

№ 2
ОНКОУРОЛОГИЯ
CANCER UROLOGY

2025

Том 21 / Vol. 21

**Факторы прогноза у больных раком почки
с метастазами в костях**

**Хирургические риски при выполнении
радикальной цистэктомии**

**МикроРНК в дифференциальной диагностике
тератом**

XX КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Москва, 9–10 октября 2025 г.

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



<https://oncourology.abvpress.ru>

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./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 И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.И. Беликова belikova@abvpress.ru

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

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)
Онкоурология. 2025.
Том 21. № 2. 1–216
© 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>

2 TOM 21 '25

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Велиев Евгений Ибадович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Герiatricкого 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 Шива (Рамат-Ган, Израиль)

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

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

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

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

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



<https://oncourology.abvpress.ru>

CANCER UROLOGY

**QUARTERLY
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL**

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

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

FOUNDED IN 2005

2 VOL. 21
'25

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 I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru
Project Manager A.I. Belikova belikova@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (III 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 2. 1–216
© Design, layout PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

<https://oncourology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

COORDINATING EDITOR

Perepechin, Dmitriy V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Oncology, 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. Saviitskiy 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 Oncology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Director General, National Medical Research Radiological Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

Monod, Pierre, MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urology, Ilynskaya Hospital (Moscow, Russian Federation)

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Martov, Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

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

Savelov, Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам 14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград, С.В. Кострицкий
 Анализ показателей выживаемости и оценка факторов прогноза у больных раком почки с метастазами в костях 15

В.А. Чубенко, О.В. Бакланова, А.С. Калтинский, С.З. Сафина, А.А. Лебединец, В.В. Петкау, Э.Л. Парсаданова, Ю.В. Анжиганова, О.Ю. Новикова, В.С. Брагина, Е.В. Ткачева, А.О. Шкуртат, М.И. Глузман, Р.А. Зуков, И.В. Тимофеев
 Эффективность комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения метастатического почечно-клеточного рака: подгрупповой анализ исследования RAVE-Renal. 25

К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов, Е.В. Шутов, О.Ю. Нестерова, С.С. Лебедев, Г.М. Запиров
 Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой 33

И.В. Тимофеев, А.В. Султанбаев, Д.М. Дубовиченко, М.Ж. Мурзалина, А.А. Волков, Р.В. Орлова, И.А. Утяшев, Г.Д. Малина, М.И. Глузман
 Результаты применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке промежуточного и высокого риска в условиях реальной клинической практики. 42

Рак мочевого пузыря

И.В. Каплиева, Е.М. Атаева, Е.М. Францияни, Л.К. Трепитаки, Ю.А. Петрова, А.Н. Шевченко, П.С. Качесова, Д.А. Швырев, С.Г. Власов
 Сахарный диабет 2-го типа и немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря: особенности содержания компонентов системы эпидермального фактора роста в крови, моче, опухоли 48

М.В. Беркут, Н.Ф. Кротов, А.К. Носов
 Хирургические риски при радикальной цистэктомии: опыт специализированного центра 56

М.Б. Зингеренко, А.Г. Иванов, И.О. Аванесян
 Периперационные результаты и качество жизни при различных методах деривации мочи после робот-ассистированной цистэктомии 68

Рак предстательной железы

А.Э. Тальшинский, А.В. Говоров, И.Г. Камышанская, Н.А. Рубцова, О.В. Крючкова, Е.В. Заря, Д.Ю. Пушкарь
 Определение частоты расхождения градирующей группы ISUP после стандартной биопсии предстательной железы и радикальной простатэктомии: мультицентровое исследование 74

И.В. Асфандиярова, А.О. Власова, Ю.Б. Великомолова, В.С. Шекин, М.Ф. Урманцев, В.Н. Павлов
 Биобанкирование ткани рака предстательной железы 82

М.И. Волкова, К.А. Турупаев
 Роль даролутамида в интенсификации лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы: кому нужна тройная комбинация? 89

А.И. Стукань, С.В. Вторушин, А.П. Богдан, Т.Ю. Семиглазова, Х.Р. Товбулатова, В.Н. Бодня, В.А. Порханов, А.А. Довлатбекян, М.А. Чагиев, Д.В. Хорева
 Мутации генов HRR и характеристики опухолевого микроокружения как предикторы ответа на терапию олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. 104

Рак яичка

К.С. Немцева, В.Б. Матвеев, С.В. Винокурова, Н.В. Елкина, М.Д. Федорова, Д.С. Елкин, О.А. Халмурзаев, Г.А. Аракелян
 Поиск новых микроРНК для дифференциальной диагностики тератом 119

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- З.А. Багателия, Д.Н. Греков, С.С. Лебедев, Н.Ю. Соколов, А.Г. Миненкова, И.А. Глушенко, Н.С. Чибисов, Р.М. Медведев, К.Б. Колонтарев, Л.В. Решетов, К.С. Скрупский, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь*
Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с местно-распространенным раком почки и критическим поражением коронарных артерий: клинический случай. 126
- Т.Х. Назаров, Е.С. Шпилея, И.В. Рычков, А.Д. Красильников, Е.С. Кривоносос, С.А. Винничук*
Инвертированная уротелиальная папиллома мочевого пузыря с сопутствующей гиперплазией предстательной железы и камнями мочевого пузыря: клиническое наблюдение. 132
- А.К. Заренкова, Ф.И. Салимзянов, М.Е. Абрамов, М.С. Гилева, К.А. Фирсов, А.А. Румянцев*
Саркома Юинга почки: клинический случай и обзор литературы 138
- А.В. Климов, А.О. Карякин, Н.Ц. Дробот, Э.О. Газарян, Р.М. Кабардаев, А.К. Валиев, В.Б. Матвеев, С.В. Аверьянова*
Комбинация леватиниба с пембролизумабом при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза. 145
- А.А. Киричек, Е.А. Соколов, С.С. Лебедев, К.О. Цеденова*
Эффективность кабозантиниба в 1-й линии терапии прогрессирующих первично-множественных метакриальных почечно-клеточных карцином: клиническое наблюдение 153

ОБЗОРЫ

- С.В. Попов, А.В. Дунаев, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, Т.А. Леявина, Е.В. Потапова, А.Ю. Винокуров, Н.С. Буненков, И.О. Шмидт, Р.О. Грушевский, Е.А. Малышев, А.Х. Бештоев*
Расширение показаний антигипоксантного инфузионного раствора фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы 167
- Д.В. Перлин*
Фумараты в профилактике гипоксических и реперфузионных повреждений почки: далеко ли до хирургии? Рецензия на статью «Расширение показаний антигипоксантного инфузионного раствора фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы» 180
- В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, О.А. Маляян*
Обзор эффективности применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики рака предстательной железы 182
- Е.В. Ефанова, Ж.А. Старцева, С.А. Фурсов, А.Л. Чернышова, О.А. Ткачук, А.А. Черняков*
Современный взгляд на терморрадиотерапию в комплексном лечении рака предстательной железы 192

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, М.Р. Назиров, Г.Д. Ефремов, М.А. Соколов, Ж.В. Комарова, Е.В. Фролова, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*
Терапия белково-пептидным комплексом эмбриональных стволовых клеток как метод уменьшения нефротоксического действия химиопрепарата цисплатин 198

ЮБИЛЕЙ 211

ПОЗДРАВЛЕНИЯ 212

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 214

To the Reviewers: Letter of Appreciation. 14

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostritsky
Analysis of survival rates and evaluation of prognostic factors in patients with bone metastases of renal cancer 15

V.A. Chubenko, O.V. Baklanova, A.S. Kalpinskiy, S.Z. Safina, A.A. Lebedinets, V.V. Petkau, E.L. Parsadanova, Yu.V. Anzhiganova, O.Yu. Novikova, V.S. Bragina, E.V. Tkacheva, A.O. Shkurat, M.I. Gluzman, R.A. Zukov, I.V. Tsimafeyeu
Efficacy of avelumab and axitinib depending on disease burden in patients with metastatic renal cell carcinoma: a subgroup analysis of the RAVE-Renal trial 25

K.S. Titov, M.V. Epifanova, A.A. Alimov, E.V. Shutov, O.Yu. Nesterova, S.S. Lebedev, G.M. Zapirov
Assessment of kidney injury during immune-targeted therapy (pembrolizumab + axitinib) in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney 33

I.V. Tsimafeyeu, A.V. Sultanbaev, D.M. Dubovichenko, M.J. Murzalina, A.A. Volkov, R.V. Orlova, I.A. Utyashev, G.D. Malina, M.I. Gluzman
Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma 42

Urinary bladder cancer

I.V. Kaplieva, E.M. Ataeva, E.M. Frantsiyants, L.K. Trepitaki, Yu.A. Petrova, A.N. Shevchenko, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev, S.G. Vlasov
Type 2 diabetes mellitus and non-muscle invasive bladder cancer: characteristics of the epidermal growth factor system components content in blood, urine, and tumor 48

M.V. Berkut, N.F. Krotov, A.K. Nosov
Surgical risks in radical cystectomy: experience of a specialized center. 56

M.B. Zingerenko, A.G. Ivanov, I.O. Avanesyan
Perioperative results and quality of life for various methods of urinary diversion after robot-assisted cystectomy 68

Prostate cancer

A.E. Talyshinskii, A.V. Govorov, I.G. Kamyshanskaya, N.A. Rubtsova, O.V. Kryuchkova, E.V. Zarya, D.Yu. Pushkar
Determining the frequency of discrepancies in ISUP values for prostate cancer after standard biopsy and radical prostatectomy: multicenter study 74

I.V. Asfandiyarova, A.O. Vlasova, Yu.B. Velikomolova, V.S. Shchekin, M.F. Urmantsev, V.N. Pavlov
Biobanking prostate tissue 82

M.I. Volkova, K.A. Turupaev
Role of darolutamide in intensification of treatment of patients with hormone-sensitive prostate cancer: who needs the triplet combination? 89

A.I. Stukan, S.V. Vtorushin, A.P. Bogdan, T.Yu. Semiglazova, Kh.R. Tovbulatova, V.N. Bodnya, V.A. Porkhanov, A.A. Dovlatbekyan, M.A. Chagiev, D.V. Khoreva
HRR gene mutations and characteristics of the tumor microenvironment as predictors of response to olaparib therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer 104

Testicular cancer

K.S. Nemtseva, V.B. Matveev, S.V. Vinokurova, N.V. Elkina, M.D. Fedorova, D.S. Elkin, O.A. Khalmurzaev, G.A. Arakelyan
Search for new microRNAs for differential diagnosis of teratomas 119

