makker V.,. Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. J Clin Oncol 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005

Вклад авторов
Л.Н. Любченко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи;
К.А. Казарян, К.М. Чернавина: написание текста статьи, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи;
И.Н. Заборский, А.Д. Каприн: редактирование, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи;
О.Б. Карякин: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
L.N. Lyubchenko: concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final versions of the manuscript;
K.A. Ghazaryan, K.M. Chernavina: article writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparing the draft and final versions of the manuscript;
I.N. Zaborskiy, A.D. Kaprin: editing, preparing the draft and final versions of the manuscript;
O.B. Karyakin: concept and design of the study, editing, preparation of the draft and final versions of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work by ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work would be appropriately investigated and resolved.

ORCID авторов / ORCID of authors
Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: https://orcid.org/0000-0002-9157-3589
К.А. Казарян / K.A. Ghazaryan: https://orcid.org/0009-0005-1614-7650
К.М. Чернавина / K.M. Chernavina: https://orcid.org/0000-0001-8291-804X
И.Н. Заборский / I.N. Zaborskiy: https://orcid.org/0000-0001-5988-8268
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: https://orcid.org/0000-0002-6112-2840
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

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

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

Статья поступила: 05.03.2025. **Принята к публикации:** 26.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 05.03.2025. **Accepted for publication:** 26.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-190-200

CC BY 4.0

Влияние ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин *ruji79@mail.ru*

В многочисленных исследованиях был определен повышенный риск развития рака мочевого пузыря (РМП) с гипометилированием ретроэлементов в образцах периферической крови людей, а также доказана активация LINE1 (long interspersed nuclear elements, длинные диспергированные ядерные элементы), HERV-K (эндогенный ретровирус человека K) и Alu в тканях РМП с их инсерциями в новые локусы генома. Гипометилирование ретроэлементов сопровождается инактивацией генов – супрессоров опухолей, таких как *APC, SFRP1, RASSF1A, DAPK1, RARB2, CDKN2A, TP53, RB1, CDKN2A, ERCC2, RUNX3*, а также стимуляцией протоонкогенов *FGFR3, TERT, KDM6A, ELF3, PLA2G4A*. Согласно базе данных CancerHERVdb, от 72,7 до 100 % тканей РМП позитивны на экспрессию HERV. Ретроэлементы относятся к мобильным генетическим элементам, которые являются богатыми источниками генов микроРНК и длинных некодирующих РНК, роль которых в развитии РМП также описана. Анализ базы данных MDTE (miRNA-derived from transposable elements) позволил описать 15 произошедших от мобильных генетических элементов микроРНК с онкогенными свойствами и 17 со свойствами супрессоров опухолей. Использование данных некодирующих РНК предполагается для таргетной терапии РМП, особенно в отношении неоперабельного метастазирующего фармакорезистентного рака. Наследственную предрасположенность к развитию РМП можно объяснить локализацией ретроэлементов в межгенных, интронных и регуляторных областях, где расположено большинство SNP (single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм), ассоциированных с РМП. Факторами активации ретроэлементов при РМП являются старение и вирусные инфекции.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, микроРНК, онкоген, рак мочевого пузыря, супрессор опухолей

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):190–200.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-190-200

Role of retroelements in bladder 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*

Many studies have shown an association between increased risk of bladder cancer and hypomethylation of retroelements in human peripheral blood, as well as activation of LINE1 (long interspersed nuclear elements), HERV-K (human endogenic retrovirus K) and Alu with insertions into new genomic loci in bladder cancer tissues. Retroelement hypomethylation is accompanied by inactivation of tumor suppressor genes, such as *APC, SFRP1, RASSF1A, DAPK1, RARB2, CDKN2A, TP53, RB1, CDKN2A, ERCC2, RUNX3*, as well as stimulation of proto-oncogenes *FGFR3, TERT, KDM6A, ELF3, PLA2G4A*. According to the CancerHERVdb database, between 72.7 and 100 % of bladder cancer tissues are positive for HERV expression. Retroelements are mobile genetic elements and serve as a rich source of microRNA and long non-coding RNA genes which also participate in bladder cancer development. Analysis of the MDTE (miRNA-Derived from Transposable Elements) database allowed to describe 15 microRNAs evolved from mobile genetic elements and possessing oncogenic capabilities and 17 possessing suppressor capabilities. Long non-coding RNAs potentially can be used for targeted therapy of bladder cancer, especially inoperable metastatic drug-resistant cancer. Hereditary predisposition to bladder cancer can be explained by the fact that retroelements are located in intergene, intron and regulatory areas near most of bladder cancer-associated SNPs (single-nucleotide polymorphism). Factors of retroelement activation are aging and viral infections.

Keywords: long non-coding RNAs, microRNAs, oncogene, bladder cancer, tumor supressor

For citation: Mustafin R.N. Role of retroelements in bladder cancer development. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):190–200. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-190-200

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. Согласно базе данных GLOBOCAN 2020, стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости (ASIR) РМП составляют 5,6 на 100 тыс. населения, а стандартизированные по возрасту показатели смертности (ASMR) – 1,9 на 100 тыс. населения. Данные показатели в 4 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами [1]. До 90 % случаев РМП представлены уротелиальной карциномой (переходно-клеточный рак) [2]. Из них 80 % – немышечно-инвазивный, а 20 % – мышечно-инвазивный РМП. Немышечно-инвазивный РМП разделяют на 3 класса: 1 – люминально-подобный (20 %); 2 – люминально-подобный с эпителиально-мезенхимальным переходом (52 %); 3 – базально-подобный (27 %) рак. Известно 6 подгрупп мышечно-инвазивного РМП: 1 – люминальный папиллярный (24 %), 2 – люминальный неспецифический (8 %), 3 – люминальный нестабильный (15 %), 4 – богатый стромой (15 %), 5 – базальный/плоскоклеточный (35 %), 6 – нейроэндокринный (3 %). Систематический анализ научной литературы показал роль мутаций в генах – супрессорах опухолей *CDKN2A, TP53, RB1, ERCC2*, а также активирующие мутации с повышенной экспрессией протоонкогенов *FGFR3, PI3K, TERT, KDM6A, ELF3* в развитии РМП [3].

Исторически решение о методах лечения РМП основывалось на гистологических признаках, стадии опухоли, лимфоваскулярной инвазии, степени злокачественности и состоянии лимфатических узлов. Однако гистологически сходные случаи РМП могут иметь разный прогноз и ответ на лечение, обусловленные молекулярной гетерогенностью опухолей. Было выделено 21 447 различных молекулярных подтипов РМП [4]. «Золотой стандарт» лечения мышечно-инвазивного РМП – радикальная цистэктомия [5]. Однако серьезной проблемой является качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [6]. В последние годы все более популярной для сохранения мочевого пузыря становится тримодальная терапия, которая уступает по эффективности радикальной цистэктомии [5]. Важное значение, учитывая показатели смертности [1], имеет поиск новых способов лечения РМП. Проведенный метаанализ показал высокую частоту ответов на иммунотерапию (наиболее выраженную на лечение атезолизумабом) ингибиторами PD-L1 и низкий уровень ответов на химиотерапию [7].

Наибольший интерес представляет разработка новых способов лечения метастатического РМП, когда хирургическое лечение уже неэффективно. Несмотря на эффект иммунотерапии [7], во II фазе клинических испытаний лечение метастатического РМП с помощью атезолизумаба в сочетании с гуадецитабином (метод вирусной мимикрии) не показало результатов [8]. Одной из причин такой неэффективности может быть молекулярная гетерогенность РМП [4] в связи с особенностями его канцерогенеза и вовлечением в данный процесс ретроэлементов – структур генома человека, способных к перемещениям в новые локусы с помощью механизма «копирования и вставки». К ретроэлементам относятся длинные диспергированные ядерные элементы (long interspersed nuclear elements, LINEs), короткие диспергированные ядерные элементы (short interspersed nuclear elements, SINE) и содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeat, LTR) [9]. В геноме человека (гаплоидный геном составляет 3,055 млрд п. н.) LINE занимают 0,63 млрд п. н. [10] (около 100 тыс. копий), из которых неизмененными и способными к транспозиции являются 100 элементов [11]. Основную долю LTR-содержащих ретроэлементов в геноме человека составляют эндогенные ретровирусы человека (HERV), которые занимают около 8 % генома человека [12] – 0,27 млрд п. н. [10]. Ретроэлементы относятся к классу I мобильных генетических элементов (МГЭ). В свою очередь, МГЭ включают также класс II – ДНК-транспозоны (перемещаются по механизму «вырезания и вставки» или «катящегося кольца»), занимающие 0,108 п. н. Всего МГЭ генома человека составляют 46,7 % всех нуклеотидных последовательностей [10].

Еще в 2006 г. исследование тканей РМП показало гипометилирование LINE1 в 90 % образцов. При этом гипометилирование LINE1 коррелировало с худшим прогнозом у пациентов [13]. В 2012 г. были опубликованы данные об ассоциации гипометилирования LINE1 из образцов периферической крови с риском РМП, особенно у женщин [14]. Проведенное в том же году контролируемое исследование с участием больных РМП и здорового контроля показало достоверную ассоциацию гипометилирования LINE1 в лейкоцитах крови с риском развития РМП [15]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях разных стран [16, 17], что свидетельствует о достоверной закономерности влияния гипометилирования LINE1

на развитие РМП. Кроме того, в экспериментах на линиях клеток РМП нокдаун LINE1 снижал пролиферацию клеток [18].

С помощью специфичных для транскриптов LINE1 антител с секвенированием 3-го поколения была доказана повышенная экспрессия 90 отдельных LINE в линии клеток уротелиальной карциномы [11]. Одним из факторов гипометилирования LINE1 является оксидативный стресс, который оказывает свое воздействие как в нормальной ткани мочевого пузыря, так и при РМП [19]. Помимо LINE1, в тканях опухоли и полученных из них клеточных линиях у пациентов с РМП были определены также гипометилирование HERV-K и повышенная экспрессия AluYb8 [20]. С помощью подхода ARTEMIS (Analysis of RepeaT Elements in dilSease) к поиску повторяющихся элементов в геномах опухолей и плазме крови различных злокачественных новообразований у 1975 больных было выявлено изменение 1280 повторяющихся элементов, таких как LINE, SINE, LTR, ДНК-транспозоны и сателлиты. При этом в 51 % образцов РМП определены инсерции ДНК-транспозонов, в 63 % – LINE, 66 % – LTR, 74 % – SINE, вновь возникшие инсерции определены в областях драйверных генов канцерогенеза [9]. Таким образом, гипометилирование МГЭ при РМП ведет к их активации с последующими транспозициями в специфические локусы генома, где расположены гены, белковые продукты которых вовлечены в канцерогенез (рис. 1).

Механизмы влияния ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря

Ретроэлементы распределены в межгенных, интронных и регуляторных областях белоккодирующих генов [10], оказывая воздействие на экспрессию различных генов, в том числе вовлеченных в канцерогенез мочеполовой системы [21, 22]. LTR в составе HERV вносят значительный вклад в транскриптом человека, влияя на экспрессию соседних генов путем предоставления регуляторных последовательностей (цис-эффект), а также за счет влияния некодирующих РНК (нкРНК) (таких как антисмысловые транскрипты) [12]. Анализ научной литературы показал, что активация ретроэлементов, помимо стимуляции геномной нестабильности [11], оказывает воздействие на канцерогенез также по механизму ингибирования генов – супрессоров опухолей. Действительно, гипометилирование LINE1 при РМП сопровождается гиперметилированием генов *APC, SFRP1, RASSF1A, DAPK1, RARB2, CDKN2A,* соответственно, с ингибированием их экспрессии [13]. Это согласуется с данными систематического анализа научной литературы о роли мутаций и в других генах – супрессорах, таких как *TP53, RB1, CDKN2A, ERCC2,* в развитии РМП [3]. Активированные под влиянием LINE неавтономные ретроэлементы Alu могут перемещаться в «горячие точки» мутагенеза таких генов. Кроме того, Alu, расположенные в генах – супрессорах опухолей *MSH2, NF1, STK11, TSC2* и *VHL,* способствуют рекомбинациям, ведущим к геномной нестабильности [21].

Рис. 1. *Схема влияния мобильных генетических элементов на развитие рака мочевого пузыря*
Fig. 1. *Role of transposable elements in bladder cancer development*

У пациентов с РМП часто обнаруживают повышенный окислительный стресс и изменения метилирования ДНК. Экспериментальные данные на клетках РМП показали снижение метилирования LINE1 с повышением метилирования гена – супрессора опухоли *RUNX3* под влиянием активных форм кислорода [23]. Ретроэлементы могут быть источниками эктопических промоторов, играющих роль в управлении экспрессией онкогенов при злокачественных новообразованиях. Данный механизм был назван онкоэкзаптацией. При РМП события онкоэкзаптации определяются в 77 % случаев. Проведенное в 2023 г. исследование позволило выявить 44 событий онкоэкзаптации в 44 линиях клеток РМП, большинство из которых были обусловлены транспозициями LINE1PA2. Роль LINE1 определена также в большинстве образцов РМП [22]. Этим можно объяснить выявляемую активацию протоонкогенов *FGFR3, TERT, KDM6A, ELF3* [3].

Помимо изменений метилирования, на активность и особенности взаимодействий с другими генами в развитии РМП влияют также мутации в генах ретроэлементов. Это явление наиболее выраженно проявляется в отношении взаимодействий с генами, произошедшими в эволюции от МГЭ. Так, было выявлено, что мутации в области 3'-LTR элементов HERV-W, расположенных на хромосоме 7, усиливают экспрессию синцитина 1 в тканях РМП посредством взаимодействия с ядерным транскрипционным фактором, который кодируется протоонкогеном *MYB*. Данный белок связывается с мутированной областью 3'-LTR, усиливая экспрессию синцитина 1, который стимулирует пролиферацию клеток и индуцирует канцерогенез РМП [24]. Сравнительный анализ профилей транскрипции HERV в образцах РМП с помощью ретровирус-специфического микрочипа позволил определить роль HERV-Ec1 в активации экспрессии гена *PLA2G4A* (кодирует цитозольную фосфолипазу А2, вовлеченную в канцерогенез РМП) [12]. В связи с накоплением большого количества данных об изменениях экспрессии ретроэлементов при злокачественных новообразованиях была создана база данных CancerHERVdb. Согласно этой базе данных, от 72,7 до 100 % тканей РМП позитивны на экспрессию HERV-W *env*, HERV-W *pol*, HERV-T *pol*, HERV-*Rb pol*, HERV-K *pol*, HERV-E *gag*, HERV-E *pol* [25]. Таким образом, в канцерогенез РМП вовлечены различные ретроэлементы (рис. 2).

Взаимосвязь некодирующих РНК с ретроэлементами в развитии рака мочевого пузыря

Необходимо учесть, что помимо 19 969 белоккодирующих генов, в геноме человека содержится также 20 424 гена длинных некодирующих РНК (днРНК), ответственных за образование 59 719 транскриптов. Аннотировано также 7565 генов малых нкРНК. Соответственно, транскриптом нкРНК составляет более существенную долю по сравнению с белоккодирующими генами [10]. В патогенезе РМП важную роль играют микроРНК, функционируя в качестве онкогенных молекул или супрессоров опухолей, в зависимости от значения белковых продуктов генов-мишеней, с мРНК которых они связываются [21]. В данных механизмах регуляции могут быть задействованы МГЭ, поскольку они служат эволюционными источниками микроРНК, соответственно, они содержат комплементарные последовательности и характеризуются взаиморегуляцией [21]. Кроме того, микроРНК могут непосредственно созревать из транскриптов МГЭ [26]. Исследование роли микроРНК в развитии РМП могут

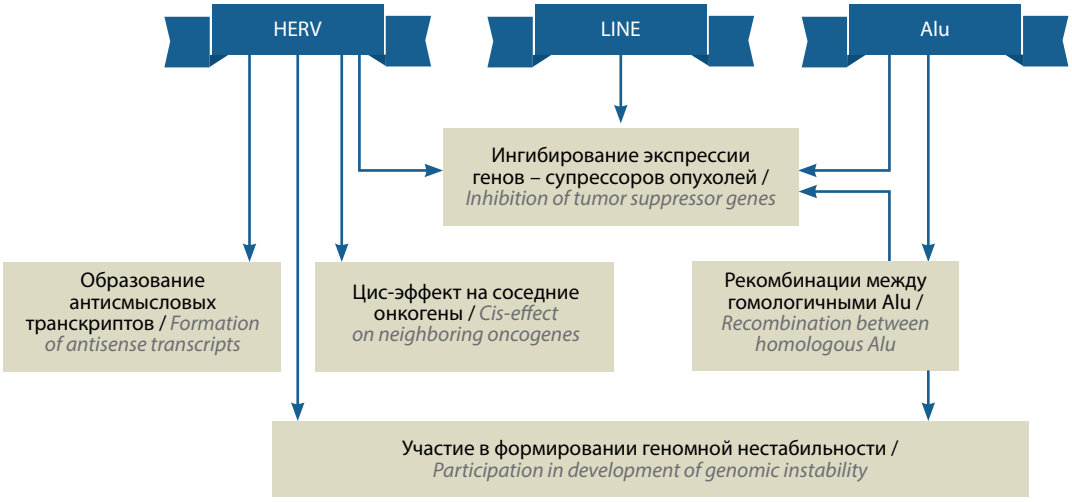


Рис. 2. *Механизмы влияния различных ретроэлементов на канцерогенез рака мочевого пузыря. HERV – эндогенный ретровирус человека; LINE – длинные диспергированные ядерные элементы*
Fig. 2. *Mechanisms of retroelement involvement in bladder cancer carcinogenesis. HERV – human endogenic retrovirus; LINE – long interspersed nuclear elements*

проводить с помощью анализа экзосом, полученных из мочи. Проведенный метаанализ показал, что микроРНК в экзосомах мочи имеют самую высокую комплексную специфичность (miR-19b1-5p, miR-21-5p, miR-26a, miR-93-5p, miR-96-5p, miR-136-3p, miR-139-5p, miR-146a-5p, miR-183-5p, miR-191, miR-516a-5p, miR-663b, miR-940, miR-4454), тогда как среди всех групп, классифицированных по биомаркерам, самую высокую комплексную чувствительность проявили днРНК [27].