CLINICAL NOTES

- Z.A. Bagatelia, D.N. Grekov, S.S. Lebedev, N.Yu. Sokolov, A.G. Minenkova, I.A. Glushenko, N.S. Chibisov, R.M. Medvedev, K.B. Kolontarev, L.V. Reshetov, K.S. Skrupskiy, A.V. Govorov, D.Yu. Pushkar*
Multidisciplinary approach in treatment of a patient with locally advanced renal cancer and critical coronary artery disease: clinical case 126
- T.Kh. Nazarov, E.S. Shpilenya, I.V. Rychkov, A.D. Krasilnikov, E.S. Krivososov, S.A. Vinnichuk*
Inverted urothelial papilloma of the bladder with concomitant benign prostate hyperplasia and bladder stones: case report 132
- A.K. Zarenkova, F.I. Salimzyanov, M.E. Abramov, M.S. Gileva, K.A. Firsov, A.A. Rumyantsev*
Ewing sarcoma: Clinical case and literature review 138
- A.V. Klimov, A.O. Karyakin, N.Ts. Drobot, E.O. Gazaryan, R.M. Kabardaev, A.K. Valiev, V.B. Matveev, S.V. Averianova*
Combination of lenvatinib and pembrolizumab in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and factors of poor prognosis 145
- A.A. Kirichek, E.A. Sokolov, S.S. Lebedev, K.O. Tsedenova*
Efficacy of cabozantinib in the 1st line therapy of progressing multiple primary metachronous renal cell carcinomas: clinical observation 153

REVIEWS

- S.V. Popov, A.V. Dunaev, R.G. Guseynov, K.V. Sivak, T.A. Lelyavina, E.V. Potapova, A.Yu. Vinokurov, N.S. Bunenkov, I.O. Shmidt, R.O. Grushevskiy, E.A. Malyshev, A.H. Beshtoev*
Expanding indications for sodium fumarate anti-hypoxia infusion solution in kidney cancer surgery: literature review 167
- D.V. Perlin*
Fumarates in the prevention of hypoxic and reperfusion kidney injury: how far is it to surgery? Review of the article “Expanding the indications of antihypoxant infusion solution of sodium fumarate in kidney cancer surgery: literature review” 180
- V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, O.A. Mailyan*
Review of the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy for prostate cancer diagnosis 182
- E.V. Efanova, Zh.A. Startseva, S.A. Fursov, A.L. Chernyshova, O.A. Tkachuk, A.A. Chernyakov*
A modern view on thermoradiotherapy in integrative treatment of prostate cancer 192

PRECLINICAL STUDIES

- V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, M.R. Nazirov, G.D. Efremov, M.A. Sokolov, Zh.V. Komarova, E.V. Frolova, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*
Therapy with a protein-peptide complex from embryonic stem cells as a method of reducing nephrotoxic effect of chemotherapy drug cisplatin 198

JUBILEE 211

CONGRATULATIONS 212

INFORMATION FOR AUTHORS 214

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. Аtdueву, профессору М.И. Волковой, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору Д.В. Перлину, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. М.В. Беркут, к.м.н. М.И. Глузман, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Л.В. Москвиной, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 2-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 V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor D.V. Perlin; S.A. Varlamov, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A.K. Nosov, DMSc; M.V. Berkut, PhD; M.I. Gluzman, PhD; N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; L.V. Moskvina, PhD; A.M. Popov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2025.

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

Анализ показателей выживаемости и оценка факторов прогноза у больных раком почки с метастазами в костях

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

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

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

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

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

Введение. Для пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) с метастазами в костях необходим поиск новых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости.

Цель исследования – проанализировать показатели выживаемости и выявить прогностические факторы у больных раком почки с метастазами в костях.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 350 пациентов с костными метастазами ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице №62 и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. К группе промежуточного прогноза были отнесены 117 (33,4 %) больных, к группе неблагоприятного прогноза – 169 (48,3 %). В исследовании изучены клинико-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных ПКР с метастазами в костях. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Майера, таблиц дожития и математической модели дожития.

Результаты и заключение. Показатели 3-, 5-летней общей выживаемости (ОВ) больных ПКР с метастазами в костях составили 38 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 33–44) и 23 % (95 % ДИ 18–28) соответственно, при этом медиана ОВ составила 28,3 мес (95 % ДИ 23,6–32,9) ($p < 0,001$).

В однофакторном анализе статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ($p < 0,001$), степень дифференцировки опухоли по Фурману ($p < 0,001$), тип и количество метастазов ($p < 0,001$), метастазы в легких ($p = 0,027$), печени ($p = 0,013$) и лимфатических узлах ($p < 0,001$), прогноз по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) ($p < 0,001$), проведение лучевой терапии ($p = 0,003$) и нефрэктомии ($p < 0,001$) влияли на показатели ОВ у больных с костными метастазами ПКР. При многофакторном анализе статус по шкале ECOG, степень дифференцировки опухоли по Фурману, тип и количество метастазов, проведение лучевой терапии и нефрэктомии были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с раком почки с метастазами в костях ($p < 0,001$).

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастаз в костях, общая выживаемость, прогностический фактор

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Анализ показателей выживаемости и оценка факторов прогноза у больных раком почки с метастазами в костях. Онкоурология 2025;21(2):15–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-15-24>

Analysis of survival rates and evaluation of prognostic factors in patients with bone metastases of renal cancer

D. V. Semenov^{1,2}, R. V. Orlova^{1,2}, V. I. Shirokorad³, S. V. Kostritsky³

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

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

³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143423, Russia

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

Background. In patients with bone metastases of renal cell cancer (RCC), the search for new prognostic factors affecting survival rates is necessary.

Aim. To analyze survival rates and identify prognostic factors in patients with RCC metastases in the bones.

Materials and methods. A retrospective analysis of data of 350 patients with bone metastases of RCC treated at the Moscow City Oncologic Hospital No. 62 and the City Clinical Oncologic Dispensary (Saint Petersburg) from 2006 to 2022 was performed. 117 (33.4 %) patients were classified into the group of intermediate prognosis, 169 (48.3 %) – into the group of poor prognosis. The study investigated clinical and morphologic prognostic factors affecting survival rates in patients with bone metastases of RCC. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) through construction of Kaplan–Meier curves and survival tables, development of a mathematical model of survival.

Results and conclusion. 3-year, 5-year overall survival (OS) of patients with RCC bone metastases was 38 % (95 % confidence interval (CI) 33–44) and 23 % (95 % CI 18–28), respectively, with a median OS of 28.3 months (95 % CI 23.6–32.9) ($p < 0.001$).

In single factor analysis, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status ($p < 0.001$), Fuhrman tumor differentiation grade ($p < 0.001$), type and number of metastases ($p < 0.001$), metastases to the lung ($p = 0.027$), liver ($p = 0.013$) and lymph nodes ($p < 0.001$), IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) prognosis ($p < 0.001$), radiation therapy ($p = 0.003$) and nephrectomy ($p < 0.001$) affected OS in patients with bone metastases of RCC. In multivariate analysis, ECOG status, Fuhrman tumor differentiation degree, type and number of metastases, radiotherapy and nephrectomy were additional factors affecting OS in patients with RCC bone metastases ($p < 0.001$).

Keywords: renal cell cancer, bone metastases, overall survival, prognostic factor

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Analysis of survival rates and evaluation of prognostic factors in patients with bone metastases of renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):15–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-15-24>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований в мире, составляя около 5 % среди мужчин и 3 % среди женщин [1]. В настоящее время до 20–30 % пациентов с ПКР имеют отдаленные метастазы на момент первоначальной диагностики, при этом кости поражаются у 30 % больных [2, 3]. Стоит отметить, что частота костных метастазов выше у пациентов со светлоклеточным раком [4] и составляет 19,7–33,5 % [5]. Несмотря на успехи в медикаментозном и хирургическом лечении первичного ПКР, общая выживаемость (ОВ) больных после развития метастазов в костях составляет всего 19,7 мес [6, 7], при этом медиана ОВ колеблется от 12 до 28 мес [8]. Метастазы в костях вызывают такие осложнения, как боль, гиперкальциемия, патологические переломы и компрессия спинного мозга [9]. Наличие метастазов в костях или печени значительно снижают ОВ по сравнению с другими метастатическими очагами [10], при этом у больных с солитарными, единичными и множественными метастазами медиана ОВ составляет 28, 18 и 9 мес соответственно [11, 12].

В настоящее время не разработаны прогностические модели для больных ПКР с метастазами в костях. Выяснение прогностических предикторов развития костных метастазов у пациентов с метастатическим ПКР имеет важное клиническое значение, улучшает эффективность комплексного лечения и снижает риск скелетных осложнений [13]. Персонализированный

подход должен способствовать оптимизации комплексной терапии больных с костными метастазами ПКР в целях увеличения показателей выживаемости и повышения качества жизни.

Цель исследования — анализ влияния прогностических факторов у больных раком почки с метастазами в костях в целях выделения предикторов, влияющих на показатели ОВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 350 пациентов с костными метастазами ПКР, которым выполнено комбинированное лечение на базе Городской онкологической больницы № 62 и Городского онкологического диспансера (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. Средний возраст больных составил $60,1 \pm 9,7$ (22–82) года.

В исследовании изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости больных ПКР с метастазами в костях. Все пациенты получали системную противоопухолевую терапию, при этом таргетная терапия проведена 336 (96 %) больным, а терапия ингибиторами контрольных точек — 14 (4 %).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера,

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 350$)

Table 1. Characteristics of the patients ($n = 350$)

Характеристика Characteristic	n (%)	Характеристика Characteristic	n (%)
Пол: Gender:		Тип метастазов: Metastases type:	
мужской male	253 (72,3)	метахронные metachronous	181 (51,7)
женский female	97 (27,7)	синхронные synchronous	169 (48,3)
Возраст, лет: Age, years:		Количество метастазов: Number of metastases:	
18–44	22 (6,3)	солитарные solitary	49 (14,0)
45–59	131 (37,4)	единичные single	54 (15,4)
60–74	171 (48,8)	множественные multiple	247 (70,6)
≥75	26 (7,5)	Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:	
Статус по шкале ECOG: ECOG status:		благоприятный favorable	64 (18,3)
0	14 (4,0)	промежуточный intermediate	117 (33,4)
1	105 (30,0)	неблагоприятный poor	169 (48,3)
2	141 (40,3)	Локализация метастазов: Metastases:	
3	90 (25,7)	легкие lungs	197 (56,3)
Локализация первичной опухоли Location of the primary tumor		печень liver	54 (15,4)
справа right	185 (52,9)	головной мозг brain	19 (5,4)
слева left	156 (44,6)	Предыдущая нефрэктомия Prior nephrectomy	141 (40,3)
двусторонняя bilateral	9 (2,6)	Лучевая терапия Radiation therapy	80 (22,9)
Гистологический вариант: Histological type:		Примечание. ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки. <i>Note.</i> ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.	
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	312 (89,1)		
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	38 (10,9)		
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₁	50 (14,3)		
G ₂	136 (38,9)		
G ₃	164 (46,9)		

различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Кокса. Проводили анализ показателей ОВ у больных ПКР с костными метастазами в зависимости от пола, возраста, локализации первичной опухоли и гистологического варианта, степени градации по Фурману, группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического

рака почки), типа, количества и локализации метастазов, проведения нефрэктомии и лучевой терапии.

Результаты

Клинико-морфологические характеристики 350 больных представлены в табл. 1.

К группе промежуточного прогноза были отнесены 117 (33,4 %) больных, к группе неблагоприятного прогноза – 169 (48,3 %), к группе благоприятного прогноза – 64 (18,3 %) ($p < 0,001$).

Светлоклеточный ПКР выявлен у 312 (89,1 %) больных. Синхронные метастазы установлены у 169 (48,3 %) пациентов; солитарные, единичные и множественные костные метастазы выявлены у 49 (14 %), 54 (15,4 %) и 247 (70,6 %) пациентов соответственно, что говорит о крайне неблагоприятном прогнозе больных данной когорты.

Показатели 3- и 5-летней ОВ в группе всех больных ПКР с метастазами в костях составили 38 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 33–44) и 23 % (95 % ДИ 18–28) соответственно, при этом медиана ОВ составила 28,3 мес (95 % ДИ 23,6–32,9) (рис. 1).

При однофакторном анализе у больных с костными метастазами рака почки выявлено, что отрицатель-

ное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ($p < 0,001$), степень дифференцировки опухоли по Фурману ($p < 0,001$), тип и количество метастазов ($p < 0,001$), метастазы в легких ($p = 0,027$), печени ($p = 0,013$) и лимфатических узлах ($p < 0,001$), прогноз по IMDC ($p < 0,001$), проведение лучевой терапии ($p = 0,003$) и нефрэктомии ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 2–6).

Медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2, 3 составила 56,8 мес (95 % ДИ 32,4 – не достигнута), 52,9 мес (95 % ДИ 35–63,8), 32,9 мес (95 % ДИ 26,5–38,1) и 10,1 мес (95 % ДИ 8,8–12,7), а при G₁, G₂ и G₃ – 60,2 мес (95 % ДИ 42,3–76,3), 38,1 мес (95 % ДИ 31,4–51,1) и 15,6 мес (95 % ДИ 13,1–21,7) соответственно.

Медиана ОВ при метасинхронных и синхронных метастазах составила 32,7 мес (95 % ДИ 28,4–41,2) и 23,2 мес (95 % ДИ 18,5–29,5), а при солитарных, единичных и множественных метастазах – 56,1 мес (95 % ДИ 45,8–72,2), 34,4 мес (95 % ДИ 27,8–53) и 21,3 мес (95 % ДИ 17,6–24,6) соответственно.

Медиана ОВ при метастазах в легких и без них составила 23,4 мес (95 % ДИ 20,9–29,5) и 33,4 мес (95 % ДИ 28,9–41,6), а при метастазах в печени и без них – 13,6 мес (95 % ДИ 12–26,3) и 29,9 мес (95 % ДИ 27,1–35,4) соответственно.

Медиана ОВ при метастазах в лимфатических узлах и без них составила 17,7 мес (95 % ДИ 13,9–26,3) и 31,3 мес (95 % ДИ 28–35,8); при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозе – 53,7 мес (95 % ДИ 35,9–76,3), 35,8 мес (95 % ДИ 30,6–45,8) и 15,6 мес (95 % ДИ 13,6–22,4) соответственно.



Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных почечно-клеточным раком с костными метастазами ($n = 350$)
 Fig. 1. Overall survival (OS) of patients with bone metastases of renal cell carcinoma ($n = 350$)

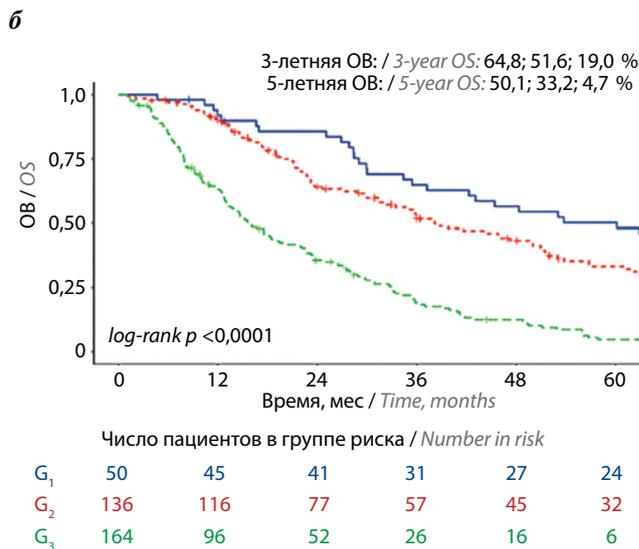
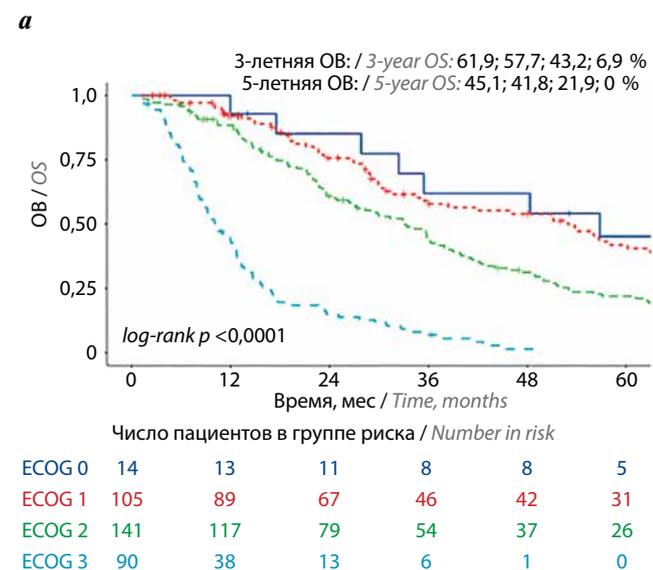


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) больных почечно-клеточным раком с костными метастазами ($n = 350$) в зависимости от статуса по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (ECOG) (а) и дифференцировки опухоли по Фурману (б)
 Fig. 2. Overall survival (OS) of patients with bone metastases of renal cell carcinoma ($n = 350$) depending on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status (а) and Fuhrman tumor differentiation (б)

Таблица 2. Факторы прогноза общей выживаемости больных почечно-клеточным раком с костными метастазами ($n = 350$) (однофакторный и многофакторный анализы)*

Table 2. Prognostic factors for overall survival in patients with bone metastases of renal cell cancer ($n = 350$) (univariate and multivariate analyses)*

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Статус по шкале ECOG ECOG status:			
0	14 (4,0)	–	–
1	105 (30,0)	1,08 (0,58–1,99; $p = 0,810$)	0,79 (0,41–1,52; $p = 0,475$)
2	141 (40,3)	1,61 (0,88–2,92; $p = 0,120$)	0,97 (0,50–1,89; $p = 0,933$)
3	90 (25,7)	6,98 (3,74–13,05; $p < 0,001$)	2,91 (1,40–6,06; $p = 0,004$)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₁	50 (14,3)	–	–
G ₂	136 (38,9)	1,33 (0,93–1,91; $p = 0,122$)	1,36 (0,88–2,09; $p = 0,167$)
G ₃	164 (46,9)	3,42 (2,39–4,88; $p < 0,001$)	2,39 (1,50–3,79; $p < 0,001$)
Тип метастазов: Metastases type:			
метахронные metachronous	181 (51,7)	–	–
синхронные synchronous	169 (48,3)	0,72 (0,57–0,91; $p = 0,007$)	1,55 (1,16–2,07; $p = 0,003$)
Количество метастазов: Number of metastases:			
солитарные solitary	49 (14,0)	–	–
единичные single	54 (15,4)	1,35 (0,89–2,05; $p = 0,164$)	1,51 (0,96–2,36; $p = 0,072$)
множественные multiple	247 (70,6)	2,23 (1,59–3,12; $p < 0,001$)	1,42 (1,30–3,16; $p = 0,002$)
Метастазы в легких: Lung metastases:			
нет present	153 (43,7)	–	–
есть absent	197 (56,3)	1,30 (1,03–1,65; $p = 0,027$)	0,88 (0,65–1,20; $p = 0,426$)
Метастазы в печени: Liver metastases:			
нет present	296 (84,6)	–	–
есть absent	54 (15,4)	1,50 (1,09–2,06; $p = 0,013$)	0,98 (0,69–1,38; $p = 0,891$)
Метастазы в лимфатических узлах: Lymph nodes metastases:			
нет present	253 (72,3)	–	–
есть absent	97 (27,7)	1,61 (1,24–2,09; $p < 0,001$)	0,94 (0,70–1,26; $p = 0,676$)
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	64 (18,3)	–	–
промежуточный intermediate	117 (33,4)	1,37 (0,97–1,94; $p = 0,078$)	1,20 (0,81–1,79; $p = 0,367$)
неблагоприятный poor	169 (48,3)	2,85 (2,06–3,93; $p < 0,001$)	1,49 (0,96–2,32; $p = 0,072$)

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Лучевая терапия: Radiation therapy:			
нет no	270 (77,1)	—	—
да yes	80 (22,9)	0,65 (0,49–0,86; $p = 0,003$)	0,71 (0,53–0,94; $p = 0,019$)
Нефрэктомия: Prior nephrectomy:			
нет no	300 (85,7)	—	—
да yes	50 (14,3)	3,54 (2,48–5,06; $p < 0,001$)	2,15 (1,46–3,16; $p < 0,001$)

*В таблице приведены только факторы, демонстрирующие прогностическую значимость.

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

*The table only presents factors with prognostic value.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.

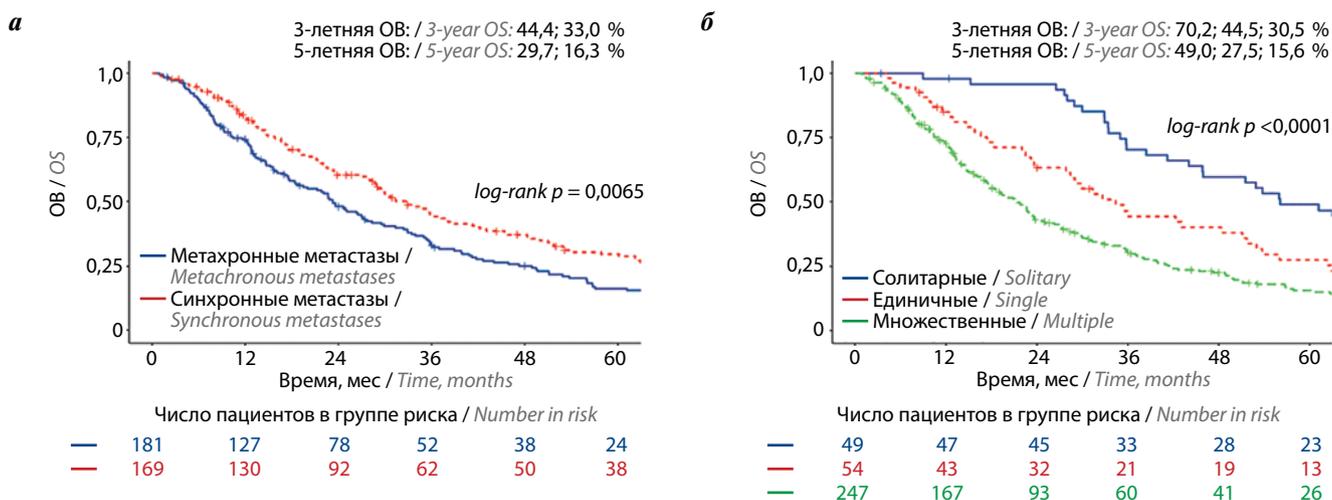


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) больных почечно-клеточным раком с костными метастазами ($n = 350$) в зависимости от типа (а) количества (б) метастазов

Fig. 3. Overall survival (OS) of patients with bone metastases of renal cell carcinoma ($n = 350$) depending on the type (a) and number (b) of metastases

Медиана ОВ при выполнении нефрэктомии и ее отсутствии составила 32,4 мес (95 % ДИ 28,4–35,9) и 12,7 мес (95 % ДИ 8–22,7), а при проведении или отсутствии лучевой терапии – 37,9 мес (95 % ДИ 32,7–51,5) и 23,6 мес (95 % ДИ 21,7–28,9) соответственно.