Согласно недавней публикации базы данных MDTE (miRNA-derived from transposable elements), у человека было обнаружено 474 микроРНК, полностью или частично перекрывающихся с последовательностями МГЭ. После исключения многокопийных микроРНК было выявлено 405 уникальных зрелых микроРНК, среди которых 352 полностью перекрывались с МГЭ, что составило 15 % от общего количества проанализированных молекул (2652 микроРНК). Наиболее богатыми источниками таких микроРНК оказались ДНК-транспозоны (144 микроРНК), несмотря на их незначительную долю в геноме человека. От LINE произошли 116 микроРНК, от SINE – 90, от LTR-содержащих ретроэлементов – 50 [26]. В связи с этим было бы интересно рассмотреть роль микроРНК, произошедших от МГЭ, в развитии РМП. Выявлено, что при неинвазивном РМП произошедшая от HERV-H miR-4454 ингибирует экспрессию генов – супрессоров опухолей *SASH1* (SAM and SH3 domain containing 1) и *DNAJB4* (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B4). Результатом является стимуляция развития РМП. Белковый продукт гена *SASH1* подавляет пролиферацию и инвазию клеток рака легкого человека, миграцию и инвазию клеток рака желудка человека. Кроме того, белок SASH1 подавляет эпителиально-мезенхимальный переход, опосредованный трансформирующим фактором роста β1 (TGF-β1). DNAJB4 из семейства белков теплового шока подавляет инвазию, миграцию и пролиферацию раковых клеток, оказывая таким образом противоопухолевое воздействие [28].

Анализ научной литературы об участии специфических микроРНК в развитии РМП с учетом данных MDTE позволил выявить 32 таких микроРНК, произошедших от МГЭ. Из них 15 микроРНК проявляют онкогенные свойства (табл. 1), и их экспрессия стимулирует канцерогенез РМП. Из них 11 микроРНК произошли от ретроэлементов. Семнадцать микроРНК (табл. 2) характеризуются как супрессоры опухолей, подавляя рост, развитие и метастазирование РМП. Из них 16 микроРНК произошли от ретроэлементов, что свидетельствует о большей роли этих МГЭ в канцерогенезе РМП и согласуется с данными научной литературы [22–25]. Возникновение этих микроРНК от МГЭ предполагает их взаимосвязь с функционированием МГЭ в патогенезе РМП, что объясняет вышеописанные феномены обнаружения активации LINE [11, 13–17] и HERV [9, 20] в данных процессах. В частности, комплементарность последовательностей МГЭ и микроРНК предполагает функционирование транскриптов МГЭ в качестве «губок», снижающих эффективность таких молекул. При этом необходимо учесть ключевую роль МГЭ в качестве источников возникновения днРНК в эволюции [26] (рис. 3).

Описана также взаимосвязь произошедших от МГЭ микроРНК с другими нкРНК в патогенезе РМП. Так, онкогенная miR-626 связывается с онкосупрессорной кольцевой РНК circACVR2A при РМП. В результате повышается экспрессия гена *EYA4* (кодирует транскрипционный активатор) [29]. CircEHBP1, экспрессия которой повышена при РМП, взаимодействует с miR-130a-3p, активируя за счет этого синтез рецептора трансформирующего фактора роста (TGFBR1) [30]. ДнРНК LUCAT1 взаимодействует с miR-181c-5p в патогенезе РМП [31]. В тканях РМП circZFR связывается с miR-545, повышая за счет этого экспрессию *WNT5A* и стимулируя канцерогенез [32]. В тканях РМП значительно повышены уровни circRAPGEF5, которая служит «губкой» для miR-582-3p, ингибирующей *KIF3A* [33]. MiR-1304 проявляет свойства супрессора опухолей и является мишенью circ_0067934, усиливающей пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток РМП [34].

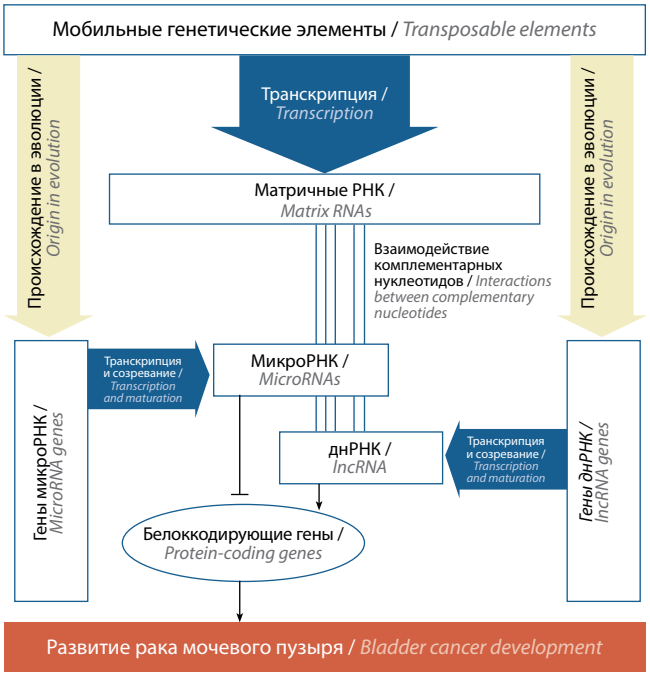


Рис. 3. *Механизмы взаимосвязи мобильных генетических элементов с микроРНК и длинными некодирующими РНК (днРНК) в канцерогенезе рака мочевого пузыря*
Fig. 3. *Mechanisms of interplay between transposable elements and microRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs) in bladder cancer carcinogenesis*

Таблица 1. *Онкогенные микроРНК, произошедшие от мобильных генетических элементов, участвующие в развитии РМП*
Table 1. *Oncogenic microRNAs evolved from transposable elements and involved in BC development*

Источник микроРНК MicroRNA source	**МикроРНК с повышенной экспрессией при РМП** MicroRNAs with elevated expression in BC	**Где определены изменения уровней микроРНК/гены-мишени** Where changes of microRNAs were observed/target genes	**Источник** Source
LINE2	miR-28-3p	В плазме крови/*FRMD7, VIM, RSBN1L, SLC26A3, C5, MBL2* In plasma/*FRMD7, VIM, RSBN1L, SLC26A3, C5, MBL2*	[35]
SINE-MIR	miR-378e	В циркулирующих экзосомах плазмы/*KLK4, NR2C2, NKX3-1* In circulating exosomes in plasma/*KLK4, NR2C2, NKX3-1*	[36]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-548ai	В циркулирующих экзосомах плазмы, в моче/*ZDHHC21, ANKRD17, DICER1, RGL1, UBE2E3, MOB1B* In circulating exosomes in plasma, in urine/*ZDHHC21, ANKRD17, DICER1, RGL1, UBE2E3, MOB1B*	[36]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-548n	В моче/*WAPL, MGAT4A, FAM135A, CPEB4, MAST3, SMG1, SERTAD2* In urine/*WAPL, MGAT4A, FAM135A, CPEB4, MAST3, SMG1, SERTAD2*	[36]
LINE2	miR-616-5p	В ткани опухоли/*NR2C2* In tumor tissue/*NR2C2*	[37]
SINE-Alu	miR-619	В ткани РМП, клеточной линии РМП/*PolH* In BC tissue, BC cell line/*PolH*	[38]
LINE1	miR-626	В ткани РМП/*EYA4* In BC tissue/*EYA4*	[29]
LINE2	miR-708	В ткани опухоли/*CASP2* In BC tissue/*CASP2*	[39]
SINE-MIR	miR-891a	В ткани опухоли/*FNDC3A, SH3GLB1, APPBP2, IRX2, NRBF2, PDXDC1* In BC tissue/*FNDC3A, SH3GLB1, APPBP2, IRX2, NRBF2, PDXDC1*	[40]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-1255b-5p	В моче больных инвазивным РМП/*GSG1L, IREB2, C1orf185, FAM169B, DTX4, SUPT7L, ZNF420, STMN3* In urine of patients with invasive BC/*GSG1L, IREB2, C1orf185, FAM169B, DTX4, SUPT7L, ZNF420, STMN3*	[41]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-1290	В циркулирующих экзосомах плазмы/*SGO1, RTKN2, HTRA3, OSBPL6, EHHADH, PALM2-AKAP2, ACER3* In circulating exosomes in plasma/*SGO1, RTKN2, HTRA3, OSBPL6, EHHADH, PALM2-AKAP2, ACER3*	[36]
SINE-Alu	miR-1972	В моче/*FLT1, FAM83C, ZNF28, TCERG1L, FNIP1, RIF1, TRAF5, GSG1L* In urine/*FLT1, FAM83C, ZNF28, TCERG1L, FNIP1, RIF1, TRAF5, GSG1L*	[36]
LTR-ERVL	miR-4286	В ткани опухоли/*ZBTB7B, MAN2A2, SEMA4E, C3prf62, ITPRID1, BEND3* In tumor tissue/*ZBTB7B, MAN2A2, SEMA4E, C3prf62, ITPRID1, BEND3*	[36]
LTR-ERV1	miR-4454	В ткани опухоли, в моче/*BAG5, WDR72, NUDT21, LRRC38, CD99* In tumor tissue, in urine/*BAG5, WDR72, NUDT21, LRRC38, CD99*	[28]
LINE1	miR-4455	В циркулирующих экзосомах плазмы, в моче/*FOXI2, RSPO4, ATP11A, PODN* In circulating exosomes in plasma, in urine/*FOXI2, RSPO4, ATP11A, PODN*	[36]

Примечание. *Здесь и в табл. 2: РМП — рак мочевого пузыря.*
Note. *Here and in table 2: BC — bladder cancer.*

Таблица 2. *Онкосупрессорные микроРНК, произошедшие от мобильных генетических элементов, участвующие в развитии рака мочевого пузыря*

Table 2. *Tumor suppressor microRNAs evolved from transposable elements and involved in bladder cancer development*

Источник микроРНК MicroRNA source	**МикроРНК с пониженной экспрессией при РМП** MicroRNA with decreased expression in BC	**Где определены изменения уровней микроРНК/гены-мишени** Where changes of microRNAs were observed/target genes	**Источник** Source
LINE-RTE	miR-130a-3p	В ткани опухоли/*TGFBR1* In tumor tissue/*TGFBR1*	[30]
LINE-RTE	miR-181c-5p	В ткани опухоли/*CREBRF, C2CD5, ZNF594, ZNF268, ZNF439, DDX3X* In tumor tissue/*CREBRF, C2CD5, ZNF594, ZNF268, ZNF439, DDX3X*	[31]
LINE2	miR-325	В ткани опухоли, в линии клеток РМП/*MT3* In tumor tissue, BC cell line/*MT3*	[42, 43]
LINE2	miR-374a	В ткани опухоли/*CADM2, N4BP2, PRDM11, PARP8, UBE3A, TACC1* In tumor tissue/*CADM2, N4BP2, PRDM11, PARP8, UBE3A, TACC1*	[44]
LINE2	miR-493	В ткани опухоли/*FZD4, RhoC* In tumor tissue/*FZD4, RhoC*	[45]
LINE2	miR-545	В ткани опухоли/*WNT5A* In tumor tissue/*WNT5A*	[32]
LINE1	miR-576	В клетках РМП, в ткани опухоли/*CCND1* In BC cells, tumor tissue/*CCND1*	[46]
LINE-CR1	miR-582-3p	В ткани опухоли/*KIF3A* In tumor tissue /*KIF3A*	[33]
LINE-CR1	miR-582-5p	В ткани опухоли/*TTK* In tumor tissue/*TTK*	[47, 48]
LINE1	miR-625-5p	В ткани РМП/*RBM24* In tumor tissue/*RBM24*	[49]
ДНК-транспозон hAT-Tip100 hAT-Tip100 DNA transposon	miR-659-3p	В клетках РМП/*RON* In BC cells/*RON*	[50]
ERVL	miR-1246	В клеточной линии РМП/*TP53* In BC line/*TP53*	[50]
SINE-Alu	miR-1304	В ткани РМП/*FBX045, CAPRIN2, NPHP3, TET3, OCSTAMP, MYC* In BC tissue/*FBX045, CAPRIN2, NPHP3, TET3, OCSTAMP, MYC*	[34]
LINE-RTE	miR-2355-5p	В ткани опухоли/*PPIP5K1, RAB1B, CHD8, PABPN1, CACNA1E, NR4A3* In tumor tissue/*PPIP5K1, RAB1B, CHD8, PABPN1, CACNA1E, NR4A3*	[52]
ERVL	miR-2909	В плазме крови/*ARCN1, FOXP2, EGLN1, TMEM116, KDM5A, VPS13C, SCGB3A2* In plasma/*ARCN1, FOXP2, EGLN1, TMEM116, KDM5A, VPS13C, SCGB3A2*	[53]
LINE1	miR-4786	В ткани опухоли/*PRPF4B, PPP1R10, C16orf72, TTPAL, KDM5A, STK26* In tumor tissue/*PRPF4B, PPP1R10, C16orf72, TTPAL, KDM5A, STK26*	[54]
LINE1	miR-5586	В клетках РМП/*RORA, ADRA1A, MED21, PEG10, SULT1C4, ARHGEF5, HOXB9* In BC cells/*RORA, ADRA1A, MED21, PEG10, SULT1C4, ARHGEF5, HOXB9*	[55]

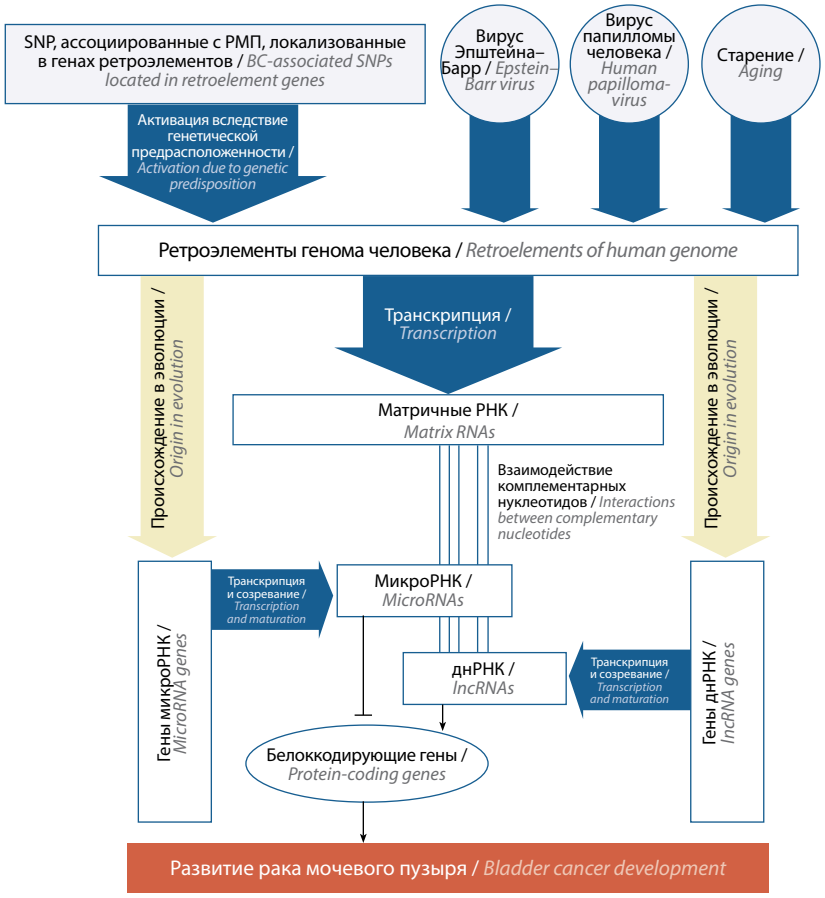


Рис. 4. *Схема взаимосвязи старения, наследственной предрасположенности и вирусных инфекций с ретроэлементами в развитии рака мочевого пузыря (РМП). SNP – однонуклеотидный полиморфизм; днРНК – длинные некодирующие РНК*
Fig. 4. *Interplay between aging, hereditary predisposition, viral infections and retroelements in development of bladder cancer (BC). SNP – single-nucleotide polymorphism, lncRNA – long non-coding RNA*

Приблизительно 82,5 % молекул из общего числа 53 029 транскриптов днРНК человека содержат в своем составе последовательности МГЭ. Обнаружено 140 447 различных МГЭ, перекрывающихся с экзонами днРНК (31 % – LTR-содержащие ретроэлементы, 30 % – SINE, 28 % – LINE, 11 % – ДНК-транспозоны) [26]. Согласно проведенному метаанализу, в экзосомах мочи биомаркерами РМП являются днРНК ANRIL, PCAT-1, MKLN1-AS/S1, MKLN1-AS/S2, TALAM1/S1, TALAM1/S2, TTN-AS1/S1, TTN-AS1/S2, UCA1/S, UCA1/S2, TERC, MIR205HG, GAS5, SNHG16, RMRP, UCA1, MALAT1, TUG-1, UCA1-201/S1, UCA1-203/S1, LINC00355, RMRP, PCAT-1/S2, SPRY4-IT1/S2 [27]. Проведенные метаанализы показали высокую диагностическую значимость в качестве потенциальных биомаркеров РМП днРНК UCA1 [56], MALAT1 [57]. Из представленных в табл. 2 микроРНК, произошедших от МГЭ и обладающих онкосупрессорными свойствами, в патогенезе РМП характеризуются взаимодействием с днРНК miR-181c-5p (регулируется онкогенной днРНК LUCAT1) [31], miR-374a (регулируется онкогенной днРНК KCNMB2-AS1 [58]), miR-493 (регулируется онкогенной днРНК SNHG1) [59], miR-582-5p (регулируется онкогенными днРНК TUG1 [47], UCA1 [48]), miR-625-5p (регулируется онкогенной LINC00958) [60], miR-2355-5p (регулируется онкогенной днРНК DDX11-AS1 [52]).