При многофакторном анализе ECOG статус (отношение рисков (ОР) 2,91; 95 % ДИ 1,40–6,06), степень дифференцировки опухоли по Фурману (ОР 2,39;

95 % ДИ 1,50–3,79), тип (ОР 1,55; 95 % ДИ 1,16–2,07) и количество (ОР 1,42; 95 % ДИ 1,30–3,16) метастазов, а также проведение лучевой терапии (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,53–0,94) и нефрэктомии (ОР 2,15; 95 % ДИ 1,46–3,16) были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов с костными метастазами ПКР (см. табл. 2).

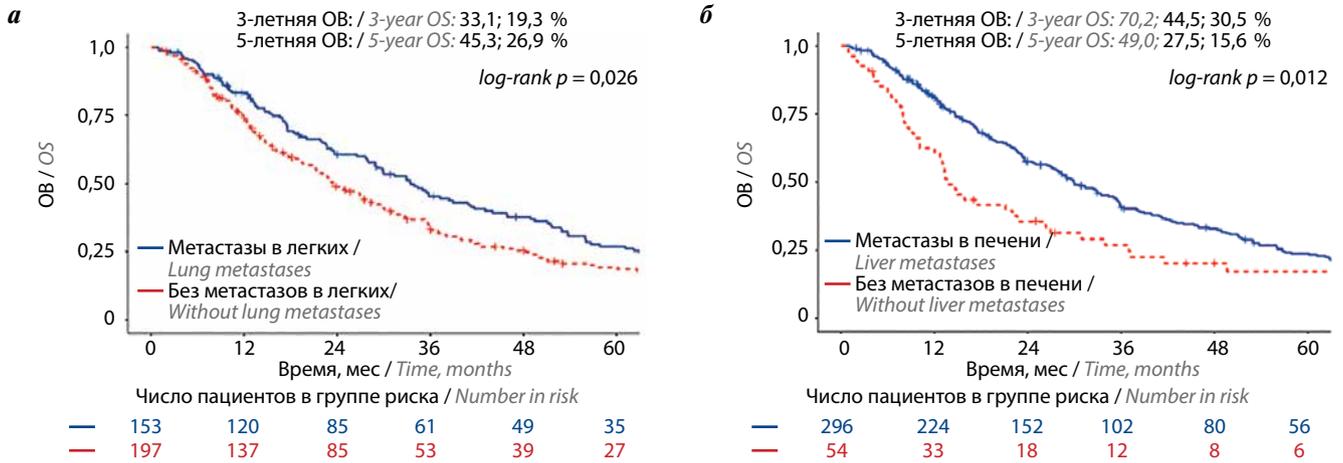


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) больных почечно-клеточным раком с костными метастазами (n = 350) с метастазами в легких и без них (а), с метастазами в печени и без них (б)
Fig. 4. Overall survival (OS) of patients with bone metastases of renal cell carcinoma (n = 350) with and without lung metastases (a), with and without liver metastases (б)

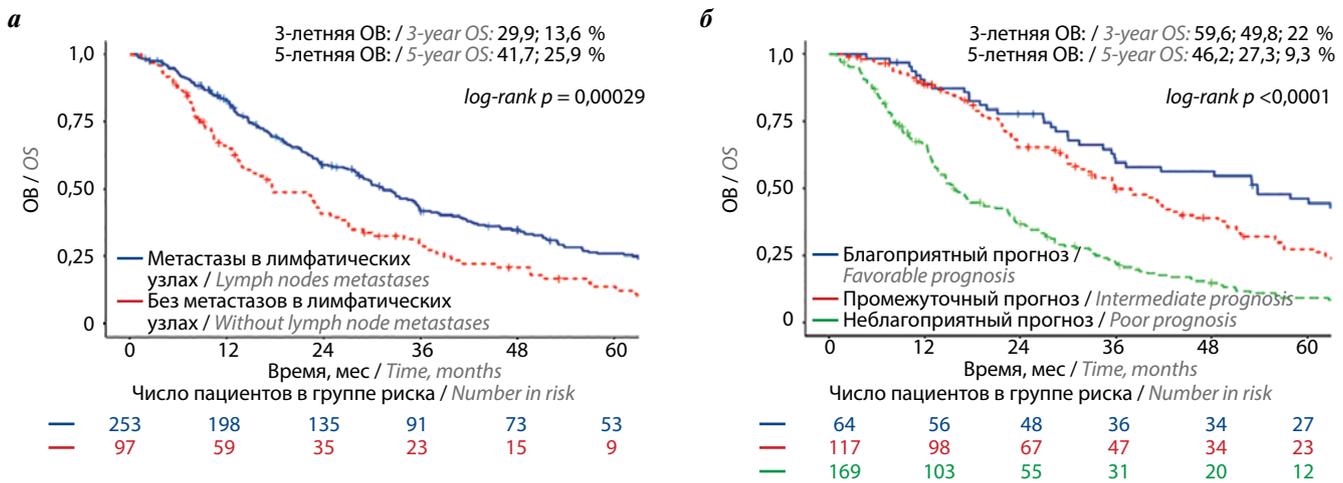


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) больных почечно-клеточным раком с костными метастазами (n = 350) с метастазами в лимфатических узлах и без них (а) и в зависимости от прогноза по шкале Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (IMDC) (б)
Fig. 5. Overall survival (OS) of patients with bone metastases of renal cell carcinoma (n = 350) with and without lymph node metastases (a) and depending on the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognosis (б)

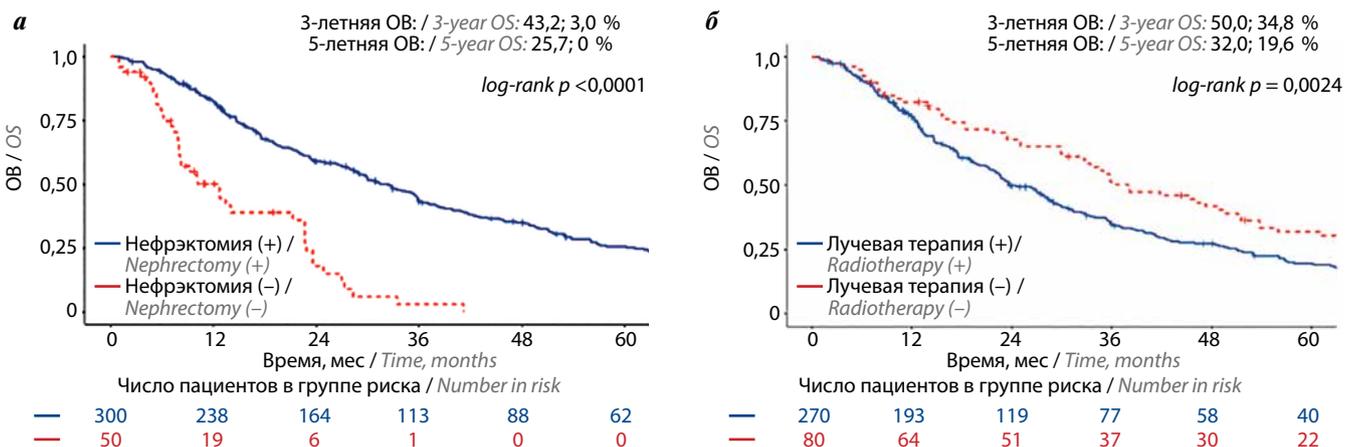


Рис. 6. Общая выживаемость (ОВ) больных почечно-клеточным раком с костными метастазами (n = 350) при выполнении нефрэктомии и без нее (а) и проведении лучевой терапии и без нее (б)
Fig. 6. Overall survival (OS) of patients with bone metastases of renal cell carcinoma (n = 350) with and without nephrectomy (a) and with and without radiation therapy (б)

Обсуждение

У пациентов с ПКР метастазы в костях могут вызывать осложнения, которые часто приводят к неблагоприятным исходам [14]. До сегодняшнего дня не разработано ни одной персонализированной прогностической модели путем объединения всех независимых предикторов у больных ПКР с метастазами в костях. Поэтому необходимо изучить и выявить прогностические факторы у больных с костными метастазами ПКР для повышения показателей выживаемости и эффективности персонализированной системной терапии. В данном исследовании проведен одно- и многофакторный анализы прогностических предикторов у 350 пациентов с метастазами ПКР в костях. При этом показатели 5-летней ОВ составили 23 %, а медиана ОВ в общей когорте – 28,3 мес, что сопоставимо с данными исследования F. Ruatta и соавт. [15] и выше, чем в исследовании METEOR [16].

Исследования прогностических факторов у пациентов с костными метастазами ПКР до настоящего времени были ограничены. Z. Huang и соавт. установили, что короткий период до метастазирования в кости, пожилой возраст больных, метастазирование в несколько органов и отсутствие экспрессии СА-IX ассоциируются с плохим прогнозом [17]. Согласно данным работ T. Gudbjartsson T. и соавт., V. Fícağa и соавт., степень дифференцировки по Фурману является важным прогностическим фактором [18, 19]. У больных ПКР при наличии костных метастазов чаще встречаются низкодифференцированные опухоли по Фурману [20]. В нашем исследовании низкодифференцированные опухоли были неблагоприятным прогностическим фактором, при этом показатели 3- и 5-летней ОВ при G₃ составили 19 и 4,7 % соответственно ($p < 0,0001$).

В ретроспективных исследованиях [21–26] пожилой возраст, мужской пол, градации T и N, метастазы в головном мозге, печени и легких были важными предикторами костных метастазов у пациентов с метастатическим ПКР. В разных исследованиях возраст указывался как фактор, влияющий на прогноз пациентов с костными метастазами ПКР, однако в других исследованиях не было выявлено разницы в прогнозе между молодыми и пожилыми пациентами [27, 28]. В нашей работе мы не выявили разницы в показателях выживаемости в зависимости от возраста ($p = 0,55$) и пола ($p = 0,7$). Влияние локализации первичной опухоли на исходы заболевания при ПКР остается неясным. В работе S. Dong и соавт. риск развития костных метастазов ПКР при опухоли левой почки был аналогичен риску развития костных метастазов ПКР при опухоли правой почки, в то время как у пациентов с двусторонним поражением риск развития костных метастазов был выше [29]. В нашей работе мы не выявили разницу в показателях выживаемости в зависимости от локализации первичной опухоли почки ($p = 0,32$).

Пациенты с множественными костными метастазами ПКР имели худшие показатели выживаемости [30], что подтверждается результатами нашего исследования. Показатели 5-летней ОВ при солитарных, единичных и множественных метастазах в нашей работе составили 49,0; 27,5 и 15,6 % ($p < 0,0001$) с медианой ОВ 56,1; 34,4 и 21,3 мес соответственно.

В работе M. Santoni и соавт. дополнительные метастазы в легких и печени не являлись важными прогностическими факторами [31], что сопоставимо с нашими данными. Показатели 5-летней ОВ при метастазах в легких и печени составили 45,3 и 26,9 % ($p = 0,026$), 40,7 и 23,8 % ($p = 0,012$) соответственно. При этом медиана ОВ при метастазах в легких и без них составила 23,4 мес (95 % ДИ 20,9–29,5) и 33,4 мес (95 % ДИ 28,9–41,6), а при метастазах в печени и без них – 13,6 мес (95 % ДИ 12–26,3) и 29,9 мес (95 % ДИ 27,1–35,4) соответственно.

В исследовании R.R. McKay и соавт. при стратификации по группам риска 27, 33 и 43 % больных были распределены в группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC соответственно ($p < 0,001$) [10], что сопоставимо с данными нашего исследования. У 48,3 % пациентов выявлены синхронные метастазы, показатели 5-летней ОВ при метастазах и синхронных метастазах составили 29,7 и 16,3 % соответственно ($p = 0,0065$).

Паллиативное хирургическое лечение и стереотаксическая лучевая терапия у пациентов с метастазами ПКР в костях являются предметом различных исследований [32, 33]. В исследовании A. Szendroi и соавт. продемонстрировано, что циторедуктивная нефрэктомия улучшала показатели выживаемости больных с костными метастазами ПКР [34]. В нашем исследовании у пациентов с метастазами ПКР в костях при выполнении и отсутствии циторедуктивной нефрэктомии показатели 5-летней ОВ составили 25,7 и 0 % ($p < 0,0001$), при этом медиана выживаемости – 32,4 и 12,7 мес соответственно. Лучевая терапия в основном используется для паллиативного лечения больных с костными метастазами ПКР [35]. В нашей работе установлено, что у пациентов с метастазами ПКР в костях при проведении лучевой терапии и без нее показатели 5-летней ОВ составили 32,0 и 19,6 % ($p = 0,0024$), при этом медиана ОВ – 37,9 и 23,6 мес соответственно.

Данное исследование имело ряд ограничений из-за ретроспективного дизайна, а также были выявлены различия в распределении клинико-морфологических признаков.

Заключение

В нашей работе проведен ретроспективный анализ клинико-морфологических прогностических факторов у 350 больных с костными метастазами рака почки. В ходе исследования установлено, что статус по шкале

ECOG, степень дифференцировки опухоли по Фурману, тип и количество метастазов, а также проведение лучевой терапии и нефрэктомии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОБ у пациентов с метастатическим ПКР. Несмотря на некоторые недостатки

ретроспективного исследования в настоящее время необходимо учитывать расширенную панель прогностических факторов у больных с метастазами ПКР в костях для эффективности системной терапии и повышения персонализированных показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
2. Dabestani S., Thorstenson A., Lindblad P. et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34(8):1081–6. DOI: 10.1007/s00345-016-1773-y
3. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
4. Chandrasekar T., Klaassen Z., Goldberg H. et al. Metastatic renal cell carcinoma: patterns and predictors of metastases—A contemporary population-based series. *Urol Oncol* 2017;35(11):661e7–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.060
5. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
6. Heng D.Y., Xie W., Bjarnason G.A. et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer* 2011;117(12):2637–42. DOI: 10.1002/cncr.25750
7. Esposito M., Guise T., Kang Y. The biology of bone metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(6):a031252. DOI: 10.1101/cshperspect.a031252
8. Chen S.C., Kuo P.L. Bone metastases from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17:987. DOI: 10.3390/ijms17060987
9. Woodward E., Jagdev S., McParland L. et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone* 2011;48(1):160–6. DOI: 10.1016/j.bone.2010.09.008
10. McKay R.R., Kroeger N., Xie W. et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014;65(3):577–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.012
11. Lin P.P., Mirza A.N., Lewis V.O. et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(8):1794–801. DOI: 10.2106/JBJS.F.00603
12. Fottnner A., Szalantzy M., Wirthmann L. et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:145. DOI: 10.1186/1471-2474-11-145
13. Wood S.L., Brown J.E. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer Treat Rev* 2012;8(4):284–91. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.011
14. Kinget L., Roussel E., Lambrechts D. et al. MicroRNAs possibly involved in the development of bone metastasis in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(7):1554. DOI: 10.3390/cancers13071554
15. Ruatta F., Derosa L., Escudier B. et al. Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: experience from a large cancer centre. *Eur J Cancer* 2019;107:79–85. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.023
16. Escudier B., Powles T., Motzer R.J. et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol* 2018;36(8):765–72. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7352
17. Huang Z., Du Y., Zhang X. et al. Clear cell renal cell carcinoma bone metastasis: what should be considered in prognostic evaluation. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1246–52. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.01.221
18. Gudbjartsson T., Hardarson S., Petursdottir V. et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* 2005;48(4):593–600. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.016
19. Ficarra V., Martignoni G., Maffei N. et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103(1):68–75. DOI: 10.1002/cncr.20749
20. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883–92. DOI: 10.1056/nejmoa1113205
21. Zhou H., Yang S., Xie T. et al. Risk factors, prognostic factors, and nomograms for bone metastasis in patients with newly diagnosed clear cell renal cell carcinoma: a large population-based study. *Front Surg* 2022;9:877653. DOI: 10.3389/fsurg.2022.877653
22. Yue G., Deyu L., Lianyuan T. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma stratified by age. *Aging* 2021;13(6):8290–305. DOI: 10.18632/aging.202637
23. Zhang Z., Liang C., Hou B., Zhou L. Population-based evaluation of the risk factors and prognosis among renal cell carcinoma patients with initially diagnosed lung metastases. *Actas Urol Esp* 2021;45(7):498–506. DOI: 10.1016/j.acuro.2020.06.014
24. Chen X.Y., Lan M., Zhou Y. et al. Risk factors for bone metastasis from renal cell cancer. *J Bone Oncol* 2017;9:29–33. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.10.004
25. Guo Q., Zhang C., Guo X. et al. Incidence of bone metastasis and factors contributing to its development and prognosis in newly diagnosed renal cell carcinoma: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2018;10:2935–44. DOI: 10.2147/cmar.S170083
26. Fan Z., Huang Z., Huang X. Bone metastasis in renal cell carcinoma patients: risk and prognostic factors and nomograms. *J Oncol* 2021;2021:5575295. DOI: 10.1155/2021/5575295
27. Kang H.W., Seo S.P., Kim W.T. et al. Impact of young age at diagnosis on survival in patients with surgically treated renal cell carcinoma: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2016;31(12):1976–82. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.12.1976
28. Tompson R.H., Ordonez M.A., Iasonos A. et al. Renal cell carcinoma in young and old patients—is there a difference? *J Urol* 2008;180(4):1262–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.06.037
29. Dong S., Yang H., Tang Z.R. et al. Development and validation of a predictive model to evaluate the risk of bone metastasis in kidney cancer. *Front Oncol* 2021;11:731905. DOI: 10.3389/fonc.2021.731905

30. Xue J., Chen W., Xu W. et al. Patterns of distant metastases in patients with clear cell renal cell carcinoma – a population-based analysis. *Cancer Med* 2021;10(1):173–87. DOI: 10.1002/cam4.3596
31. Santoni M., Conti A., Procopio G. et al. Bone metastases in patients with metastatic renal cell carcinoma: are they always associated with poor prognosis? *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34(1):10. DOI: 10.1186/s13046-015-0122-0
32. Grünwald V., Eberhardt B., Vex A. et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2018;15(8):511–21. DOI: 10.1038/s41585-018-0034-9
33. Nieder C., Pawinski A., Dalhaug A. Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiat Oncol* 2013;8:85. DOI: 10.1186/1748-717X-8-85
34. Szendroi A., Dinya E., Kardos M. et al. Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathol Oncol Res* 2010;16(1):29–38. DOI: 10.1007/s12253-009-9184-7
35. Casadei R., Drago G., Di Pressa F., Donati D. Humeral metastasis of renal cancer: Surgical options and review of literature. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018;104:533–8. DOI: 10.1016/j.otsr.2018.03.009

Вклад авторов

Д.В. Семенов: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Р.В. Орлова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;

В.И. Широкоград: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;

С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.V. Semenov: collection of material, developing the research design, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

R.V. Orlova: developing the research design, analysis of the obtained data, article editing;

V.I. Shirokorad: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article editing;

S.V. Kostriksky: 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. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

С.В. Кострицкий / S.V. Kostriksky: <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 комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 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 Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 05.03.2025. Принята к публикации: 30.05.2025. Опубликовано онлайн: 22.07.2025.

Article submitted: 05.03.2025. Accepted for publication: 30.05.2025. Published online: 22.07.2025.

Эффективность комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения метастатического почечно-клеточного рака: подгрупповой анализ исследования RAVE-Renal

В.А. Чубенко¹, О.В. Бакланова², А.С. Калпинский³, С.З. Сафина⁴, А.А. Лебединец⁵, В.В. Петкау⁶,
Э.Л. Парсаданова⁷, Ю.В. Анжиганова⁸, О.Ю. Новикова⁹, В.С. Брагина¹⁰, Е.В. Ткачева¹¹, А.О. Шкурят⁵,
М.И. Глузман¹², Р.А. Зуков^{8, 13}, И.В. Тимофеев¹⁴

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

³Московский 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;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁵ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45 корп. 2, лит. А;

⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁷ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

⁸КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁹КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

¹⁰ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

¹¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

¹²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

¹⁴АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, Маяковского пер., 2

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Введение. В проспективных рандомизированных исследованиях иммунотаргетная терапия продемонстрировала впечатляющие результаты и стала стандартом лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

Цель настоящего анализа в рамках исследования реальной практики RAVE-Renal – оценка эффективности комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения заболевания и наличия метастазов в печени и костях.

Материалы и методы. RAVE-Renal – многоцентровое амбиспективное исследование, в которое включены нелеченные пациенты с гистологически подтвержденным метастатическим почечно-клеточным раком и измеряемыми очагами. Пациенты получали авелумаб (800 мг каждые 2 нед) и акситиниб (5 мг 2 раза в день). Первичными конечными точками были медиана выживаемости без прогрессирования и частота объективных ответов. Вторичными конечными точками – медиана общей выживаемости, 1-летняя общая выживаемость и безопасность. Подгрупповой анализ оценивал медиану выживаемости без прогрессирования и частоту объективных ответов в группах пациентов с метастазами в ≥ 2 органах, метастазами в костях и печени.

Результаты. Всего были включены 125 пациентов из 13 центров, медиана наблюдения составила 16,1 мес. Медиана возраста пациентов – 61 год. Исследуемая популяция включала 35,3 % пациентов с благоприятным, 49 % с промежуточным и 15,7 % с неблагоприятным прогнозом по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки). В общей популяции медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,9 мес, частота объективных ответов – 44,3 %. В группе пациентов с метастазами в ≥ 2 органах эти показатели составили 13,0 мес и 36,7 % (все $p > 0,05$), в группе пациентов с метастазами в костях – 6,5 мес ($p = 0,160$) и 23,5 % ($p = 0,0148$), в группе пациентов с метастазами в печени – 17,6 мес и 45,5 % (все $p > 0,05$) соответственно.