Мобильные генетические элементы распределены в межгенных, интронных и регуляторных областях белоккодирующих генов [10], где располагается большинство ассоциированных с РМП полиморфизмов (SNP (single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм)) [61, 62], что характерно для многофакторных болезней [63], к которым относится РМП. Поэтому можно предположить, что ассоциированные с РМП полиморфизмы оказывают свое воздействие на развитие РМП за счет изменения функционирования и активации МГЭ (главным образом ретроэлементов). Кроме того, в межгенных и интронных областях располагаются произошедшие от МГЭ гены нкРНК, изменение функционирования которых также отражается на влиянии МГЭ на развитие РМП. Дополнительными факторами могут стать ассоцииро-

ванные с РМП вирусы Эпштейна–Барр [64] и папилломавирусы [65], а также старение [66], при котором происходит активация ретроэлементов (рис. 4) [67].

Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует о ключевой роли МГЭ в развитии РМП. Данный эффект обусловлен стимулированием геномной нестабильности активированными ретроэлементами, которые перемещаются в новые локусы генома. Кроме того, описано влияние гипометилированных LINE на инактивацию генов – супрессоров опухолей и активацию онкогенов. Дополнительным механизмом воздействия ретроэлементов на канцерогенез РМП являются образование из транскриптов МГЭ специфических онкогенных микроРНК, а также функционирование продуктов экспрессии ретроэлементов в качестве «губок» для микроРНК, обладающих свойствами генов-супрессоров. Нами было выявлено 32 специфических микроРНК, произошедших от МГЭ и вовлеченных в канцерогенез РМП. Из них 15 микроРНК являются онкогенными и характеризуются повышенной экспрессией при РМП (5 произошли от LINE, 4 – от SINE, 4 – от ДНК-транспозонов, 2 – от LTR-содержащих ретроэлементов). Среди 17 произошедших от МГЭ микроРНК 13 возникли в эволюции от LINE, что согласуется с описанной ведущей ролью данных ретроэлементов в патогенезе РМП. Предполагается возможность использования описанных микроРНК в качестве инструментов и объектов для таргетной терапии РМП для подавления активности вовлеченных в развитие данной опухоли ретроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. J Glob Health 2023;13:04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
2. Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Новикова И.В. Факторы прогноза выживаемости у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2013;9(1):34–2. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-1-34-42
Alekseev B.Ya., Andreeva Yu.Yu., Novikova I.V. Prognostic factors of survival in non-muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;9(1):34–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-1-34-42
3. Tran L., Xiao J.F., Agarwal N. et al. Advances in bladder cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer 2021;21(2):104–21. DOI: 10.1038/s41568-020-00313-1
4. Kardoust Parizi M., Margulis V., Compe Rat E., Shariat S.F. The value and limitations of urothelial bladder carcinoma molecular classifications to predict oncological outcomes and cancer treatment response: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2021;39(1):15–33. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.08.023
5. Su X., Dong C., Liao W., Liu W. Oncological effectiveness of bladder-preserving trimodal therapy versus radical cystectomy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a system review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2023;21(1):271. DOI: 10.1186/s12957-023-03161-z.
6. Francolini G., Ghoshal A., Caini S. et al. Quality of life after definitive treatment for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2024;190:110038. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.110038
7. Wang S., Yuan X., Shen Z. et al. Therapeutic responses to chemotherapy or immunotherapy by molecular subtype in bladder cancer patients: A meta-analysis and systematic review. Investig Clin Urol 2023;64(3):229–41. DOI: 10.4111/icu.20230015
8. Jang H.J., Hostetter G., Macfarlane A.W. et al. a Phase II trial of guadecitabine plus atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma progressing after initial immune checkpoint inhibitor therapy. Clin Cancer Res 2023;29(11):2052–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3642
9. Annapragada A.V., Niknafs N., White J.R. et al. Genome-wide repeat landscapes in cancer and cell-free DNA. Sci Transl Med 2024;16(738):eadj9283. DOI: 10.1126/scitranslmed.adj9283
10. Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome. Science 2022;376(6588):44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
11. Whongsiri P., Goering W., Lautwein T. et al. Many different LINE-1 retroelements are activated in bladder cancer. Int J Mol Sci 2020;21(24):9433. DOI: 10.3390/ijms21249433
12. Gosenca D., Gabriel U., Steidler A. et al. HERV-E-mediated modulation of PLA2G4A transcription in urothelial carcinoma. PLoS One 2012;7(11):e49341. DOI: 10.1371/journal.pone.0049341
13. Neuhausen A., Florl A.R., Grimm M.O., Schulz W.A. DNA methylation alterations in urothelial carcinoma. Cancer Biol Ther 2006;5(8):993–1001. DOI: 10.4161/cbt.5.8.2885
14. Wilhelm C.S., Kelsey K.T., Butler R. et al. Implications of LINE1 methylation for bladder cancer risk in women. Clin Cancer Res 2010;16(5):1682–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2983
15. Cash H.L., Tao L., Yuan J.M. et al. LINE-1 hypomethylation is associated with bladder cancer risk among nonsmoking Chinese. Int J Cancer 2012;130(5):1151–9. DOI: 10.1002/ijc.26098
16. Andreotti G., Karami S., Pfeiffer R.M. et al. LINE1 methylation levels associated with increased bladder cancer risk in pre-diagnostic blood DNA among US (PLCO) and European (ATBC) cohort study participants. Epigenetics 2014;9(3):404–15. DOI: 10.4161/epi.27386
17. Salas L.A., Villanueva C.M., Tajuddin S.M. et al. LINE-1 methylation in granulocyte DNA and trihalomethane exposure is associated with bladder cancer risk. Epigenetics 2014;9(11):1532–9. DOI: 10.4161/15592294.2014.983377
18. Jaguva Vasudevan A.A., Kreimer U., Schulz W.A. et al. APOBEC3B activity is prevalent in urothelial carcinoma cells and only slightly affected by LINE-1 expression. Front Microbiol 2018;9:2088. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02088
19. Patchsung M., Boonla C., Amnattrakul P. et al. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation and oxidative stress: correlation and bladder cancer diagnostic potential. PLoS One 2012;7(5):e37009. DOI: 10.1371/journal.pone.0037009
20. Kreimer U., Schulz W.A., Koch A. et al. HERV-K and LINE-1 DNA Methylation and Reexpression in Urothelial Carcinoma. Front Oncol 2013;3:255. DOI: 10.3389/fonc.2013.00255
21. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. Онкоурология 2022;18(1):136–142. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):136–142. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
22. Wang Z., Ying Y., Wang M. et al. Comprehensive identification of onco-exaptation events in bladder cancer cell lines revealed

L1PA2-SYT1 as a prognosis-relevant event. Science 2023;26(12):108482. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108482
23. Wongpaiboonwattana W., Tosukhowong P., Dissayabutra T. et al. Oxidative stress induces hypomethylation of LINE-1 and hypermethylation of the RUNX3 promoter in a bladder cancer cell line. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(6):3773–8. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3773
24. Yu H., Liu T., Zhao Z. et al. Mutations in 3'-long terminal repeat of HERV-W family in chromosome 7 upregulate syncytin-1 expression in urothelial cell carcinoma of the bladder through interacting with c-Myb. Oncogene 2014;33(30):3947–58. DOI: 10.1038/onc.3013.366
25. Stricker E., Peckham-Gregory E.C., Scheurer M.E. CancerHERVdb: Human Endogenous Retrovirus (HERV) expression database for human cancer accelerates studies of the retrovirome and predictions for HERV-based therapies. J Virol 2023;97(6):e0005923. DOI: 10.1128/jvi.00059-23
26. Park E.G., Ha H., Lee D.H. et al. Genomic analyses of non-coding RNAs overlapping transposable elements and its implication to human diseases. Int J Mol Sci 2022;23(16):8950. DOI: 10.3390/ijms23168950
27. Long C., Shi H., Li J. et al. The diagnostic accuracy of urine-derived exosomes for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2024;22(1):285. DOI: 10.1186/s12957-024-03569-1
28. Park E.G., Lee D.H., Kim W.R. et al. Human endogenous retrovirus-H-derived miR-4454 inhibits the expression of *DNAJB4* and *SASH1* in non-muscle-invasive bladder cancer. Genes (Basel) 2023;14(7):1410. DOI: 10.3390/genes14071410
29. Dong W., Bi J., Liu H. et al. Circular RNA ACVR2A suppresses bladder cancer cells proliferation and metastasis through miR-626/EYA4 axis. Mol Cancer 2019;18(1):95. DOI: 10.1186/s12943-019-1025-z.
30. Zhu J., Luo Y., Zhao Y. et al. circEHBP1 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of bladder cancer via miR-130a-3p/TGFβR1/VEGF-D signaling. Mol Ther 2021;29(5):1838–52. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.031
31. Chen Y., Zhang W., Shen L. et al. Downregulation of long noncoding RNA LUCAT1 suppresses the migration and invasion of bladder cancer by targeting miR-181c-5p. Biomed Res Int 2020;2020:4817608. DOI: 10.1155/2020/4817608
32. Luo L., Miao P., Ming Y. et al. Circ-ZFR promotes progression of bladder cancer by upregulating WNT5A Via sponging miR-545 and miR-1270. Front Oncol 2021;10:596623. DOI: 10.3389/fonc.2020.596623
33. Wang C., Yang X. CircRAPGEF5 sponges miR-582-3p and targets KIF3A to regulate bladder cancer cell proliferation, migration and invasion. Int Immunopharmacol 2024;131:111613. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111613
34. Liu Q., Zhou Q., Zhong P. Circ_0067934 increases bladder cancer cell proliferation, migration and invasion through suppressing miR-1304 expression and increasing Myc expression levels. Exp Ther Med 2020;19(6):3751–9. DOI: 10.3892/etm.2020.8648
35. Kaba M., Pirinççi N., Demir M. et al. The relationship between microRNAs and bladder cancer: are microRNAs useful to predict bladder cancer in suspicious patients? Int Urol Nephrol 2023;55(10):2483–91. DOI: 10.1007/s11255-023-03666-2
36. Armstrong D.A., Green B.B., Seigne J.D. et al. MicroRNA molecular profiling from matched tumor and bio-fluids in bladder cancer. Mol Cancer 2015;14:194. DOI: 10.1186/s12943-015-0466-2
37. Ren W., Hu J., Li H. et al. miR-616-5p promotes invasion and migration of bladder cancer *via* downregulating NR2C2 expression. Front Oncol 2021;11:762946. DOI: 10.3389/fonc.2021.762946
38. Zhang J., Sun W., Ren C. et al. A PolH transcript with a short 3'UTR enhances PolH expression and mediates cisplatin resistance. Cancer Res 2019;79(14):3714–24. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3928
39. Song T., Zhang X., Zhang L. et al. miR-708 promotes the development of bladder carcinoma via direct repression of Caspase-2. J Cancer Res Clin Oncol 2013;139(7):1189–98. DOI: 10.1007/s00432-013-1392-6
40. Liu C.P., Zhang J.H., Zheng S.C. et al. A novel clinical multidimensional transcriptome signature predicts prognosis in bladder cancer. Oncol Rep 2018;40(5):2826–35. DOI: 10.3892/or.2018.6677
41. Tölle A., Jung M., Rabenhorst S. et al. Identification of microRNAs in blood and urine as tumour markers for the detection of urinary bladder cancer. Oncol Rep 2013;30(4):1949–56. DOI: 10.3892/or.2013.2621
42. Lin T., Zhou S., Gao H. et al. MicroRNA-325 is a potential biomarker and tumor regulator in human bladder cancer. Technol Cancer Res Treat 2018;17:1533033818790536. DOI: 10.1177/1533033818790536
43. Sun S., Liu F., Xian S., Cai D. miR-325-3p overexpression inhibits proliferation and metastasis of bladder cancer cells by regulating MT3. Med Sci Monit 2020;26:e920331. DOI: 10.12659/MSM.920331
44. Chen X., Jia C., Jia C. et al. MicroRNA-374a inhibits aggressive tumor biological behavior in bladder carcinoma by suppressing Wnt/β-catenin signaling. Cell Physiol Biochem 2018;48(2):815–26. DOI: 10.1159/000491911
45. Ueno K., Hirata H., Majid S. et al. Tumor suppressor microRNA-493 decreases cell motility and migration ability in human bladder cancer cells by downregulating RhoC and FZD4. Mol Cancer Ther 2012;11(1):244–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0592
46. Liang Z., Li S., Xu X. et al. MicroRNA-576-3p inhibits proliferation in bladder cancer cells by targeting cyclin D1. Mol Cells 2015;38(2):130–7. DOI: 10.14348/molcells.2015.2146
47. Lu P., Jiang Y., Xia Z. Long noncoding RNA TUG1 decreases bladder cancer chemo-sensitivity toward doxorubicin through elevating KPNA2 expression and activating the PI3K/AKT pathway via adsorbing miR-582-5p. Anticancer Drugs 2023;34(1):144–54. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001393
48. Wu J., Li W., Ning J. et al. Long noncoding RNA UCA1 targets miR-582-5p and contributes to the progression and drug resistance of bladder cancer cells through ATG7-mediated autophagy inhibition. Oncol Targets Ther 2024;17:603–4. DOI: 10.2147/OTT.S488460
49. Yin Y.W., Liu K.L., Lu B.S. et al. RBM24 exacerbates bladder cancer progression by forming a Runx1t1/TCF4/miR-625-5p feedback loop. Exp Mol Med 2021;53(5):933–46. DOI: 10.1038/s12276-021-00623-w
50. Wang K.J., Ye S.Z., Jia X.L. et al. RON receptor tyrosine kinase as a critical determinant in promoting tumorigenic behaviors of bladder cancer cells through regulating MMP12 and HIF-2α pathways. Cell Death Dis 2024;15(11):844. DOI: 10.1038/s41419-024-07245-w
51. Xu R., Li H., Wu S. et al. MicroRNA-1246 regulates the radio-sensitizing effect of curcumin in bladder cancer cells via activating P53. Int Urol Nephrol 2019;51(10):1771–9. DOI: 10.1007/s11255-019-02210-5
52. Chen D., Chen J., Gao J. et al. LncRNA *DDX11-AS1* promotes bladder cancer occurrence via protecting *LAMB3* from downregulation by sponging *miR-2355-5p*. Cancer Biother Radiopharm 2020;35(5):319–28. DOI: 10.1089/cbr.2019.3021
53. Muzaail H.H., El-Assmy A., Harraz A.M. et al. Prediction of recurrence of non-muscle invasive bladder cancer: The role of androgen receptor and miRNA-2909. Urol Oncol 2022;40(5):197.e25–35. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.03.004
54. Li X., Liang Z., Pan J. et al. Identification of BACH1-IT2-miR-4786-Siglec-15 immune suppressive axis in bladder cancer. BMC Cancer 2024;24(1):328. DOI: 10.1186/s12885-024-12061-8
55. Stempor P.A., Avni D., Leibowitz R. et al. Comprehensive analysis of correlations in the expression of miRNA genes and immune checkpoint genes in bladder cancer cells. Int J Mol Sci 2021;22(5):2553. DOI: 10.3390/ijms22052553

56. He S., Xu J., Chen M. et al. A meta-analysis of UCA1 accuracy in the detection of bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2024;24(6):447–55. DOI: 10.1080/14737140.2024.2342528
57. Su Y., Chen H., Yao L. et al. The relationship between the expression of lncRNA MALAT1 and clinical features and prognosis in bladder cancer: a meta-analysis. Cell Mol Biol 2023;69(14):166–71. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.14.27
58. Zhu J., Huang Y., Zhang Y. et al. KCNMB2-AS1 promotes bladder cancer progression through sponging miR-374a-3p to upregulate S100A10. Front Genet 2021;12:655569. DOI: 10.3389/fgene.2021.655569
59. Guo C., Li X., Xie J. et al. Long noncoding RNA SNHG1 activates autophagy and promotes cell invasion in bladder cancer. Front Oncol 2023;13:1228367. DOI: 10.3389/fonc.2021.660551
60. Xiao Y., Wang T., Cheng X. et al. LINC00958 Inhibits autophagy of bladder cancer cells via sponge adsorption of miR-625-5p to promote tumor angiogenesis and oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2022;2022:2435114. DOI: 10.1155/2022/2435114. Retraction in: Oxid Med Cell Longev 2023;2023:9812826. DOI: 10.1155/2023/9812826
61. Galesloot T.E., Grotenhuis A.J., Kolev D. et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel genes associated with recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Oncol 2022;5(1):70–83. DOI: 10.1016/j.euo.2021.07.001
62. Koutros S., Kiemeney L.A., Pal Choudhury P. et al. Genome-wide association study of bladder cancer reveals new biological and translational insights. Eur Urol 2023;84:127–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.020
63. Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. Sci Rep 2020;10:12055. DOI: 10.1038/s41598-020-68881-8
64. Motlaghzadeh S., Tabatabaei F., Eshragh F. et al. Association of viral infection with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Pathol Res Pract 2024;264:155633. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155633
65. Sun J.X., Xu J.Z., Liu C.Q. et al. The association between human papillomavirus and bladder cancer: evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. J Med Virol 2023;95:e28208. DOI: 10.1002/jmv.28208
66. Wieczorek E., Garstka M.A. Recurrent bladder cancer in aging societies: Importance of major histocompatibility complex class I antigen presentation. Int J Cancer 2021;148(8):1808–20. DOI: 10.1002/ijc.33359
67. Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. Nature 2021;596(7870):43–53. DOI: 10.1038/s41586-021-03542-y

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.