Заключение. С учетом отсутствия различий в эффективности терапии авелумабом и акситинибом в сложной группе пациентов с распространенным заболеванием и поражением печени и костей можно сделать вывод об универсальности комбинации и целесообразности ее использования вне зависимости от этих факторов в реальной практике.

Ключевые слова: авелумаб, акситиниб, терапия 1-й линии, почечно-клеточный рак, метастаз в печени, метастаз в костях, амбиспективное исследование RAVE-Renal

Для цитирования: Чубенко В.А., Бакланова О.В., Калпинский А.С. и др. Эффективность комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения метастатического почечно-клеточного рака: подгрупповой анализ исследования RAVE-Renal. Онкоурология 2025;21(2):25–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-25-32>

Efficacy of avelumab and axitinib depending on disease burden in patients with metastatic renal cell carcinoma: a subgroup analysis of the RAVE-Renal trial

V.A. Chubenko¹, O.V. Baklanova², A.S. Kalpinskiy³, S.Z. Safina⁴, A.A. Lebedinets⁵, V.V. Petkau⁶, E.L. Parsadanova⁷, Yu.V. Anzhiganova⁸, O.Yu. Novikova⁹, V.S. Bragina¹⁰, E.V. Tkacheva¹¹, A.O. Shkurat⁵, M.I. Gluzman¹², R.A. Zukov^{8,13}, I.V. Tsimafeyeu¹⁴

¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

⁵Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 2, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint-Petersburg 194291, Russia;

⁶Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

⁷Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary; 3 Gor'kogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

⁸A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁹Regional Clinical Oncology Center, Ministry of Health of Khabarovsk Krai; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

¹⁰Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/37 15 Let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

¹¹Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

¹²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹³V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹⁴Bureau for Cancer Research; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia

Contacts: Ilya Valer'evich Tsimafeyeu tsimafeyeu@gmail.com

Background. Immunotherapies and targeted therapies have demonstrated significant efficacy in prospective randomized trials establishing them as the standard of care for patients with metastatic renal cell carcinoma.

This analysis, part of the RAVE-Renal real-world study, aimed to evaluate the effectiveness of avelumab plus axitinib based on disease burden and the presence of liver and bone metastases.

Materials and methods. The RAVE-Renal trial was a multicenter, ambispective study that included treatment-naïve patients with histologically confirmed metastatic renal cell carcinoma and measurable lesions. Patients were treated with avelumab (800 mg every two weeks) and axitinib (5 mg twice daily). Primary endpoints were median progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR). Secondary endpoints included median overall survival, 1-year overall survival, and safety. Subgroup analyses evaluated median PFS and ORR in patients with ≥ 2 organ metastases, bone metastases, and liver metastases.

Results. A total of 125 patients from 13 centers were enrolled, with median follow-up of 16.1 months and median age of 61 years. Based on IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) risk categories, 35.3 % had favorable, 49 % had intermediate, and 15.7 % had poor prognosis. The overall population demonstrated median PFS of 14.9 months and ORR of 44.3 %. Among patients with ≥ 2 organ metastases, median PFS was 13.0 months, and ORR was 36.7 % (all $p > 0.05$). In those with bone metastases, median PFS was 6.5 months ($p = 0.160$), and ORR was 23.5 % ($p = 0.0148$). For patients with liver metastases, median PFS was 17.6 months, and ORR was 45.5 % (all $p > 0.05$).

Conclusion. The combination of avelumab and axitinib demonstrated consistent efficacy in patients with advanced disease including those with liver and bone metastases. These findings suggest the regimen's broad applicability and suitability in real-world clinical practice.

Keywords: avelumab, axitinib, first-line therapy, renal cell carcinoma, liver metastases, bone metastases, RAVE-Renal study

For citation: Chubenko V.A., Baklanova O.V., Kalpinskiy A.S. et al. Efficacy of avelumab and axitinib depending on disease burden in patients with metastatic renal cell carcinoma: a subgroup analysis of the RAVE-Renal trial. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):25–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-25-32>

Введение

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) растет во всем мире и, соответственно, увеличивается число случаев метастатического ПКР (мПКР) [1]. Иммуноterapia произвела революцию в лечении этого заболевания, дав надежду на увеличение выживаемости пациентов [2]. Исследование III фазы JAVELIN Renal 101 стало ключевым в этом контексте, продемонстрировав потенциальные преимущества комбинации антитела к лиганду программированной клеточной смерти 1 (PD-L1) авелумаба с ингибитором тирозинкиназы акситинибом в качестве 1-й линии терапии мПКР. В группе пациентов, получавших данную комбинацию, наблюдалось значительное увеличение частоты объективных ответов (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с теми, кто получал стандартную терапию сунитинибом, в том числе в группе с экспрессией PD-L1 [3, 4]. Россия стала одним из лидеров набора пациентов в данное исследование, и комбинация была одобрена в стране в 2021 г. [5].

В свете многообещающих результатов проспективных исследований растет интерес к оценке реальной эффективности иммунотаргетной терапии при повседневном применении. Целью российского исследования RAVE-Renal была оценка эффективности и безопасности комбинации авелумаба и акситиниба у пациентов с метастатическим раком почки, ранее не получавших терапию, в реальной практике. Первые результаты исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность комбинации в общей популяции с данными регистрационного исследования [6]. Так, медиана ВБП составила 14,9 мес, ЧОО – 44,3 %. Пациенты комбинацию переносили удовлетворительно: в общей когорте нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались в 79,2 % случаев, III степени и выше – в 19,2 % [7]. Наиболее серьезными нежелательными явлениями были иммунный колит, артериальная гипертензия и инфузионная реакция.

Также известно, что популяция пациентов реальной практики считается гетерогенной и с большим количеством неблагоприятных факторов по сравнению с пациентами, включенными в проспективные исследования. Одним из таких факторов является степень распространения заболевания – поражение метастазами в более 2 органах, а также наличие очагов неблагоприятной локализации – в печени и костях [8–10].

Цель настоящего подгруппового анализа исследования RAVE-Renal – изучение эффективности авелумаба

в комбинации с акситинибом в зависимости от степени распространения мПКР.

Материалы и методы

Дизайн исследования и проводимое лечение

RAVE-Renal было многоцентровым, неинтервенционным, амбиспективным исследованием, которое состояло из проспективной и ретроспективной частей. В ретроспективную часть допускалось включение не более 50 % от общего числа пациентов в исследовании при условии, что они соответствовали критериям включения, описанным ранее [6].

Пациенты получали авелумаб в фиксированной дозе 800 мг внутривенно каждые 2 нед и акситиниб в дозе 5 мг перорально 2 раза в день. Снижение дозы авелумаба не допускалось, в то время как снижение дозы акситиниба до 3 мг или 2 мг, а также увеличение его дозы до 7 мг или 10 мг 2 раза в день допускалось на основе переносимости и клинической оценки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или других критериев прекращения участия. Авторы не имели доступа к информации, которая могла бы идентифицировать отдельных участников во время или после сбора данных.

Исследование RAVE-Renal соответствовало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации, и получило одобрение исследовательской группы. Все пациенты дали письменное информированное согласие на получение иммунотаргетной терапии в рамках рутинной практики.

Конечные точки и оценка

Первичными конечными точками были медиана ВБП и ЧОО. Вторичные конечные точки включали медиану общей выживаемости (ОВ), 1-летнюю ОВ и безопасность. Текущий подгрупповой анализ основывался на оценке медианы ВБП и ЧОО в когортах пациентов с метастазами в печени, костях, а также с метастазами в 2 и более органах. Сравнение проводили с когортой пациентов, не имеющих перечисленные неблагоприятные факторы.

Прогрессирование заболевания оценивали рентгенологически и клинически, при этом изменения в терапии и смерть также служили маркерами прогрессирования заболевания. Последующие оценки проводили каждые 8 (± 2) нед с использованием компьютерной томографии до подтверждения прогрессирования заболевания, последнего визита или даты смерти.

Ответ на лечение определяли в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Нежелательные явления классифицировали в соответствии с СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений). В исследовании также изучали переключение с терапии 1-й линии на терапию последующей линии. Переход на следующую линию лечения определяли как изменение терапии из-за прогрессирования заболевания или токсичности. У некоторых пациентов иммуногистохимическую экспрессию PD-L1 оценивали в образцах опухолей с использованием клона SP263 (Ventana Medical Systems).

Статистический анализ

Окончательный анализ эффективности и безопасности включал всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу авелумаба и акситиниба. Исходные характеристики пациентов и схемы лечения были обобщены с использованием описательной статистики, включая средние значения, медианы и пропорции. Количественные данные были выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение, а непараметрический тест Манна–Уитни использовали для анализа переменных, отличающихся от нормального распределения, с оценкой взаимосвязи между ними.

Время выживания рассчитывали от начала лечения до даты смерти (для ОВ) либо до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине (для ВБП). Показатель 1-летней выживаемости определяли как процент пациентов, проживших 12 мес после начала лечения. Кривые выживания были получены с использованием метода Каплана–Майера. Ассоциации между результатами и клиническими или демографическими факторами были оценены с помощью анализов Каплана–Майера и *log-rank*-теста.

Все представленные значения *p* были двусторонними, причем *p* < 0,05 считали статистически значимым. Анализы проводили в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Все статистические процедуры выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics Base v.22.0 (SPSS, Inc., США).

Результаты

Характеристика общей популяции пациентов

Всего в исследовании приняли участие 125 пациентов из 13 центров. Медиана наблюдения составила 16,1 мес. Проспективно в исследование были включены 70 (56 %) пациентов. Характеристика пациентов подробно описана в табл. 1.

На момент начала лечения авелумабом и акситинибом медиана возраста пациентов составляла 61 (37–74) год, при этом 31 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Среди 106 пациентов с оцененным риском по критериям IMDC (International

Таблица 1. Характеристика общей популяции пациентов (n = 125)

Table 1. Characteristics of the total patient population (n = 125)

Характеристика Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	92 (73,6)
женский female	33 (26,4)
Прогноз по IMDC*: IMDC* prognosis:	
благоприятный favorable	36 (34)
промежуточный intermediate	52 (49)
неблагоприятный unfavorable	18 (17)
Гистологический подтип: Histological subtype:	
светлоклеточный clear cell	123 (98)
папиллярный papillary	1 (1)
рак из собирающих трубочек collecting duct	1 (1)
Локализация метастазов: Sites of metastases:	
легкие lungs	91 (73)
лимфатические узлы lymph nodes	52 (42)
кости bones	30 (24)
печень liver	20 (16)
надпочечники adrenal glands	17 (14)
головной мозг brain	4 (3)
другое (мягкие ткани, поджелудочная железа, яичник, плевра, брюшина) other (soft tissues, pancreas, ovary, pleura, peritoneum)	9 (7)
Число органов с метастазами: Number of organs with metastases:	
1	29 (23)
≥2	96 (77)
Нефрэктомия в анамнезе: History of nephrectomy:	
да yes	103 (82)
нет no	22 (18)

*Данные риска по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) доступны у 106 пациентов.

*Risk data per the IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) were available for 106 patients.

Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) 34 % относились к группе благоприятного прогноза, 49 и 17 % – к группам промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. Наиболее распространенным гистологическим подтипом ПКР был светлоклеточный рак, выявленный в 98 % случаев. Нефрэктомия в анамнезе имели 82 % участников.

У большинства (77 %) пациентов отмечалось поражение 2 и более органов, включая метастазы в легких (73 %), лимфатических узлах (42 %), костях (24,3 %), печени (15,7 %) и головном мозге (3 %).

Эффективность терапии

На момент последнего сбора данных в общей популяции ЧОО составила 44,3 % (95 % ДИ 32,5–56,1), в том числе у 3 (2,5 %) пациентов получен полный ответ, у 51 (41,8 %) – частичный. Кроме этого, у 60 (49,1 %) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 8 (6,6 %) – прогрессирование. Медиана ВБП в общей популяции составила 14,9 мес (95 % ДИ 11,72–19,08). Однофакторный анализ выявил значимую разницу в медиане ВБП между пациентами с благоприятным и промежуточным/плохим прогнозами по критериям IMDC. У пациентов с благоприятным прогнозом медиана ВБП составила 28,2 мес по сравнению с 10,0 мес в группе промежуточного и плохого прогноза ($p = 0,03$). Результаты были подтверждены в многофакторном анализе (отношение шансов 3,22; 95 % ДИ 1,93–5,9). Поэтому в текущем анализе для взвешенной оценки влияния степени распространения заболевания на ВБП и ЧОО группа благоприятного прогноза, способная изменить истинное значение ВБП, была исключена. Таким образом, параметры эффективности анализировали у 70 пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

Кроме этого, у пациентов с анамнезом нефрэктомии медиана ВБП была выше (16,0 мес) по сравнению с теми, у кого не было предшествующей нефрэктомии (5,1 мес; $p = 0,02$). Если время от постановки диагноза до лечения метастатического заболевания составляло менее 1 года, медиана ВБП была ниже и составила 6,5 мес по сравнению с 17,6 мес в когорте с более длительным временным интервалом, однако эта разница не достигла статистической значимости ($p = 0,06$). Также анализ не выявил существенных различий в ВБП на основе других характеристик, включая возраст (<65 против ≥ 65 ; $p = 0,61$) и пол ($p = 0,46$).

Медиана ВБП у пациентов с метастазами в костях составила 6,5 мес (95 % ДИ 2,1–15,8) по сравнению с 15,0 мес (95 % ДИ 11,8–18,2) в группе без костных метастазов; различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,16$) (рис. 1, а). Однако ЧОО была статистически значимо выше в группе пациентов без метастазов в костях – 43,4 % по сравнению с 23,5 % ($p = 0,0148$).

Медиана ВБП у пациентов с метастазами в печени составила 17,6 мес (95 % ДИ 4,1–31), в группе без поражения печени – 15,0 мес (95 % ДИ 11,4–18,6); различия также были статистически незначимыми ($p = 0,651$) (рис. 1, б). ЧОО в этих подгруппах составила 45,5 и 37,3 % соответственно ($p = 0,847$).

Различий в медиане ВБП между группой пациентов с ≥ 2 органами, пораженными метастазами, и группой с 1 пораженным органом не отмечалось: 13,0 мес (95 % ДИ 1,8–24,6) и 15,0 мес (95 % ДИ 11–19) соответственно ($p = 0,495$) (рис. 2). Ответ на терапию наблюдался у 40 % пациентов с 1 пораженным органом и у 36,7 % пациентов с ≥ 2 пораженными органами ($p = 0,383$). В табл. 2 суммированы данные о ВБП и ЧОО в подгруппах.

Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из подгрупп, показатель 1-летней ОВ в общей популяции со-

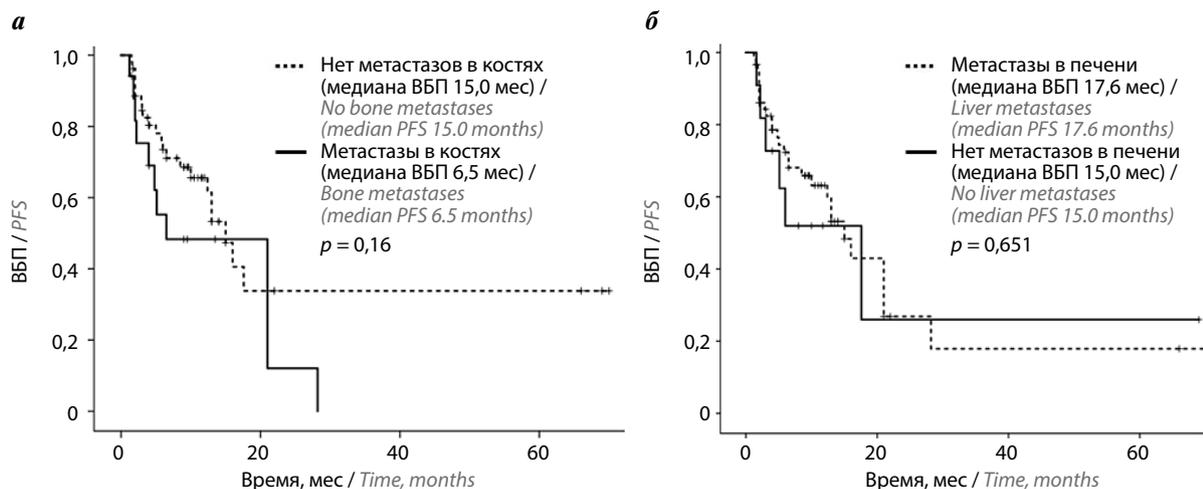


Рис. 1. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) по методу Каплана–Майера в подгруппах с наличием: а – метастазов в костях; б – метастазов в печени

Fig. 1. Analysis of progression-free survival (PFS) per the Kaplan–Meier method in subgroups with: а – bone metastases; б – liver metastases

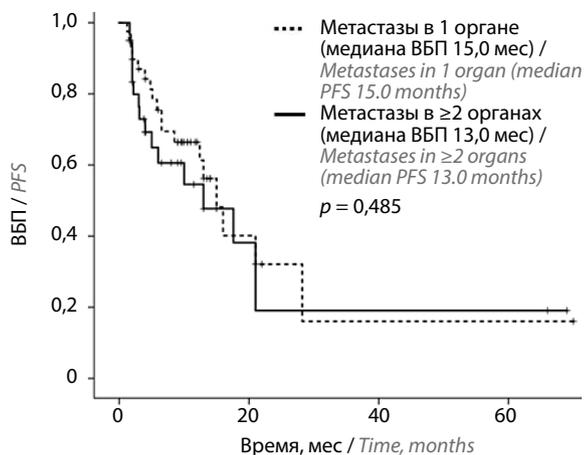


Рис. 2. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) по методу Каплана–Мейера в подгруппах пациентов с метастазами в 1 или 2 и более органах

Fig. 2. Analysis of progression-free survival (PFS) per the Kaplan–Meier method in patient subgroups with metastases in 1 or 2 and more organs

ставил 71,2 %. У пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания к моменту последнего наблюдения, зафиксирована значительно более длительная ОВ по сравнению с теми, у кого отмечалось прогрессирование заболевания (медиана ОВ не была достигнута против 18,7 мес; $p = 0,004$).

Обсуждение

Целесообразность комбинации иммунотерапии и таргетной терапии анализировалась в нескольких исследованиях. Главными доводами в пользу комбиниро-

ванного подхода считаются синергизм, при котором терапевтические потенциалы ингибитора контрольной точки дополняются активностью ингибитора тирозинкиназы, приводя к суммированному эффекту [11, 12], возможность влияния с помощью иммунной активации на механизмы резистентности к таргетным препаратам, связанным с появлением новых мутаций, особенно в новых метастазах [13, 14], а также потенциальное воздействие таргетного препарата на устойчивость к ингибитору контрольной точки, генерируемую микроокружением опухоли [15, 16]. Следовательно, в клинических исследованиях представляется важным анализ влияния иммунотаргетной терапии на метастазы при разной степени распространения заболевания с вовлечением различных органов.

В исследовании RAVE-Renal впервые в реальной практике проводилась оценка эффективности комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения заболевания и поражения печени и костей.

Во-первых, результаты терапии в общей популяции RAVE-Renal весьма схожи с данными, полученными в 2 других исследованиях реальной практики – британском ($n = 130$) [17] и японском J-DART ($n = 48$) [18]. Так, медианы ВБП в 3 исследованиях составили 14,9; 15,3 и 13,5 мес соответственно. Ни в одном из исследований медиана ОВ не достигнута.

Во-вторых, число пораженных органов не повлияло на эффективность комбинации авелумаба и акситиниба. Даже в случае большого распространения заболевания медиана ВБП достигла 13 мес. Такая же

Таблица 2. Медиана выживаемости без прогрессирования и ответ на терапию в подгруппах

Table 2. Median progression-free survival and response to therapy in the subgroups

Подгруппа Subgroup	Выживаемость без прогрессирования, медиана, мес Progression-free survival, median, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Объективный ответ, n (%) Objective response, n (%)	Стабилизация заболевания, n (%) Stable disease, n (%)	Прогрессирование заболевания, n (%) Disease progression, n (%)
Метастазы в костях: Bone metastases:					
да yes	6,5	2,1–15,8	4 (23,5)	11 (64,7)	2 (11,8)
нет no	15,0	11,8–18,2	23 (43,4)	25 (47,2)	5 (9,4)
Метастазы в печени: Liver metastases:					
да yes	17,6	4,1–31	5 (45,5)	4 (36,3)	2 (18,2)
нет no	15,0	11,4–18,6	22 (37,3)	32 (54,2)	5 (8,5)
Число органов с метастазами: Number of organs with metastases:					
1	15,0	11–19	16 (40,0)	22 (55,0)	2 (5,0)
≥2	13,0	1,8–24,6	11 (36,7)	13 (43,3)	6 (20,0)

тенденция была продемонстрирована в рандомизированном исследовании JAVELIN Renal 101: при поражении 2, 3 и ≥ 4 органов медиана ВБП составила 15,2; 11,0 и 11,5 мес соответственно [3]. По данным исследования RAVE-Renal, в группах с разным числом метастатически измененных органов ЧОО достоверно не различалась и была в пределах 40 %, что снова сопоставимо с данными рандомизированного исследования, в котором зафиксирована частота в 44–61 %.

В-третьих, вовлечение печени и костной системы – изначально неблагоприятных сайтов метастазирования – не отразилось достоверно на показателях ВБП, что не было описано в исследовании JAVELIN Renal 101 и исследованиях реальной практики [17–19]. При этом стоит отметить, что у пациентов без метастазов в костях наблюдался наилучший ответ на терапию комбинацией авелумаба с акситинибом, при этом ВБП была статистически одинаковой в обеих группах. Что касается ЧОО при метастазах в печени, в целом в исследовании RAVE-Renal показатели (45,5 %) были схожи с опи-

санними ранее для пембролизумаба и ленватиниба (55,6 %) [20]. Для других видов иммунотаргетной терапии данный параметр не оценивался.