Статья поступила: 09.03.2025. **Принята к публикации:** 03.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 09.03.2025. **Accepted for publication:** 03.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-201-209

CC BY 4.0

Рак предстательной железы с поражением регионарных лимфатических узлов: есть ли универсальное решение?

М.И. Волкова[1, 2], И.С. Аль-Акел[1]

[1]Онкологический центр № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Ибрагим Самерович Аль-Акел *alakelibrahim1@gmail.com*

Популяция пациентов с раком предстательной железы N1M0 разнородна, и их лечение требует применения риск-адаптированного подхода.
При клинически позитивных лимфатических узлах (cN1):
- опция выбора – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с длительной адъювантной андрогендепривационной терапией (АДТ) (36 мес) и абиратерона ацетатом с преднизолоном (24 мес);
- альтернатива – радикальная простатэктомия (при 1–2 увеличенных регионарных лимфатических узлах и грейде ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) 1–3) с возможным последующим назначением АДТ с ДЛТ или без нее в зависимости от наличия факторов риска;
- при малой ожидаемой продолжительности жизни – немедленная АДТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном или отсроченная АДТ (в зависимости от наличия симптомов и сроков ожидаемого дожития).

При гистологически верифицированных метастазах в регионарных лимфатических узлах (pN1):
- опция выбора – немедленная постоянная пожизненная адъювантная АДТ;
- альтернатива при послеоперационном уровне простатического специфического антигена <0,1 нг/мл и <3 позитивных лимфатических узлах – динамическое наблюдение;
- альтернатива при наличии факторов риска (категория pT ≥T3b, сумма баллов по шкале Глисона 9–10, R1) и ≥3 позитивных лимфатических узлах – адъювантная ДЛТ и АДТ.

Для разработки оптимального риск-адаптированного подхода необходимы хорошо спланированные по факторам стратификации и конечным точкам рандомизированные клинические исследования с использованием высокоточных методов диагностики, современных методик ДЛТ и новых противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастаз, регионарный лимфатический узел

Для цитирования: Волкова М.И., Аль-Акел И.С. Рак предстательной железы с поражением регионарных лимфатических узлов: есть ли универсальное решение? Онкоурология 2025;21(3):201–9.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-201-209

Prostate cancer with regional lymph node involvement: Is there a universal solution?

M.I. Volkova[1, 2], I.S. Al-Akel[1]

[1]Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ibragim Samerovich Al-Akel *alakelibrahim1@gmail.com*

Population of the patients with prostate cancer N1M0 is heterogenous, and their treatment requires the use of risk-adapted approach.
In case of clinically positive lymph nodes (cN1):
- choice option: external beam radiation therapy (EBRT) with long-term adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) (36 months) and abiraterone with prednisolone (24 months);

• alternative: radical prostatectomy (in case of 1–2 enlarged regional lymph nodes and ISUP (International Society of Urological Pathology) grade 1–3) with possible subsequent prescription of ADT with or without EBRT depending on the presence of risk factors;
• in case of short life expectancy: immediate ADT in combination with abiraterone acetate and prednisolone or delayed ADT (depending on the presence of symptoms and expected duration of survival).

In cases of histologically verified metastases in the regional lymph nodes (pN1):
• choice option: immediate constant lifetime adjuvant ADT;
• alternative if postoperative prostate-specific antigen level <0.1 ng/mL or <3 positive lymph nodes: dynamic observation;
• alternative in the presence of risk factors (category pT ≥T3b, Gleason score 9–10, R1) and ≥3 positive lymph nodes: adjuvant EBRT and ADT.

Development of the optimal risk-adapted approach requires well-planned randomized clinical trials with adequate stratification and endpoints using high-fidelity diagnostic techniques, modern EBRT methods and new antitumor drugs.

Keywords: prostate cancer, metastasis, regional lymph nodes

For citation: Volkova M.I., Al-Akel I.S. Prostate cancer with regional lymph node involvement: Is there a universal solution? Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):201–9. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-201-209

Рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место по уровню заболеваемости и величине ее прироста среди злокачественных новообразований в мужской популяции. У 13–15 % пациентов с первичным неметастатическим РПЖ клинически или гистологически диагностируется поражение регионарных лимфатических узлов [1], при этом появление новых методов визуализации предполагает постепенный рост доли больных этой категории. Категория N1 является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости. В течение долгих лет метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов расценивали как диссеминацию РПЖ, и пациентов данной категории считали неизлечимыми. Однако постепенно накапливается доказательная база, свидетельствующая о возможности достижения длительного полного контроля над опухолью при поражении тазовых лимфатических узлов. В настоящее время оптимальная тактика лечения больных РПЖ с регионарными метастазами неизвестна. В рекомендациях различных экспертных групп (табл. 1) [2–5] и рутинной

Таблица 1. *Рекомендации по лечению больных РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах*
Table 1. *Guidelines on treatment of patients with PCa and metastases in the regional lymph nodes*

Группа Group	**РПЖ с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах cT1–T4N1M0** PCa with clinically diagnosed metastases in the regional lymph nodes cT1–T4N1M0	**РПЖ с гистологически верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах pT1–T4pN1M0** PCa with histologically verified metastases in the regional lymph nodes pT1–T4pN1M0
Европейская ассоциация урологов (EAU) [2] European Association of Urology (EAU) [2]	Локальное лечение (РПЭ или ДЛТ) + длительная АДТ. ДЛТ на область предстательной железы и таза + длительная АДТ + абиратерона ацетат с преднизолоном 2 года Local treatment (RP or EBRT) + long-term ADT. EBRT on the prostate and pelvis + long-term ADT + abiraterone acetate with prednisolone for 2 years	Адъювантная АДТ. Адъювантная ДЛТ + АДТ. Наблюдение при ≤2 позитивных лимфатических узлах и уровне ПСА <0,1 нг/мл Adjuvant ADT. Adjuvant EBRT + ADT. Observation in cases of ≤2 positive lymph nodes and PSA level <0.1 ng/mL
Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) [3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3]	ДЛТ + АДТ. ДЛТ + АДТ + абиратерона ацетат с преднизолоном. АДТ или выжидательная тактика при ОПЖ <5 лет и отсутствии симптомов EBRT + ADT. EBRT + ADT + abiraterone acetate with prednisolone. ADT or watchful waiting if LE <5 years and no symptoms	Адъювантная АДТ. Адъювантная АДТ + ДЛТ. Наблюдение Adjuvant ADT. Adjuvant ADT + EBRT. Observation

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа Group	РПЖ с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах cT1–T4N1M0 PCa with clinically diagnosed metastases in the regional lymph nodes cT1–T4N1M0	РПЖ с гистологически верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах pT1–T4pN1M0 PCa with histologically verified metastases in the regional lymph nodes pT1–T4pN1M0
Факультет радиационной онкологии, группа по лечению заболеваний мочеполовых органов (FROGG) [4] Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group (FROGG) [4]	ДЛТ на область предстательной железы и таза + длительная АДТ EBRT on the prostate and pelvis + long-term ADT	Наблюдение. Адъювантная АДТ. Адъювантная ДЛТ + АДТ Observation. Adjuvant ADT. Adjuvant ADT + EBRT
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) [5] Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) [5]	ДЛТ + АДТ. ДЛТ + АДТ + абиратерона ацетат с преднизолоном. АДТ при ОПЖ <5 лет. Выжидательная тактика при ОПЖ <5 лет и отсутствии симптомов EBRT + ADT. EBRT + ADT + abiraterone acetate with prednisolone. ADT if LE <5 years. Watchful waiting if LE <5 years and no symptoms	Адъювантная АДТ. Адъювантная АДТ + ДЛТ. Наблюдение с отсроченным лечением в случае повышения уровня ПСА >0,1 нг/мл Adjuvant ADT. Adjuvant ADT + EBRT. Observation with delayed treatment in case of PSA elevation >0.1 ng/mL

Примечание. *РПЖ – рак предстательной железы; РПЭ – радикальная простатэктомия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; АДТ – андрогендепривационная терапия; ПСА – простатический специфический антиген; ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.*
Note. *PCa – prostate cancer; RP – radical prostatectomy; EBRT – external beam radiation therapy; ADT – androgen deprivation therapy; PSA – prostate-specific antigen; LE – life expectancy.*

клинической практике используется широкий спектр опций от отсроченной андрогендепривационной терапии (АДТ) в самостоятельном режиме до мультимодального радикального лечения, и ключевым вопросом является адекватный выбор лечебной тактики у пациентов с регионарными метастазами РПЖ.

Рак предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

При РПЖ к зонам регионарного метастазирования относятся перипростатическая, обтураторная, наружная и внутренняя подвздошная области. Стандартными методами оценки состояния регионарных лимфатических узлов являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография с контрастным усилением. В настоящее время единственным диагностическим критерием метастатического поражения регионарного лимфатического узла является увеличение его короткой оси до 8 мм. Малый пороговый размер, увеличивая специфичность традиционных методов диагностики, ассоциирован с их низкой чувствительностью, не достигающей 50 % [6]. Метаанализ 24 исследований показал, что чувствительность КТ в отношении детекции регионарных метастазов РПЖ составляет 0,42 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,56) при специфичности 0,82 (95 % ДИ 0,80–0,83); чувствительность МРТ – 0,39 (95 % ДИ 0,22–0,56) при специфичности 0,82 (95 % ДИ 0,79–0,83). Значимых различий диагностической эффективности КТ и МРТ не выявлено [7].

Роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), в первичном стадировании неметастатического РПЖ активно изучается. По данным метаанализа 18 исследований, ПЭТ/КТ с ^{18}F-холином и ^{11}C-холином имеет низкую диагностическую эффективность оценки категории cN (чувствительность 0,49; 95 % ДИ 0,39–0,58, специфичность 0,95; 95 % ДИ 0,92–0,97) [8]. Согласно систематическому обзору литературы, применение в качестве трейсера простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), меченного ^{68}Ga и ^{18}F, позволяет существенно увеличить чувствительность (73,7 %) и специфичность (97,5 %) ПЭТ/КТ [9]. Данные о прогностической значимости ПСМА-ПЭТ/КТ позитивных лимфатических узлов у пациентов, получавших различные методы лечения, отсутствуют, поэтому в настоящее время данный метод не рекомендован для первичного стадирования РПЖ. Однако влияние результатов ПСМА-ПЭТ/КТ на принятие клинических решений уже реализуется в реальной практике.

Локальное лечение рака предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

В ряде ретроспективных исследований показано, что у пациентов с РПЖ и клинически позитивными лимфатическими узлами локальное лечение по радикальной программе обеспечивает преимущество общей (ОВ) и специфической (СВ) выживаемости по сравнению с немедленной или отсроченной АДТ [10–17]. Метаанализ 8 ретроспективных исследований подтвердил, что дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или радикальная простатэктомия (РПЭ) ассоциированы с увеличением ОВ по сравнению с отсутствием локального радикального лечения (отношение рисков 1,49; 95 % ДИ 1,06–2,10) [18].

Гормонолучевая терапия у больных раком предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

Гормонолучевая терапия (ГЛТ) является общепринятым стандартом лечения РПЖ с клинически позитивными лимфатическими узлами. В крупнейшем ретроспективном исследовании, включившем индивидуальные данные 3540 больных РПЖ cN+M0 из National Cancer Data Base, ДЛТ в сочетании с АДТ сравнивалась с АДТ, при этом авторы провели попарное сопоставление групп лечения для балансировки характеристик пациентов. Было продемонстрировано, что ДЛТ значимо снижала риск смерти (отношение шансов (ОШ) 0,50; 95 % ДИ 0,37–0,67), увеличивая 5-летнюю ОВ с 53,2 до 71,5 % [15]. В метаанализе 8 ретроспективных исследований ДЛТ по сравнению с отсутствием локального лечения реализовала преимущество ОВ при сроках наблюдения от 4 лет, сохраняла его при наблюдении до 8 лет и теряла при сроках наблюдения 10 лет. Этот факт может свидетельствовать о нецелесообразности использования ГЛТ у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни, не превышающей 4 года, которые не успеют получить пользу от локального лечения. Утрата преимуществ ОВ при долгосрочном наблюдении может быть связана как с негативным влиянием конкурентной и адъювантной АДТ в составе радикальной ГЛТ на риск кардиоваскулярной летальности, так и с недостаточными сроками наблюдения за пациентами, включенными в некоторые исследования, вошедшие в метаанализ [18].

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказано, что длительная (18–36 мес) адъювантная АДТ у радикально облученных больных неметастатическим РПЖ групп высокого и очень высокого риска значимо снижает риск смерти по сравнению с краткосрочной (4–6 мес) [19–23]. Более того, *post-hoc*-анализ небольшого исторического РКИ RTOG 85-31 (n = 189), сравнивавшего ДЛТ и ДЛТ с АДТ, проведение которой допускалось вплоть до прогрессирования, показал, что применение АДТ в течение >5 лет значимо снижает риск смерти (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,81–0,91) и риск смерти от РПЖ (ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,80–0,89) [24].

Согласно результатам субанализа исследования STEMPEDE, интенсификация адъювантной АДТ путем введения в схему лечения абиратерона ацетата и преднизолона на 2 года у облученных по радикальной программе больных неметастатическим РПЖ обеспечивает несомненный клинический выигрыш в виде снижения риска неудачи лечения, метастазов и смерти во всей популяции пациентов, включая подгруппу с категорией N1 (ОШ 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,76) [25].

Радикальная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией у больных раком предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

РКИ, направленных на изучение роли РПЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) в лечении РПЖ cN1, нет. Тем не менее постепенно растет доказательная база возможного положительного влияния хирургического лечения на прогноз больных РПЖ cN1. Потенциальным преимуществом РПЭ с ТЛАЭ является исключение недолечивания больных с ложноположительными результатами КТ/МРТ, частота которых может достигать 20 % [17]. Также нельзя скидывать со счетов возможность излечения пациентов с небольшим объемом поражения при выполнении расширенной ТЛАЭ [26]. Косвенным подтверждением этой гипотезы служат положительная прогностическая значимость количества удаленных лимфатических узлов [27] и отсутствие рецидивов при длительном наблюдении у трети пациентов с категорией pN1, не получавших адъювантного лечения [28]. Еще одним доводом в пользу хирургического лечения являются данные о благоприятном влиянии циторедуктивной простатэктомии на прогноз отобранных больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ с малой метастатической нагрузкой [29]. Кроме того, РПЭ с ТЛАЭ может рассматриваться как первый этап мультимодального лечения пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами. Недостатками хирургического лечения больных данной категории являются ассоциированные с РПЭ, ТЛАЭ риски, технические сложности при значительной распространенности РПЖ и потенциальное отсутствие эффективности этого подхода.

Адекватное ретроспективное сравнение РПЭ, ТЛАЭ с ДЛТ невозможно. Так, в базах медицинских данных NCBD и SEER отмечены существенные различия характеристик больных, получавших разные виды локального лечения, прежде всего – худший прогноз и сниженный соматический статус в группах, которым проводилась ДЛТ [17]. Недавний метаанализ

3 крупных ретроспективных исследований показал отсутствие различий ОВ при среднесрочном наблюдении за больными РПЖ cN1, подвергнутыми ДЛТ или РПЭ с ТЛАЭ (ОШ 0,76; 95 % ДИ 0,41–1,40) [18]. Анализ базы данных SEER, проведенный с обратным взвешенным распределением пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами в группы ДЛТ ($n = 2105$) и РПЭ, ТЛАЭ ($n = 2580$), продемонстрировал преимущество ОВ в группе хирургического лечения (ОШ 0,49; 95 % ДИ 0,34–0,70) [29].

Эти факты свидетельствуют о том, что отобранные пациенты с категорией cN1 могут получить несомненную клиническую пользу от РПЭ, ТЛАЭ. Однако популяция этих больных разнородна, что требует выделения критериев селекции кандидатов для хирургического лечения. В многоцентровом исследовании ($n = 162$) независимые факторы риска 8-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов с РПЖ cN1 включали увеличение лимфатических узлов за пределами таза, количество увеличенных лимфатических узлов >2 и грейд ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) 4–5. Выделенные критерии сложно рекомендовать к применению, так как частота ложноположительных результатов КТ/МРТ достигает 20 % [17], а недооценки грейда ISUP – 15 % [30]. Потенциальное позитивное влияние на результаты РПЭ, ТЛАЭ первичного ПСМА-ПЭТ/КТ-стадирования категории N отсутствуют. Для решения вопроса об оптимальном методе локального лечения РПЖ cN1 необходимы РКИ, направленные на сравнение РПЭ, ТЛАЭ и ДЛТ с АДТ у пациентов с грейдом ISUP 1–3 и <3 увеличенными тазовыми лимфатическими узлами.

Самостоятельная системная противоопухолевая терапия при раке предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

В течение многих лет стандартным подходом к системной противоопухолевой терапии неметастатического РПЖ у пациентов с противопоказаниями или отказом от радикального лечения оставалась кастрационная терапия. В ряде исследований изучались возможности интенсификации АДТ путем введения в схему лечения препарата комбинации при РПЖ с клинически позитивными регионарными лимфатическими узлами.

Комбинированная терапия, основанная на АДТ и доцетакселе, сравнивалась с АДТ при неметастатическом РПЖ в подгруппах ряда РКИ, включая GETUG-12, RTOG 0521, протоколы платформы STAMPEDE и TAX3501. Несмотря на увеличение выживаемости без прогрессирования (ОШ 0,70; 95 % ДИ 0,61–0,81), ни одно из завершенных исследований, а также метаанализ их агрегированных данных не продемонстрировали значимых преимуществ ОВ при использовании доцетаксела в качестве препарата комбинации ($ОШ_{ОВ}$ 0,87; 95 % ДИ 0,69–1,09) [31].

Эффективность ингибитора андрогенного сигнала абиратерона ацетата и преднизолона с энзалутамидом или без него в сочетании с АДТ сравнивалась с АДТ у пациентов с неметастатическим РПЖ группы высокого риска в 2 РКИ из платформы протокола STAMPEDE. В метаанализ индивидуальных данных 1974 больных, вошедших в эти исследования, были включены 774 (39 %) пациента с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Комбинированная терапия увеличивала ОВ, СВ, выживаемость без метастазов и прогрессирования простатического специфического антигена (ПСА) по сравнению со стандартным лечением, в том числе в подгруппе пациентов с категорией cN1. Абиратерона ацетат и преднизолон с энзалутамидом или без него снижал риск метастазов и смерти при наличии клинически позитивных регионарных лимфатических узлов на 51 % (ОШ 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,64) [25].

Наблюдение при раке предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

У пациентов с РПЖ и клинически позитивными регионарными лимфатическими узлами динамическое наблюдение изучалось в единственном РКИ EORTC 30846, сравнившем немедленную и отсроченную АДТ. Первичной целью исследования, спланированного в дизайне non-inferiority, являлась ОВ. Медиана ОВ в группе немедленной АДТ (7,6 года) оказалась недостоверно выше, чем при отсроченном назначении терапии (6,1 года) (ОШ 1,22; 95 % ДИ 0,92–1,62). Несмотря на то что при медиане наблюдения 13 лет 85 % рандомизированных пациентов умерли, мощность исследования оказалась недостаточна, чтобы достичь предопределенной α [32].

Выводы

Таким образом, в настоящее время опцией выбора для больных РПЖ с клинически позитивными лимфатическими узлами и отсутствием отдаленных метастазов (cN1M0) остается ДЛТ с длительной адъювантной АДТ (36 мес) в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном (24 мес). Допустимой альтернативой для отобранных пациентов с 1–2 увеличенными регионарными лимфатическими узлами и грейдом ISUP 1–3 может являться РПЭ, ТЛАЭ с возможным последующим назначением АДТ с ДЛТ или без нее в зависимости от наличия факторов риска, подтвержденных гистологическим исследованием операционного материала. При малой ожидаемой продолжительности жизни, не превышающей 4 лет, предпочтение может

быть отдано комбинации немедленной АДТ с абиратерона ацетатом с преднизолоном; при отсутствии симптомов у отдельных больных также допустимо применение отсроченной АДТ.

Рак предстательной железы с гистологически верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

ТЛАЭ, не имея доказанного влияния на ОВ больных РПЖ, остается наиболее эффективным методом стадирования категории N. Расширенная до верхней трети общей подвздошной артерии ТЛАЭ обеспечивает диагностическую точность, достигающую 94 %; дальнейшее расширение границ лимфодиссекции в настоящее время считается нецелесообразным [33]. Частота выявления метастазов в удаленных лимфатических узлах существенно колеблется в разных сериях наблюдений от 3 до 80 % [34]. Факторами, значимо повышающими риск регионарного метастазирования, являются высокие уровень исходного уровня ПСА, категория cT, количество позитивных биопсийных столбцов и доля аденокарциномы в биоптате, грейд ISUP, наличие кribрозного паттерна и интрадуктальной карциномы в первичной опухоли, а также положительные данные КТ, МРТ и ПСМА-ПЭТ/КТ. Активно обсуждаются вопросы потенциального неблагоприятного влияния на риск поражения регионарных лимфатических узлов индекса массы тела, диабета и уровня тестостерона [34].

Динамическое наблюдение за пациентами с категорией pN1 после радикальной простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии

Данные о безопасности динамического наблюдения за пациентами с категорией pN1 после РПЭ, ТЛАЭ противоречивы. Наблюдение и немедленная пожизненная адъювантная АДТ сравнивались в историческом РКИ ECOG EST 38864 (n = 98), результаты которого на долгие годы определили стандарты лечения больных РПЖ pN1. Особенностью протокола в группе отсроченного лечения являлся старт АДТ, предусмотренный только при появлении костных метастазов. При подобном подходе наблюдение оказалось ассоциировано с закономерным снижением ОВ, СВ и БРВ [35].

Данные нерандомизированных исследований не столь однозначны. В крупной ретроспективной серии случаев D. Tilki и соавт. (n = 773) наблюдение снижало 4-летнюю выживаемость без метастазов по сравнению с адъювантной ДЛТ с 91,8 до 82,5 % [36]. В многоцентровом ретроспективном исследовании (n = 1338) наблюдение по сравнению с АДТ, снижая СВ (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,43–0,95), обеспечивало сопоставимую ОВ (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,65–1,25) [37]. Аналогично анализ данных базы NCD (n = 8074) показал сходные показатели ОВ при использовании динамического наблюдения и адъювантной АДТ (ОШ 1,01; 95 % ДИ 0,87–1,18) [38].

Следует подчеркнуть, что категория pN1 отнюдь не является однозначным признаком диссеминации опухолевого процесса. Так, в серии наблюдений K. Touijer и соавт. (n = 369) в течение 10 лет после РПЭ, ТЛАЭ без адъювантного лечения ПСА-рецидив не был зарегистрирован у 28 % пациентов, а их 10-летняя ОВ и СВ достигли 60 и 72 % соответственно. Факторами риска ПСА-рецидива являлись сумма баллов по шкале Глисона (GS) >7, повышенный уровень ПСА после РПЭ и метастазы в ≥3 лимфатических узлах [28]. Сходные факторы неблагоприятного прогноза прогрессирования РПЖ у оперированных больных с регионарными метастазами выделили M. Gupta и соавт.: категория pT ≥pT3b, GS ≥9, поражение ≥3 лимфатических узлов и клетки опухоли по краю разреза (R1) [38]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что некоторые пациенты способны получить клинический выигрыш при отсутствии адъювантной терапии. Возможно, наблюдение может оказаться лучшей стратегией, позволяющей избежать ассоциированных с лечением осложнений, при отсутствии факторов риска прогрессирования. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении данными РКИ.

Адъювантная андрогендепривационная терапия у пациентов с категорией pN1 после радикальной простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии

Немедленная пожизненная адъювантная АДТ, увеличивающая ОВ больных РПЖ pN1 по сравнению с наблюдением [35], по данным многочисленных ретроспективных исследований, уступает адъювантной ДЛТ с АДТ в отношении ОВ [37–41]. Метаанализ 5 ретроспективных исследований, включивших 6309 пациентов, получавших адъювантную АДТ, и 4389 больных, которым проводилась адъювантная ДЛТ с АДТ после РПЭ, ТЛАЭ при категории pN1, показал, что ДЛТ значимо улучшает показатели ОВ (ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,59–0,92) и СВ (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,27–0,59) [42].

Адъювантная дистанционная лучевая терапия с андрогендепривационной терапией или без нее у пациентов с категорией pN1 после радикальной простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии

Прямых сравнительных исследований адъювантной АДТ с ДЛТ или без нее у оперированных больных РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах не проводилось. Это не позволяет с высоким уровнем доказательности обосновать критерии селекции кандидатов для адъювантной ДЛТ с АДТ. Тем не менее в некоторых работах выделены популяции пациентов, получивших наибольший выигрыш от адъювантной ГЛТ. Так, в крупнейшем ретроспективном исследовании M. Gupta и соавт. (n = 8074) наибольшую пользу от адъювантной ДЛТ с АДТ получали больные с 1 фактором риска и более, включая категорию pT ≥pT3b,

GS ≥9, метастазы в ≥3 лимфатических узлах и R1 [38]. В систематическом обзоре 23 ретроспективных и 3 РКИ к популяции, получившей клиническую пользу от адъювантной ГЛТ, относились больные с высокой GS, ≥3 позитивными лимфатическими узлами, протяженным положительным хирургическим краем и категорией pT ≥pT3b [43]. Эти данные позволяют предположить, что пациенты с ≥1 фактором неблагоприятного прогноза имеют наибольший риск прогрессирования и могут рассматриваться как кандидаты на адъювантную ДЛТ с АДТ, однако эта гипотеза должна быть доказана в РКИ.

Интересно, что в ретроспективной серии из 372 наблюдений за оперированными пациентами с гистологически верифицированными регионарными метастазами, получавшими адъювантную ДЛТ или адъювантную ДЛТ с АДТ по выбору врача, ОВ и СВ в лечебных группах оказалась сопоставима, в том числе после их сопоставления по характеристикам. В группе адъювантной ДЛТ была значимо ниже доля пациентов с категорией R1 и поражением ≥3 лимфатических узлов. Возможно, пациенты без опухолевых клеток по краю разреза и с 1–2 регионарными метастазами могут рассматриваться как кандидаты на адъювантную ДЛТ без АДТ, однако это требует подтверждения в РКИ [44].

Ретроспективные данные свидетельствуют о необходимости раннего назначения ДЛТ с широкими полями облучения при категории pN1. В 3 РКИ [45–47] и их метаанализе [48] спасительная ДЛТ не уступала адъювантной ДЛТ в отношении ОВ у оперированных больных неметастатическим РПЖ группы высокого риска. Однако для популяции пациентов с верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах этот тезис может быть оспорен. Ретроспективное многоцентровое исследование (n = 1491) продемонстрировало убедительное преимущество адъювантного подхода по сравнению со спасительной ДЛТ в отношении снижения показателей 10-летней общей летальности с 21,9 до 13,8 % (ОШ 0,66; 95 % ДИ 0,44–0,99) [49]. В РКИ II фазы PROPER (pN1; n = 69) ДЛТ на область предстательной железы уступала ДЛТ на весь таз в отношении 3-летней $БРВ_{ПСА}$ (79 % против 92 %; p = 0,08), но не БРВ (88 % против 92 %; p = 0,31) и ОВ (92 % против 93 %; p = 0,61), снижая риск прогрессирования в полости таза [50].

Заключение

Таким образом, при выборе адекватного подхода к дальнейшему лечению оперированных больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах необходимо принимать во внимание ряд факторов, включая объем ТЛАЭ, данные гистологического исследования операционного материала (GS, pT, количество метастатически пораженных лимфатических узлов, наличие и протяженность положительного хирургического края), послеоперационный уровень ПСА и результаты ПСМА-ПЭТ/КТ при определяемом ПСА, а также ожидаемую продолжительность жизни и степень функциональной реконвалесценции после операции. При неопределяемом и не увеличивающемся уровне ПСА после РПЭ с расширенной ТЛАЭ пациентам с категорией pT <T3b, GS <9, метастазами в 1–2 лимфатических узлах и R0 может быть предложено динамическое наблюдение. Независимо от послеоперационного уровня ПСА, после ограниченной ТЛАЭ и/или при наличии ≥1 фактора риска (pT ≥T3b, GS ≥9, ≥3 пораженных лимфатических узлов, R1) целесообразно назначение адъювантного лечения. У пациентов с плохой функциональной реконвалесценцией и/или малой ожидаемой продолжительностью жизни предпочтение логичнее отдать немедленной постоянной пожизненной АДТ. Для больных с удовлетворительной функциональной реконвалесценцией и высокой ожидаемой продолжительностью жизни следует рассматривать возможность назначения адъювантной ДЛТ с АДТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zuur L.G., de Barros H.A., van der Mijn K.J.C. et al. Treating primary node-positive prostate cancer: a scoping review of available treatment options. Cancers (Basel) 2023;15(11):2962. DOI: 10.3390/cancers15112962
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
3. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(10):1067–96. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050
4. Lieng H., Kneebone A., Hayden A.J. et al. Radiotherapy for node-positive prostate cancer: 2019 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary group. Radiother Oncol 2019;140:68–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.05.016
5. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–66. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):242–69. (In Russ.).
6. Kiss B., Thoeny H.C., Studer U.E. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. Urology 2016;96:1–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.02.014
7. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008;63(4):387–95. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022
8. Evangelista L., Guttilla A., Zattoni F. et al. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph

node involvement identification in intermediate – to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. Eur Urol 2013;63(6):1040–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.039
9. Chow K.M., So W.Z., Lee H.J. et al. Head-to-head Comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2023;84(1):36–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.001
10. Bryant A.K., Kader A.K., McKay R.R. et al. Definitive radiation therapy and survival in clinically node-positive prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101(5):1188–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.023
11. Chierigo F., Borghesi M., Würnschimmel C. et al. Survival after radical prostatectomy *versus* radiation therapy in clinical node-positive prostate cancer. Prostate 2022;82(6):740–50. DOI: 10.1002/pros.24317
12. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. JAMA Oncol 2016;2(3):348–57. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4350
13. Sarkar R.R., Bryant A.K., Parsons J.K. et al. Association between radical prostatectomy and survival in men with clinically node-positive prostate cancer. Eur Urol Oncol 2019;2(5):584–8. DOI: 10.1016/j.euo.2018.09.015
14. Rusthoven C.G., Carlson J.A., Waxweiler T.V. et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(5):1064–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.008
15. Lin C.C., Gray P.J., Jemal A., Efstathiou J.A. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv119. DOI: 10.1093/jnci/djv119
16. Ieiri K., Shiota M., Kashiwagi E. et al. The prognosis and the impact of radiotherapy in clinically regional lymph node-positive prostate cancer: Which patients are candidates for local therapy with radiation? Urol Oncol 2020;38(12):931.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.08.018
17. Seisen T., Vetterlein M.W., Karabon P. et al. Efficacy of local treatment in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph nodepositive disease at initial diagnosis. Eur Urol 2018;73(3):452–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.011
18. Yaow C.Y.L., Lee H.J., Teoh S.E. et al. Local therapy on clinically lymph node-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Oncol 2024;7(3):355–64. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.002
19. Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021
20. Bolla M., de Reijke T.M., Van Tienhoven G. et al.; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009;360(24):2516–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0810095
21. Zapatero A., Guerrero A., Maldonado X. et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(3):320–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70045-8
22. Nabid A., Carrier N., Martin A.G. et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. Eur Urol 2018;74(4):432–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.018
23. Joseph D., Denham J.W., Steigler A. et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression to prevent distant progression in men with locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 03.04 RADAR trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;106(4):693–702. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.415
24. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.047
25. Attard G., Murphy L., Clarke N.W. et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet 2022;399(10323):447–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5
26. Fossati N., Willemse P.M., van den Broeck T. et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2017;72(1):84–109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003
27. Abdollah F., Gandaglia G., Suardi N. et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol 2015;67(2):212–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.011
28. Touijer K.A., Mazzola C.R., Sjoberg D.D. et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol 2014;65(1):20–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.053
29. Jang W.S., Kim M.S., Jeong W.S. et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? BJU Int 2018;121(2):225–31. DOI: 10.1111/bju.13992
30. Chun F.K.H., Karakiewicz P.I., Briganti A. et al. Prostate cancer nomograms: an update. Eur Urol 2006;50:914–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.042
31. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M. et al.; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56.
32. Schröder F.H., Kurth K.H., Fossa S.D. et al. Early *versus* delayed endocrine treatment of T2–T3 pN1–3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). Eur Urol 2009;55(1):14–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.008
33. Zehnder P., Studer U.E., Skinner E.C. et al. Super extended *versus* extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol 2011;186(4):1261–8. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.004
34. Engels S., Brautmeier L., Reinhardt L. et al. Evaluation of fast molecular detection of lymph node metastases in prostate cancer patients using one-step nucleic acid amplification (Osna). Cancers 2021;13:1117. DOI: 10.3390/cancers13051117
35. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al.; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate *versus* deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7(6):472–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8
36. Tilki D., Preisser F., Tennstedt P. et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. BJU Int 2017;119(5):717–23. DOI: 10.1111/bju.13679
37. Touijer K.A., Karnes R.J., Passoni N. et al. Survival outcomes of men with lymph node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a comparative analysis of different postoperative management strategies. Eur Urol 2018;73(6):890–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.027
38. Gupta M., Patel H.D., Schwen Z.R. et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. BJU Int 2019;123(2):252–60.

39. Da Pozzo L.F., Cozzarini C., Briganti A. et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 2009;55:1003–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.046
40. Briganti A., Blute M.L., Eastham J.H. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55:1251–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.012
41. Jegadeesh N., Liu Y., Zhang C. et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. Cancer 2017;123(3):512–20. DOI: 10.1002/cncr.30373
42. Guo L., Zhu Z., Zhang X. Adding radiotherapy to androgen deprivation therapy in men with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99(10):e19153. DOI: 10.1097/MD.0000000000019153
43. Marra G., Valerio M., Heidegger I. et al. Management of patients with node-positive prostate cancer at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a systematic review. Eur Urol Oncol 2020;3:565–81. DOI: 10.1016/j.euo.2020.08.005
44. Bravi C.A., Tin A., Vertosick E. et al. Androgen deprivation therapy in men with node-positive prostate cancer treated with postoperative radiotherapy. Urol Oncol 2020;38(4):204–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.09.018
45. Parker C., Sydes M.R., Catton C. et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. BJU Int 2007;99(6):1376–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06844.x
46. UNICANCER. Triptorelin and radiation therapy in treating patients who have undergone surgery for intermediate-risk stage III or stage IV prostate cancer 2008. [ClinicalTrials.gov trial record for NCT00667069].
47. Pearse M., Fraser-Browne C., Davis I.D. et al. A phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the RAVES trial (radiotherapy adjuvant *versus* early salvage). BJU Int 2014;113:7–12. DOI: 10.1111/bju.12623
48. Vale C.L., Fisher D., Kneebone A. et al.; ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet 2020;396(10260):1422–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
49. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Adjuvant *versus* early salvage radiation therapy for men at high risk for recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. J Clin Oncol 2021;39(20):2284–93. DOI: 10.1200/JCO.20.0371
50. Fonteyne V., van Praet C., Ost P. et al. Evaluating the impact of prostate only *versus* pelvic radiotherapy for pathological node-positive prostate cancer: first results from the multicenter phase 3 PROPER trial. Eur Urol Focus 2023;9(2):317–24. DOI: 10.1016/j.euf.2022.09.005

Вклад авторов
Все авторы внесли равнозначный вклад в сбор данных, написание текста статьи и подготовку материала к публикации.
Authors' contributions
All authors equally contributed into data collection, manuscript writing, and preparation of the manuscript for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.И. Волкова / M.I. Volkova: https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
И.С. Аль-Акел / I.S. Al-Akel: https://orcid.org/0000-0002-2855-5767

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: 26.11.2024. **Принята к публикации:** 23.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 26.11.2024. **Accepted for publication:** 23.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-210-221

CC BY 4.0

Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы». Онкоурология 2025;21(3):210–21.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-210-221

For citation: Resolution of the Expert Council on the topic "Modern approaches to drug therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer". Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):210–21. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-210-221

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы»

Resolution of the Expert Council on the topic "Modern approaches to drug therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer"

17 апреля 2025 г.

17 апреля 2025 г. в г. Минск (Республика Беларусь) состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкоурологи стран России и Беларуси обсуждали сложные вопросы лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, доступную парадигму терапии и возможности для улучшения клинических исходов на основе результатов исследования ARANOTE.

Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место по частоте выявляемости среди мужчин в России. В 2024 г. в России было зарегистрировано 59 405 новых случаев РПЖ. Пятилетняя выживаемость при локализованных формах РПЖ достигает почти 100 %, однако данный показатель снижается до 34 % при местно-распространенных и метастатических формах [1].

На момент постановки диагноза у большинства мужчин выявляют локализованный или местно-распространенный процесс, при котором основной целью лечения является достижение стойкого радикального эффекта с помощью хирургического вмешательства или лучевой терапии [2, 3]. Примерно у 15–20 % мужчин при первичной постановке диагноза РПЖ выявляют отдаленные метастазы (синхронный или *de novo*) [2]. Кроме того, свой вклад в популяцию пациентов с диссеминированным РПЖ вносит развитие рецидивов заболевания (биохимических и/или клинических) после радикального лечения, которые регистрируются у 18–22 % пациентов с первичной неметастатической формой болезни [3]. Таким образом, популяция больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ) многочисленна и неоднородна.

Сказанное обусловливает актуальность проблемы выбора оптимальной тактики терапии пациентов с мГЧРПЖ [2–4].

Лечение пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Наличие у пациента опухолевого процесса на стадии мГЧРПЖ является показанием к назначению системной противоопухолевой терапии, основанной на андрогенной депривации (хирургическая или медикаментозная кастрация) и добавлении одного или нескольких препаратов комбинации [2, 4–8]. На основании результатов крупных рандомизированных исследований III фазы в качестве режимов комбинированной терапии, рекомендованных к применению при мГЧРПЖ, могут использоваться двойные комбинации с использованием

ингибиторов андрогенного сигнала – блокатора стероидогенеза абиратерона* (в комбинации с преднизолоном) или антиандрогены 2-го поколения (энзалутамид или апалутамид), а также трехкомпонентные схемы терапии на основе цитостатика доцетаксела в комбинации с даролутамидом или абиратероном* на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ) [2, 4–8]. Комбинация только доцетаксела с АДТ в клинической практике должна применяться при наличии противопоказаний к терапии даролутамидом или абиратероном*, так как данные схемы характеризуются большей эффективностью [3, 5, 8]. Ряду пациентов с мГЧРПЖ также возможно комбинированное лечение, включающее дистанционную лучевую терапию на предстательную железу и АДТ [2]. АДТ в монорежиме следует применять только в случае наличия противопоказаний к комбинированной терапии или при отказе больного от назначения комбинаций [3, 5, 8].

Несмотря на широкое использование комбинированной терапии при мГЧРПЖ, не у всех пациентов достигаются удовлетворительные результаты лечения. Зачастую профиль безопасности и высокая частота развития нежелательных явлений (НЯ) не позволяют проводить эффективное лечение больных, которое направленно на увеличение времени до прогрессирования заболевания и продолжительности жизни. Подбор оптимальной комбинированной терапии также может усложнять низкий соматический статус пациентов, выраженный коморбидный фон и проводимое медикаментозное лечение по поводу сопутствующих заболеваний. Описанные причины делают актуальным вопрос о внедрении новых эффективных и безопасных режимов в клиническую практику [9–11].

Классификация пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и подходы к выбору комбинированного режима терапии

Для правильного выбора тактики лечения пациентов с мГЧРПЖ нужно учитывать ряд важных клинических параметров. Одним из таких параметров является объем опухолевой нагрузки согласно критериям, установленным в исследовании CHAARTED. По данным критериям пациентов разделяют на 2 подгруппы – пациенты с большим и малым объемом метастатического поражения (высокая и низкая метастатическая нагрузка). Высокой метастатической нагрузке отвечает следующее определение – наличие 4 и более костных метастатических очагов (из которых как минимум 1 метастатический очаг локализуется за пределами костей осевого скелета) и/или наличие висцеральных метастатических очагов РПЖ [12].

Критерии, сформированные в исследовании LATITUDE, подразделяют пациентов на группы высокого и низкого риска прогрессирования заболевания. К критериям высокого риска прогрессирования относят (2 фактора риска и более) ≥3 метастатических очагов в костях, наличие висцеральных метастазов и сумма баллов по шкале Глисона ≥8 [13].

Применение мультифакторного подхода для определения оптимальной опции терапии пациентов с раком предстательной железы

Согласно мнению панели экспертов при выборе оптимальной тактики лечения в клинической практике, помимо объема метастатической нагрузки, во внимание могут приниматься другие факторы, включая характеристики опухоли (сумма баллов по шкале Глисона, наличие симптомов первичной опухоли и метастазов, осложнения опухолевого процесса) и индивидуальные особенности пациента, такие как состояние функций внутренних органов, спектр сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность жизни и социальная активность пациента [3, 11, 14–16].

С расширением доступных опций терапии клиническое сообщество отмечает важность учета опухоль-ассоциированных и пациент-ассоциированных факторов при выборе тактики лечения.

Опухоль-ассоциированные факторы:
- сумма баллов по шкале Глисона;
- объем опухолевого поражения;
- наличие симптомов;
- осложнения опухолевого процесса.

Пациент-ассоциированные факторы:
- коморбидный фон, который может «пересекаться» с НЯ:
  - снижение функции костного мозга, левого желудочка (имеет особое значение при назначении доцетаксела);
  - гиперминералкортицизм, субкомпенсированная сердечная недостаточность, сахарный диабет (абиратерон);
  - отдельные субкомпенсированные неврологические нарушения (антиандрогены 2-го поколения);
- терапия сопутствующих заболеваний;
- ожидаемая продолжительность жизни;
- образ жизни.

В связи с различающимися характеристиками доступных препаратов данный подход позволит выбрать оптимальную комбинацию для достижения максимального терапевтического эффекта, нивелировать возможные НЯ и избежать риска развития межлекарственных взаимодействий [3, 9, 11, 14–16].

*В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

Препарат даролутамид

Даролутамид является высокоафинным селективным ингибитором андрогеновых рецепторов нового поколения, который отличается по своим структурным молекулярным особенностям от других препаратов данного фармакологического класса и обладает низкой проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер, а также ограниченным потенциалом для развития нежелательных межлекарственных взаимодействий [10, 17].

Перечисленные клинические преимущества позволяют расширить возможности лечения популяции пациентов с прогрессирующими формами РПЖ, в том числе с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией. В исследовании III фазы ARASENS у пациентов с мГЧРПЖ при применении комбинации даролутамид + АДТ и доцетаксел отмечались статистически значимое снижение риска смерти на 32,5 % по сравнению с больными, получающими стандартную терапию (доцетаксел + АДТ), а также увеличение времени до прогрессирования заболевания независимо от объема опухолевой нагрузки или риска прогрессирования [18]. В исследовании III фазы ARAMIS при неметастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (КРРПЖ) применение комбинации даролутамид + АДТ характеризовалось увеличением выживаемости без метастазирования и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с больными, получающими только АДТ, а также временем удвоения простатического специфического антигена, равным или менее 10 мес [19]. В обоих исследованиях частота НЯ и прекращения лечения из-за них была схожей между группами, что говорит о высокой переносимости комбинированной терапии с применением даролутамида [18, 19]. Положительные клинические результаты исследований ARAMIS и ARASENS послужили основанием для регистрации препарата даролутамид в России, а также стали поводом для продолжения изучения новых показаний препарата в исследовании III фазы ARANOTE* по оценке профилей эффективности и безопасности комбинации даролутамид + АДТ у пациентов с мГЧРПЖ без добавления химиотерапии [20, 21].

Дизайн исследования ARANOTE и характеристики пациентов

ARANOTE – международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы. Исследование проводили в 133 исследовательских центрах в 15 странах Азии, Латинской Америки, Европы, Австралии, Новой Зеландии, Канады и Южной Африки, включая центры, находящиеся в России. Всего в России в исследование ARANOTE были рандомизированы 82 пациента, что является значимым вкладом отечественных исследователей в изучение препарата. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и Руководством по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации.

В исследование ARANOTE включали взрослых пациентов в возрасте старше 18 лет, у которых гистологически или цитологически верифицирована аденокарцинома предстательной железы, а метастатическая форма заболевания была подтверждена с помощью стандартных методов визуализационных исследований путем централизованной оценки. У пациентов, соответствующих критериям отбора, оценка общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) составляла 0–2 балла, была сохранена надлежащая функция костного мозга, печени и почек и отсутствовали противопоказания к АДТ (пациенты могли получать АДТ в течение 12 нед после рандомизации). Пациенты исключались из исследования, если у них были диагностированы метастатические очаги только в регионарных лимфатических узлах, феномен «суперскан» на исходном уровне или если они получали ингибиторы андрогенового сигнальнала либо химиотерапию по поводу РПЖ. Подгруппы в исследовании ARANOTE определяли по объему опухолевой нагрузки в соответствии с критериями CHAARTED.

Тип АДТ выбирался на усмотрение исследователей (агонист или антагонист гонадотропного рилизинг гормона или орхиэктомия), и АДТ могла быть назначена в течение 12 нед до начала исследуемого лечения.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения лечения даролутамидом 600 мг 2 раза в сутки или плацебо и стратифицировали по наличию висцеральных метастазов и использованию предшествующей местной терапии. Все пациенты получали исследуемый препарат до радиологического прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, начала новой противоопухолевой терапии, решения пациента или врача прекратить лечение или до прекращения применения исследуемого препарата более чем на 28 дней подряд. Первичной конечной точкой был показатель выживаемости без радиологического прогрессирования (рВБП). Оценка проводилась на основании централизованной проверки данных стандартных визуализационных методов исследований и использования критериев оценки ответа PCWG3 (Prostate Cancer Working Group 3, Рабочая группа по раку предстательной железы). Показатель рВБП определяли

*В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

как время от рандомизации до первого документального подтверждения радиологического прогрессирования заболевания в мягких тканях или костях или смерти по любой причине.

Вторичными конечными точками были показатели ОВ, время до начала последующей системной противоопухолевой терапии, время до развития метастатического КРРПЖ, время до биохимического прогрессирования на основании уровня простатического специфического антигена (ПСА), частота достижения уровня ПСА <0,2 нг/мл, время до прогрессирования боли, а также профиль безопасности. НЯ оценивали с момента получения первой дозы исследуемого препарата до 30 дней после получения последней дозы и классифицировали с использованием Общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального онкологического института, версия 5.0.

Статистическую значимость вторичных конечных точек оценивали с помощью иерархической поэтапной оценки только в том случае, если первичная конечная точка достигала статистической значимости. Анализ показателя ОВ провели после того, как первичная конечная точка – показатель рВБП – достигла статистической значимости на этапе промежуточного анализа. Финальный анализ показателя ОВ будет проведен после возникновения приблизительно 180 событий.

С марта 2021 г. по август 2022 г. были рандомизированы 669 пациентов: 446 – для получения даролутамида и 223 – для получения плацебо; оба вида лечения применяли на фоне продолжающейся АДТ. Демографические и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения (табл. 1). Медиана возраста пациентов составила 70 (43–93) лет, 31,2 % пациентов были азиатской расы, а 9,7 % – негроидной. У большинства пациентов оценка общего состояния по шкале ECOG составляла 0 (49,8 %) или 1 (47,2 %) балл. Сумма баллов по шкале Глисона 8 и выше была у 68,3 % пациентов. Медиана значения ПСА на исходном уровне составляла 21,3 нг/мл (после начала применения АДТ в течение предыдущих

Таблица 1. *Характеристики пациентов в исследовании ARANOTE*

Table 1. *Characteristics of the patients in the ARANOTE trial*

Характеристика пациентов Patient characteristic	**Даролутамид + АДТ (*n* = 446)** Darolutamide + ADT (*n* = 446)	**Плацебо + АДТ (*n* = 223)** Placebo + ADT (*n* = 223)
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years	70 (43–93)	70 (45–91)
Раса, *n* (%): Race, *n* (%): европеоидная Caucasian монголоидная Asian негроидная Black другая other	 251 (56,3) 144 (32,3) 41 (9,2) 10 (2,2)	 125 (56,1) 65 (29,1) 24 (10,8) 9 (4,0)
Регион, *n* (%): Region, *n* (%): Азия Asia Латинская Америка Latin America Европа и остальные страны мира Europe and other world countries	 141 (31,6) 119 (26,7) 186 (41,7)	 63 (28,3) 72 (32,3) 88 (39,5)
Статус по шкале ECOG, *n* (%): ECOG status, *n* (%): 0 1–2	 235 (52,7) 211 (47,3)	 98 (43,9) 125 (56,1)
Сумма баллов по шкале Глисона ≥8 на момент установления первоначального диагноза, *n* (%) Gleason score ≥8 at the time of diagnosis, *n* (%)	311 (69,7)	146 (65,5)
Уровень простатического специфического антигена в сыворотке, медиана (диапазон), нг/мл Serum prostate-specific antigen level, median (range), ng/mL	21,4 (0,02–15,915)	21,2 (0,02–8533)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика пациентов Patient characteristic	**Даролутамид + АДТ (*n* = 446)** Darolutamide + ADT (*n* = 446)	**Плацебо + АДТ (*n* = 223)** Placebo + ADT (*n* = 223)
Метастазы на момент установления первоначального диагноза, *n* (%): Metastases at the time of primary diagnosis, *n* (%): да – *de novo* yes – *de novo* нет – рецидив no – recurrence	 317 (71,1) 100 (22,4)	 168 (75,3) 45 (20,2)
Объем опухолевой нагрузки, *n* (%): Tumor load, *n* (%): большой high малый low	 315 (70,6) 131 (29,4)	 157 (70,4) 66 (29,6)
Висцеральные метастазы, *n* (%): Visceral metastases, *n* (%): да yes нет no	 53 (11,9) 393 (88,1)	 27 (12,1) 196 (87,9)
Предшествующая местная терапия, *n* (%): Previous local therapy, *n* (%): да yes нет no	 80 (17,9) 366 (82,1)	 40 (17,9) 183 (82,1)

Примечание. *АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака.*
Note. *ADT – androgen deprivation therapy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.*

12 нед). Метастатические поражения на этапе постановки диагноза РПЖ (*de novo*) наблюдались у 72,5 % пациентов, а висцеральные метастазы при централизованной проверке были обнаружены у 12,0 % пациентов. На дату окончания сбора данных для промежуточного анализа (7 июня 2024 г.) медиана продолжительности лечения составила 24,2 мес в группе даролутамида по сравнению с 17,3 мес в группе плацебо, при этом бóльшая доля пациентов группы даролутамида (53,8 %) продолжала получать исследуемое лечение по сравнению с группой плацебо (28,3 %). Медиана времени последующего наблюдения составила 25,3 мес в группе даролутамида и 25,0 мес в группе плацебо.

Результаты эффективности в исследовании ARANOTE

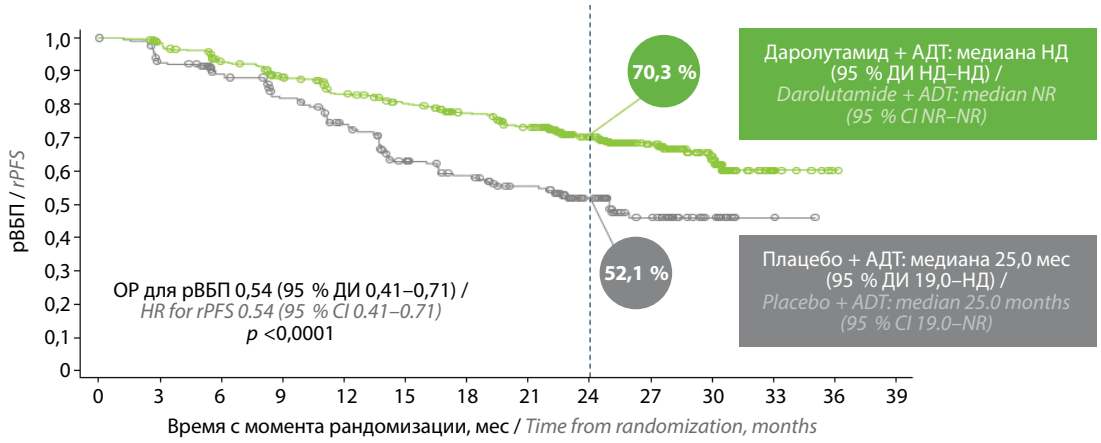
Первичная конечная точка

Анализ показателя рВБП проводили после того, как у 222 пациентов зарегистрировали данное событие. Важно отметить, что доля пациентов в группе даролутамида была меньше (128/446; 28,7 %) по сравнению с группой плацебо (94/223; 42,2 %). Терапия даролутамидом в комбинации с АДТ статистически значимо улучшила показатель рВБП, снижая риск радиологического прогрессирования или смерти на 46 % по сравнению с группой плацебо + АДТ (отношение рисков (ОР) 0,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,71; p <0,0001) (рис. 1), при этом медиана рВБП в группе даролутамида не была достигнута по сравнению с медианой 25,0 мес в группе плацебо.

Клиническая польза от добавления даролутамида к АДТ в отношении показателя рВБП была устойчивой во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, включая пациентов с мГЧРПЖ с большим и малым объемом опухолевой нагрузки (рис. 2).

Вторичные конечные точки

На дату окончания сбора данных для промежуточного анализа было зафиксировано 163 случая летального исхода (103/446; 23,1 %) в группе даролутамида и 60 (26,9 %) из 223 в группе плацебо. Результаты анализа показателя ОВ указывали на пользу применения даролутамида по сравнению с группой плацебо (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,59–1,12). Клиническое преимущество по увеличению показателя ОВ в группе даролутамида наблюдалось, несмотря на то что большая часть пациентов в группе плацебо (42,5 %) после регистрации прогрессирования заболевания получали последующую

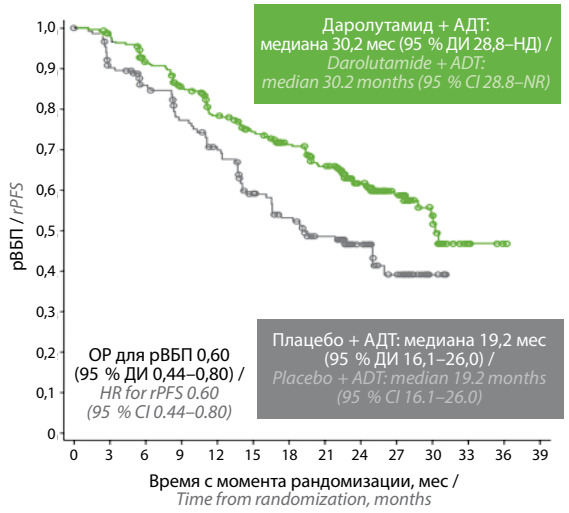


Число пациентов / *Number of patients*

Даролутамид / *Darolutamide*	446	422	388	358	330	309	285	262	186	113	54	9	1	0
Плацебо / *Placebo*	223	197	178	158	137	109	96	83	58	32	12	2	0	0

Рис. 1. *Результаты первичной конечной точки — выживаемости без радиологического прогрессирования (рВВП). Здесь и на рис. 2, 3: АДТ — андрогендепривационная терапия; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнуто*
Fig. 1. *Primary endpoint — radiographic progression-free survival (rPFS). Here and in Fig. 2, 3: ADT — androgen deprivation therapy; HR — hazard ratio; CI — confidence interval; NR — not reached*

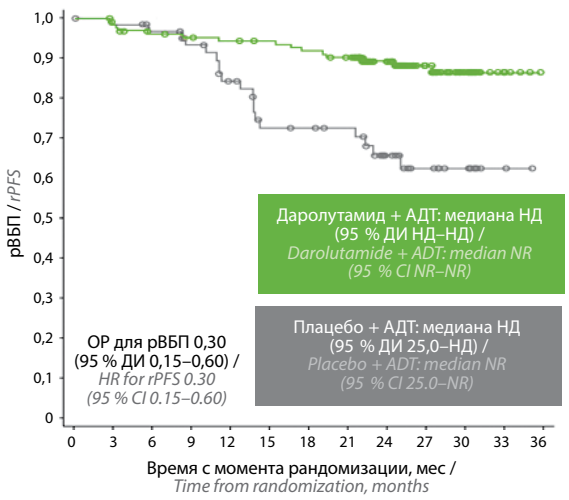
а



Число пациентов / *Number of patients*

Даролутамид / *Darolutamide*	315	298	270	242	216	197	176	157	101	58	26	5	1	0
Плацебо / *Placebo*	157	135	120	105	92	73	61	50	34	17	3	0	0	0

б



Число пациентов / *Number of patients*

Даролутамид / *Darolutamide*	131	124	118	116	114	112	109	105	85	55	28	4	0
Плацебо / *Placebo*	66	62	58	53	45	36	35	33	24	15	9	2	0

Рис. 2. *Показатель выживаемости без радиологического прогрессирования (рВВП) в подгруппах в зависимости от объема опухолевой нагрузки: а — большого; б — малого*
Fig. 2. *Radiographic progression-free survival (rPFS) in the subgroups depending on tumor load: a — high; б — low*

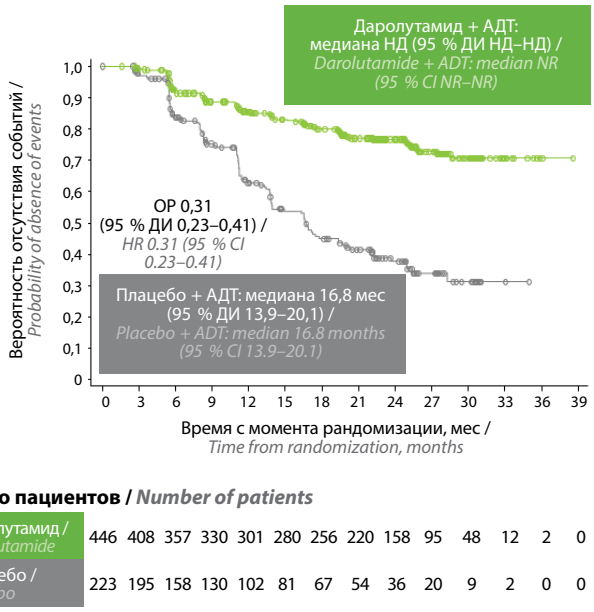


Рис. 3. *Результаты показателя времени прогрессирования по уровню простатического специфического антигена*
Fig. 3. *Time to progression per prostate-specific antigen level*

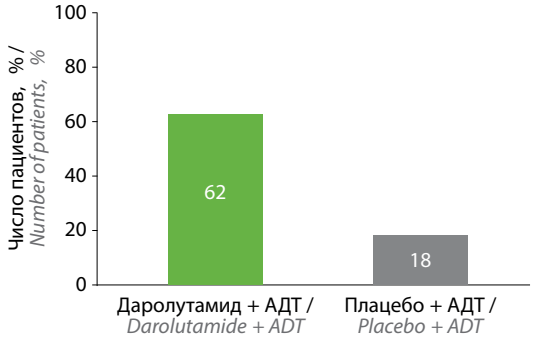


Рис. 4. *Результаты показателя снижения уровня простатического специфического антигена <0,2 нг/мл. АДТ – андрогендепривационная терапия*
Fig. 4. *Decrease in prostate-specific antigen level to <0.2 ng/mL. ADT – androgen deprivation therapy*

продлевающую жизнь противоопухолевую терапию, в основном доцетаксел, тогда как в группе даролутамида только 32,5 % получали последующую терапию. Преимущества терапии даролутамидом наблюдались и по всем другим вторичным конечным точкам, а именно время до развития метастатического КРРПЖ (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,32–0,51) и время до биохимического прогрессирования на основании динамики уровня ПСА были больше при применении даролутамида по сравнению с плацебо (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,23–0,41) (рис. 3).

Важным маркером эффективности исследуемой терапии было то, что в группе даролутамида у гораздо большего числа пациентов (62,6 %) достигнуто снижение уровня ПСА <0,2 нг/мл в любое время в течение периода лечения по сравнению с пациентами группы плацебо (18,5 %) (рис. 4).

Значимые для пациента конечные точки – время до начала последующей системной противоопухолевой терапии (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,29–0,56) и время до прогрессирования боли (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,54–0,96) – также демонстрировали преимущества в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо (табл. 2).

Показатели профиля безопасности

Общая частота НЯ, а также НЯ III, IV или V степеней и серьезных НЯ была схожей в группах (табл. 3). Большинство НЯ были I или II степени (в группе даролутамида – 55,5 %, в группе плацебо – 54,3 %). НЯ III или IV степени возникли у 30,8 и 30,3 % пациентов, получавших даролутамид и плацебо соответственно. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 23,6 % пациентов группы даролутамида и у 23,5 % пациентов группе плацебо (см. табл. 3). Стоит отметить, что в группе пациентов, получавших даролутамид, частота отмены терапии из развития НЯ была ниже (6,1 %), чем у пациентов, получавших плацебо (9,0 %).

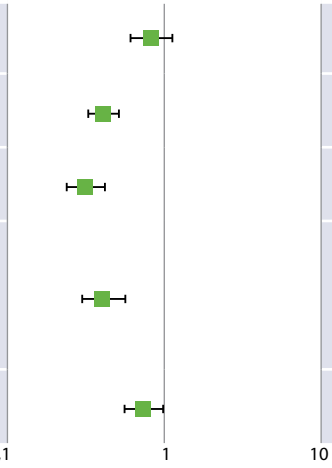
Единственными НЯ, частота которых в группе даролутамида превышала 10 % (и была сопоставима между группами), являлись анемия, артралгия и инфекция мочевыводящих путей. В группе плацебо частота таких НЯ, как боль в спине и боль в костях, превышала 10 % и была больше, чем в группе даролутамида (табл. 4).

Частота НЯ, ассоциируемых с применением других ингибиторов андрогеновых рецепторов, была сопоставимой в группах в исследовании ARANOTE, что говорит о высоком и отличающемся от других ингибиторов андрогеновых рецепторов 2-го поколения профиле безопасности препарата даролутамид. Так, добавление даролутамида к стандартной АДТ не увеличивало частоту сердечно-сосудистых НЯ, которые представляют значимые риски для пожилых пациентов с РПЖ. Частота возникновения артериальной гипертензии составила 9,4 % в группе даролутамида и 9,5 % в группе плацебо. Необходимо отметить, что такое НЯ, как утомляемость, которое зачастую снижает качество жизни пациентов, также наблюдалось реже в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо: 5,6 % против 8,1 % (рис. 5). Пациенты с судорогами в анамнезе не исключались из исследования, но случаев развития судорог в исследовании ARANOTE не зарегистрировано.

Таблица 2. *Результаты вторичных конечных точек в исследовании ARANOTE*

Таблица 2. *Secondary endpoints in the ARANOTE trial*

Конечная точка Endpoint	Даролутамид + АДТ (*n* = 446) Darolutamide + ADT (*n* = 446)		Плацебо + АДТ (*n* = 223) Placebo + ADT (*n* = 223)		Стратифицированное отношение рисков (95 % доверительный интервал) Stratified hazard ratio (95 % confidence interval)
	n (%)	Медиана, мес Median, months	*n* (%)	Медиана, мес Median, months	
Общая выживаемость Overall survival	103 (23,1)	НД NR	60 (26,9)	НД NR	0,81 (0,59–1,12)
Время до мКРРПЖ Time to mCRPC	154 (34,5)	НД NR	143 (64,1)	13,8	0,40 (0,32–0,51)
Время до прогрессирования по ПСА Time to PSA progression	93 (20,9)	НД NR	108 (48,4)	16,8	0,31 (0,23–0,41)
Время до начала последующей системной терапии рака предстательной железы Time to start of the next systemic therapy of prostate cancer	68 (15,2)	НД NR	74 (33,2)	НД NR	0,40 (0,29–0,56)
Время до прогрессирования боли Time to pain progression	124 (27,8)	НД NR	79 (35,4)	29,9	0,72 (0,54–0,96)



Примечание. *АДТ – андрогендепривационная терапия; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; НД – не достигнуто.*
Note. *ADT – androgen deprivation therapy; mCRPS – metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen; NR – not reached.*

Таблица 3. *Частота регистрации нежелательных явлений в исследовании ARANOTE, n (%)*

Table 3. *Rate of adverse events in the ARANOTE trial, n (%)*

Нежелательные явления Adverse event	Даролутамид + АДТ (*n* = 445) Darolutamide + ADT (*n* = 445)	Плацебо + АДТ (*n* = 221) Placebo + ADT (*n* = 221)
Любые Any	405 (91,0)	199 (90,0)
Серьезные Serious	105 (23,6)	52 (23,5)
III–IV степеней Grade III–IV	137 (30,8)	67 (30,3)
V степени Grade V	21 (4,7)	12 (5,4)

Примечание. *АДТ – андрогендепривационная терапия.*
Note. *ADT – androgen deprivation therapy.*

Таблица 4. *Нежелательные явления с частотой регистрации ≥10 %, n (%)*
Table 4. *Adverse events with reported rate ≥10 %, n (%)*

Нежелательное явление Adverse event	Даролутамид + АДТ (*n* = 445) Darolutamide + ADT (*n* = 445)		Плацебо + АДТ (*n* = 221) Placebo + ADT (*n* = 221)	
	Любой степени Any grade	III–IV степеней Grade III–IV	Любой степени Any grade	III–IV степеней Grade III–IV
Анемия Anemia	91 (20,4)	14 (3,1)	39 (17,6)	8 (3,6)
Артралгия Arthralgia	55 (12,4)	5 (1,1)	25 (11,3)	0
Инфекция мочевыводящих путей Urinary tract infection	52 (11,7)	8 (1,8)	17 (7,7)	1 (0,5)
Боль в спине Back pain	43 (9,7)	5 (1,1)	23 (10,4)	2 (0,9)
Боль в костях Bone pain	33 (7,4)	9 (2,0)	27 (12,2)	3 (1,4)

Примечание. *АДТ – андрогендепривационная терапия.*
Note. *ADT – androgen deprivation therapy.*

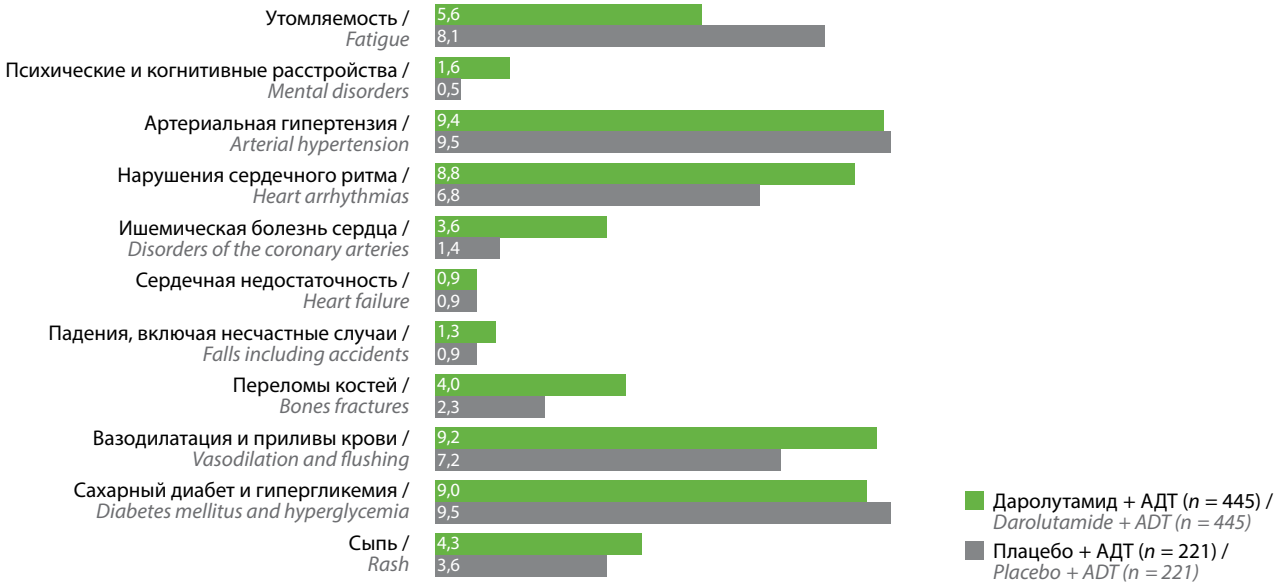


Рис. 5. *Частота (%) регистрации нежелательных явлений, ассоциируемых с терапией ингибиторами андрогеновых рецепторов. АДТ – андрогендепривационная терапия*
Fig. 5. *Rate (%) of reported adverse events associated with androgen receptor inhibitor therapy. ADT – androgen deprivation therapy*

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы:

1. Популяция пациентов с мГЧРПЖ многочисленна и неоднородна. Несмотря на доступные опции комбинированной системной терапии, иногда результаты лечения больных данной когорты остаются неудовлетворительными.
2. Существует потребность в расширении возможностей комбинированной терапии для пациентов с выраженным коморбидным фоном, получающих различные лекарственные препараты в связи с сопутствующими заболеваниями.
3. Назначаемая терапия пациентам с мГЧРПЖ должна быть направлена на увеличение ОВ и времени до развития кастрационно-резистентной стадии заболевания, но также демонстрировать благоприятный и управляемый профиль безопасности.
4. В рандомизированном контролируемом исследовании III фазы ARANOTE комбинация даролутамида и АДТ показала преимущество по сравнению с АДТ в монорежиме по первичной конечной точке – показателю рВБП, а также по вторичным конечным точкам, в том числе по времени до развития метастатического КРРПЖ и прогрессирования боли, которые являются значимыми для пациентов.
5. Комбинация даролутамида и АДТ продемонстрировала благоприятный и управляемый профиль безопасности. Добавление даролутамида к АДТ не характеризовалось увеличением частоты НЯ. Отмена проводимой терапии регистрировалась реже в группе даролутамида, чем в группе плацебо.
6. Регистрация режима терапии даролутамид + АДТ для лечения пациентов с мГЧРПЖ в России ожидается в конце 2025 г. – начале 2026 г.
7. Рекомендовано включение тезиса о назначении комбинации даролутамид + АДТ у пациентов с мГЧРПЖ в Клинические рекомендации Минздрава России для расширения возможностей терапии больных данной когорты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3?ysclid=mhsutk8ewi139696312 (дата обращения: 10.11.2025).
Prostate cancer. Clinical guidelines, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3?ysclid=mhsutk8ewi139696312 (accessed: 10.11.2025).
3. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы». Онкоурология 2023;19(1):178–84.
DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184
Resolution of the Panel of Experts on "The current approaches to drug therapy in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer". Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):178–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-178-184
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–66.
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):242–66. (In Russ.).
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2026. National Comprehensive Cancer Network. 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed: 10.11.2025).
6. Horwich A., Parker C., Bangma C. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(9):1119–33.
7. Fizazi K., Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol 2023;34(6)1–7.
8. Cornford P., Tilki D. van den Bergh R.C.N. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2024. Available at: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf (accessed: 15.07.2024).
9. 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
10. Pajouhesh H., Lenz G. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. NeuroRx 2005;2(4):541–53. DOI: 10.1602/neurorx.2.4.541
11. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы». Онкоурология 2020;16(4):220–3.
DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-220-223
Resolution of the Expert Council "Current approaches to pharmacotherapy of non-metastatic castration-resistant prostate cancer". Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):220–3. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-220-223
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747

13. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
14. Drudge-Coates L., Oh W.K., Tombal B. et al. Recognizing symptom burden in advanced prostate cancer: a global patient and caregiver survey. Clin Genitourin Cancer 2018;16:e411–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.09.015
15. Al-Batran S.E., Hozaeel W., Tauchert F.K. et al. The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). Ann Oncol 2015;26(6):1244–8. DOI: 10.1093/annonc/mdv129
16. Parker C., Zhan L., Cislo P. et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalization: an analysis from phase 3 randomized Alpharadin in symptomatic prostate cancer patients (ALSYMPCA) trial. Eur J Cancer 2017; 71:1–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.020
17. Moilanen A., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. Scic Rep 2015;5(1):12007. DOI: 10.1038/srep12007
18. Smith M., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Eng J Med 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
19. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671. Erratum in: N Engl J Med 2022;387(9):860. DOI: 10.1056/NEJMx220007
20. Общая характеристика лекарственного препарата Нубека®. ЛП №(007078)-(РГ-RU). Актуальная версия инструкции от 01.10.2024.
General characteristics of the medicinal product Nubeka®. LP No. (007078)-(РГ-RU). Current version of the instructions from 01.10.2024.
21. Saad F., Vjaters E., Shore N. et al.; ARANOTE Study Investigators. Darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer from the phase III ARANOTE trial. J Clin Oncol 2024;42(36):4271–81. DOI: 10.1200/JCO-24-01798

ЭКСПЕРТЫ:

Алексеев Борис Яковлевич (председатель Совета экспертов), *член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ученый секретарь РООУ, главный редактор журнала «Онкоурология», заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва)*

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

Гладков Олег Александрович, *д.м.н., заслуженный врач РФ, заведующий отделом телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск)*

Зырянов Александр Владимирович, *д.м.н., профессор, член Правления РООУ, руководитель Областного урологического центра ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург)*

Калпинский Алексей Сергеевич, *к.м.н., член Правления РООУ, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)*

Капаев Илья Владимирович, *медицинский директор АО «Байер» и руководитель Медицинского кластера стран СНГ (Москва)*

Кельн Артем Александрович, *к.м.н., онколог-уролог, онколог ГАУЗ ТО «МКМЦ Медицинский город», доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень)*

Копыльцов Евгений Иванович, *к.м.н., заслуженный врач РФ, член Правления РООУ, заведующий урологическим отделением БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер» (Омск)*

Матвеев Всеволод Борисович (председатель Совета экспертов), *академик РАН, д.м.н., профессор, президент РООУ, заместитель директора по инновационной деятельности, заведующий отделением онкоурологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)*

Семенов Андрей Владимирович, *д.м.н., заведующий отделением онкоурологии ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» (Иваново)*

Суколинская Елена Владимировна, *к.м.н., заведующая лабораторией противоопухолевой лекарственной терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)*

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

Усынин Евгений Анатольевич, *д.м.н., член Правления РООУ, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)*

Шевчук Ирина Мусаевна, *к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва)*

Финансирование. Исследование проведено при поддержке АО «Байер».
Funding. The study was performed with support from the Bayer company.

Статья поступила: 03.11.2025. **Принята к публикации:** 11.11.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 03.11.2025. **Accepted for publication:** 11.11.2025. **Published online:** 31.10.2025.

Полякову Сергею Львовичу – 60 лет!

29 сентября 2025 г. исполнилось 60 лет директору Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии (РНПЦ ОМР) им. Н.Н. Александрова, доктору медицинских наук, профессору Сергею Львовичу Полякову.

Сергей Львович родился в г. Брянске. В 1988 г. окончил Минский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». С 1988 по 1989 г. прошел интернатуру по специальности «хирургия» в Гомельской областной больнице. С 1989 по 1991 г. работал в Гомельском онкологическом диспансере в должности врача-онколога-уролога. В 1991 г. поступил в клиническую ординатуру в НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР, которую окончил в 1993 г. Работал младшим научным сотрудником, врачом-урологом, старшим научным сотрудником, ведущим научным сотрудником, заведующим онкологическим (урологическим) отделением (2005–2010 гг.), заведующим лабораторией онкоурологической патологии (2010–2020 гг.) РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

В 1997 г. С.Л. Поляков защитил кандидатскую диссертацию по теме «Лечение больных почечно-клеточным раком с множественными отдаленными метастазами», в 2018 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Комплексное лечение рака предстательной железы III–IV стадии без отдаленных метастазов». В 2023 г. ему присвоено ученое звание профессора. С 20 февраля 2020 г. и по настоящее время С.Л. Поляков – директор РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Более 30 лет Сергей Львович занимается научными исследованиями в области онкологии. Внес большой вклад в развитие белорусской школы онкоурологии и формирование службы онкологии в Республике Беларусь, что позволило достичь мирового уровня результатов в лечении злокачественных новообразований. С.Л. Поляков в совершенстве владеет всеми видами сложных и высокотехнологичных хирургических вмешательств при злокачественных опухолях онкологического профиля. Им выполнено более 2600 операций на органах малого таза и верхних мочевых путях.

Сергей Львович является основателем нового направления в отечественной онкологии по разработке и внедрению научно обоснованных мер по комплексному лечению местно-распространенного рака предстательной железы. Впервые в республике им разработана методика общей гипертермии с химиотерапией на фоне введения интерферона при генерализованном раке почки. Он является разработчиком и активным участником внедрения программы скрининга рака предстательной железы в Республике Беларусь, благодаря которой раннее выявление данной патологии позволяет снизить смертность среди мужчин активного возраста.

В настоящее время С.Л. Поляков – научный руководитель подпрограммы «Злокачественные опухоли» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг». Является руководителем многих государственных научно-технических заданий и международных проектов, в рамках которых изучены основные тенденции эпидемиологии онкологических заболеваний, разработаны методы комплексного лечения при опухолях различных локализаций, высокотехнологичные операции при опухолях мочеполовой системы, методы иммуно- и химиотерапии с использованием различных модифицирующих воздействий, методы фотодинамической диагностики и терапии, выявлены некоторые молекулярно-генетические особенности патогенеза злокачественных опухолей.

Под его руководством продолжаются исследования по разработке новых методов оказания медицинской помощи в онкологии, в том числе при раке яичка, предстательной железы, почки, а также CAR-T-терапии при лимфомах.

Практическая деятельность С.Л. Полякова отражена в 400 печатных работах, 3 монографиях, 15 инструкциях по применению. Он является членом Всемирной и Европейской ассоциаций урологов, лауреатом Государственной премии Республики Беларусь в области науки и техники. В 2010 г. награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», в 2016 г. – медалью «За трудовые заслуги», избирался депутатом Минского областного Совета депутатов, членом Президиума VII Всебелорусского народного собрания.

Сергей Львович, примите сердечные поздравления от всех российских онкоурологов с пожеланием крепкого здоровья, преумножения достижений и дальнейшего плодотворного сотрудничества!

Зырянову Александру Владимировичу – 60 лет!

3 октября 2025 г. отметил 60-летний юбилей член Правления РООУ, руководитель Областного урологического центра ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор Александр Владимирович Зырянов.

После окончания в 1989 г. Свердловского государственного медицинского института А.В. Зырянов работал врачом-урологом и младшим научным сотрудником урологического отделения Свердловского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии. В 1996 г. защитил кандидатскую диссертацию в Московской медицинской академии им. Сеченова. С 1995 по 2003 г. работал врачом-урологом урологического отделения № 4 Свердловской областной клинической больницы № 1 (г. Екатеринбург). В 2003 г. А.В. Зырянов защитил докторскую диссертацию на тему «Ретроперитонеальные малоинвазивные операции при стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента» в НИИ урологии Минздрава России (г. Москва). С 2003 по 2014 г. был заведующим отделением онкоурологии в Свердловской областной клинической больнице № 1. С 2014 по 2017 г. – заведующим кафедрой онкологии с курсом урологии Тюменского государственного медицинского университета, руководителем Тюменского областного урологического центра, главным внештатным специалистом урологом Департамента здравоохранения Тюменской области, научным руководителем Тюменского областного онкодиспансера. С 2017 по 2018 г. был проректором по учебной работе, а с 2018 по 2019 г. – проректором по научно-исследовательской и клинической работе, заведующим кафедрой урологии Уральского государственного медицинского университета на базе Свердловской областной клинической больницы № 1. С 2019 г. является руководителем Областного урологического центра Свердловской областной клинической больницы № 1.

А.В. Зыряновым совместно с коллегами изобретены и внедрены в клиническую практику микрохирургические инструменты для операций на мочевыводящих путях, получившие дипломы Минздрава России на Всероссийской выставке медицинского оборудования в 2000 г. Александр Владимирович имеет 7 изобретений и патентов по разработке малоинвазивных операций на почках и органах мочеполовой системы. За разработку данных операций в 1999 г. в Стокгольме он был удостоен диплома и премии Европейской ассоциации урологов за лучшую работу. В 2004 г. А.В. Зырянов был приглашен в качестве лектора в Robert Wood Johnson Medical School (Нью-Джерси, США).

При его активном участии в 2006 г. разработана и внедрена губернаторская программа в Свердловской области «Урологическое здоровье мужчины», которая признана на федеральном уровне и является одной из составляющих Национальной программы «Здоровье». В 2006 г. А.В. Зырянов впервые в регионе Урал–Сибирь–Дальний Восток внедрил современный метод лечения больных раком предстательной железы – брахитерапию, основанную на имплантации в предстательную железу короткоживущих радиоактивных источников на основе ^{125}I. В 2007 г. впервые в России выполнил роботассистированную простатэктомию и резекцию почки на роботизированном комплексе da Vinci. С 2007 г. А.В. Зырянов является приглашенным профессором ведущего онкологического центра США Fox Chase Cancer Center.

В 2011 г. он признан лучшим врачом года России и получил диплом на XI Всероссийском конкурсе Минздрава России. В 2012 г. получил приз на конкурсе «Медицинский олимп» городского отдела здравоохранения г. Екатеринбурга в номинации «Спасение года».

А.В. Зырянов является автором 165 научных работ. Под его руководством защищены 4 кандидатские и 1 докторская диссертации. Он является членом Российской и Европейской ассоциаций урологов, Правления Российского общества онкоурологов и редакционной коллегии журнала «Онкоурология», возглавляет российскую ассоциацию брахитерапевтов «Брахирус».

Александр Владимирович, от редакции журнала «Онкоурология» и Российского общества онкоурологов примите искренние поздравления, пожелания крепкого здоровья, дальнейшего процветания и семейного благополучия!

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

– название статьи,
– инициалы и фамилии всех авторов,
– ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
– полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
– адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

– фамилия, имя, отчество полностью,
– занимаемая должность,
– ученая степень, ученое звание,
– персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: http://orcid.org/),
– персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial. asp),
– контактный телефон,
– адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– вклад всех авторов в работу,
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
– информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу roou@roou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.