Ранее описанный профиль безопасности свидетельствует об удовлетворительной переносимости авелумаба в комбинации с акситинибом [6, 21].

Таким образом, результаты исследования RAVE-Renal подчеркивают эффективность и безопасность авелумаба и акситиниба в реальной российской практике, подтверждая данные рандомизированного исследования JAVELIN Renal 101 и других исследований реальной практики.

Заключение

С учетом отсутствия различий в эффективности терапии комбинацией авелумаба и акситиниба в сложной группе пациентов с распространенным заболеванием и поражением печени и костей можно сделать вывод об универсальности комбинации и целесообразности ее использования вне зависимости от этих факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsimafeyeu I., Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e22518. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518
2. Tsimafeyeu I., Shatkovskaya O., Krasny S. et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4(3):e1331. DOI: 10.1002/cnr2.1331
3. Tomita Y., Motzer R.J., Choueiri T.K. et al. Efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib by numbers of IMDC risk factors and target tumor sites at baseline in advanced renal cell carcinoma: long-term follow-up results from JAVELIN Renal 101. *ESMO Open* 2023;8(6):102034. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102034
4. Tsimafeyeu I. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable risk: be aware of PD-L1 expression. *Med Sci (Basel)* 2024;12(3):48. DOI: 10.3390/medsci12030048
5. <https://www.merckgroup.com/ru-ru/news/pr-01-09-2021.html>
6. Tsimafeyeu I., Chubenko V., Baklanova O. et al. Real-world efficacy and safety of avelumab plus axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the ambispective RAVE-Renal study. *Curr Oncol* 2025;32(1):11. DOI: 10.3390/curroncol32010011
7. Chubenko V., Baklanova O., Kalpinskiy A. et al. Avelumab plus axitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world ambispective RAVE-Renal study. *J Clin Oncol* 2024;42:117.
8. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838
9. Roviello G., Molina-Cerrillo J., Massari F. et al. First-line immune-based combinations or sunitinib in favorable-risk metastatic renal cell carcinoma: a real-world retrospective comparison from the ARON-1 study. *Cancer Immunol Immunother* 2025;74(2):65. DOI: 10.1007/s00262-024-03897-x
10. Dengina N., Mitin T., Gamayunov S. et al. Stereotactic body radiation therapy in combination with systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a prospective multicentre study. *ESMO Open* 2019;4(5):e000535. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000535
11. Liu X., Zhou Q., Xu Y. et al. Harness the synergy between targeted therapy and immunotherapy: what have we learned and where are we headed? *Oncotarget* 2017;8(49):86969–84. DOI: 10.18632/oncotarget.21160
12. Jammihal T., Saliby R.M., Labaki C. et al. Immunogenomic determinants of exceptional response to immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma. *Nat Cancer* 2025;6(2):372–84. DOI: 10.1038/s43018-024-00896-w
13. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92. Erratum in: *N Engl J Med* 2012;367(10):976. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205
14. Cruz S.M., Tang Y.Z., Sarker S.J. et al. Heterogeneous response and progression patterns reveal phenotypic heterogeneity of tyrosine kinase inhibitor response in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Med* 2016;14(1):185. DOI: 10.1186/s12916-016-0729-9
15. Tsimafeyeu I., Makhov P., Ovcharenko D. et al. A novel anti-FGFR1 monoclonal antibody OM-RCA-01 exhibits potent antitumor activity and enhances the efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer models. *Immunooncol Technol* 2024;23:100725. DOI: 10.1016/j.iotech.2024.100725
16. Heidegger I., Pircher A., Pichler R. Targeting the tumor microenvironment in renal cell cancer biology and therapy. *Front Oncol* 2019;9:490. DOI: 10.3389/fonc.2019.00490
17. Nathan P.D., Charnley N., Frazer R. et al. A UK real-world observational study of avelumab + axitinib (A + Ax) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes at 36 months post treatment initiation. *J Clin Oncol* 2024;42:386.
18. Kato T., Nakano Y., Hongo F. et al. Real-world outcomes of avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced renal cell carcinoma in Japan: A multicenter, retrospective, observational study (J-DART). *Int J Urol* 2024;31(3):265–72. DOI: 10.1111/iju.15345
19. Motzer R.J., Penkov K., Uemura K. et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma

- (aRCC): final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42:4508. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4508
20. Grünwald V., McKay R.R., Buchler T. et al. Clinical outcomes by baseline metastases in patients with renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib: post hoc analysis of the CLEAR trial. *Int J Cancer* 2025;156(7):1326–35. DOI: 10.1002/ijc.35288
21. Тимофеев И.В., Бакланова О.В., Чубенко В.А. и др. Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики. *Злокачественные опухоли* 2024;14(4):9–17. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-032
- Tsimafeyeu I.V., Baklanova O.V., Chubenko V.A., et al. Avelumab in combination with axitinib and nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a real world retrospective cohort study. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):9–17. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-032

Вклад авторов

В.А. Чубенко, И.В. Тимофеев: анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.В. Бакланова, А.С. Калпинский, С.З. Сафина, А.А. Лебединец, В.В. Петкау, Э.Л. Парсаданова, Ю.В. Анжиганова, О.Ю. Новикова, В.С. Брагина, Е.В. Ткачева, А.О. Шкурат, М.И. Глузман, Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, сбор данных, формирование выводов анализа, утверждение рукописи.

Authors' contributions

V.A. Chubenko, I.V. Tsimafeyeu: analysis of the obtained data, article writing;
O.V. Baklanova, A.S. Kalpinskiy, S.Z. Safina, A.A. Lebedinets, V.V. Petkau, E.L. Parsadanova, Yu.V. Anzhiganova, O.Yu. Novikova, V.S. Bragina, E.V. Tkacheva, A.O. Shkurat, M.I. Gluzman, R.A. Zukov: developing the research design; data collection, drawing conclusions from the analysis, manuscript approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
О.В. Бакланова / O.V. Baklanova: <https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
С.З. Сафина / S.Z. Safina: <https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>
В.В. Петкау / V.V. Petkau: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>
Э.Л. Парсаданова / E.L. Parsadanova: <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
О.Ю. Новикова / O.Yu. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>
А.О. Шкурат / A.O. Shkurat: <https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>
М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>
И.В. Тимофеев / I.V. Tsimafeyeu: <https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

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 АНО «Бюро по изучению рака». Протокол № KCRB01012022 от 22.12.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Bureau for Cancer Research. Protocol No. KCRB01012022 dated 22.12.2021.

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

Статья поступила: 01.02.2025. Принята к публикации: 22.06.2025. Опубликовано онлайн: 22.07.2025.

Article submitted: 01.02.2025. Accepted for publication: 22.06.2025. Published online: 22.07.2025.

Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой

К.С. Титов^{1,2}, М.В. Елифанова², А.А. Алимов^{1,2}, Е.В. Шутов^{1,3}, О.Ю. Нестерова⁴, С.С. Лебедев^{1,3}, Г.М. Запиров²

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

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Артемий Андреевич Алимов alimov.oncologist@gmail.com

Цель исследования – оценить частоту и виды почечного повреждения в первые 28 нед на фоне иммунотаргетной терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб метастатического почечно-клеточного рака у пациентов с единственной почкой, которые ранее перенесли нефрэктомия по поводу основного заболевания.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 50 пациентов, ранее перенесших нефрэктомия по поводу рака почки III–IV стадий. После нефрэктомии перед началом противоопухолевой лекарственной терапии по поводу прогрессирования рака почки у 84 % пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек II стадии и выше.

Результаты. В ходе противоопухолевого лекарственного лечения острое почечное повреждение через 14 и 28 нед от начала иммунотаргетной терапии развилось у 4 и 6 % пациентов соответственно. Динамика изменения острого почечного повреждения на протяжении 28 нед лечения оказалась статистически незначимой ($p = 0,983$). При оценке динамики уровня креатинина его повышения на протяжении всего периода терапии не наблюдалось, а общая динамика в течение 28 нед была статистически незначимой. Статистически значимые изменения уровня мочевины и скорости клубочковой фильтрации также отсутствовали. На протяжении 28 нед терапии отмечалось статистически значимое повышение уровней гемоглобина и гематокрита. Так, до начала терапии средний уровень гемоглобина в общей выборке пациентов составлял 128,1 г/л, в то время как после 3-го введения препаратов отмечалось максимальное его повышение до 141,7 г/л ($p < 0,001$).

Заключение. В настоящей когорте пациентов с метастатическим раком почки на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб, ранее перенесших нефрэктомия, не отмечалось выраженного почечного повреждения в течение всего периода наблюдения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммунотерапия, таргетная терапия, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, пембролизумаб, акситиниб

Для цитирования: Титов К.С., Елифанова М.В., Алимов А.А. и др. Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой. Онкоурология 2025;21(2):33–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-33-41>

Assessment of kidney injury during immune-targeted therapy (pembrolizumab + axitinib) in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney

K.S. Titov^{1,2}, M.V. Epifanova², A.A. Alimov^{1,2}, E.V. Shutov^{1,3}, O.Yu. Nesterova⁴, S.S. Lebedev^{1,3}, G.M. Zapirova²

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

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Artemiy Andreevich Alimov shutov_e_v@mail.ru

Aim. To assess the rate and type of kidney injury in the first 28 weeks of pembrolizumab and axitinib therapy after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney.

Materials and methods. The retrospective study included 50 patients who previously underwent nephrectomy due to stage III–IV stage renal cell carcinoma. After nephrectomy prior to the start of antitumor therapy for cancer progression, 84 % of the patients were diagnosed with stage II and higher chronic kidney disease.

Results. During antitumor drug treatment, acute kidney injury 14 and 28 weeks after the start of immune-targeted therapy was diagnosed in 4 % and 6 % of patients, respectively. Dynamics of the change in acute kidney injury in 28 weeks were not statistically significant ($p = 0.983$). Changes in serum creatinine, urea, and glomerular filtration rate were also insignificant. Statistically significant elevation of hemoglobin and hematocrit was observed during the 28 weeks of observation. Hemoglobin level increased from 128.1 g/L before the treatment to its maximal value of 141.7 g/L after the third injection of pembrolizumab ($p < 0.001$).

Conclusion. No significant kidney injury was observed during 28 weeks of observation in this single cohort study of patients with metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy receiving pembrolizumab and axitinib.

Keywords: renal cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury, pembrolizumab, axitinib

For citation: Titov K.S., Epifanova M.V., Alimov A.A. et al. Assessment of kidney injury during immune-targeted therapy (pembrolizumab + axitinib) in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):33–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-33-41>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой группу злокачественных эпителиальных опухолей почек, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек, и встречается, по данным Международного агентства по изучению рака, у 2,3 % населения мира [1]. ПКР составляет около 80 % всех злокачественных новообразований почки и в 30 % случаев первично выявляется уже при наличии синхронных отдаленных метастазов [2].

При выявлении ПКР на I–II стадиях прогноз заболевания относительно благоприятный: 5-летняя общая выживаемость пациентов составляет 93 %, однако при метастатических формах она снижается до 12 % [3]. Основным методом лечения пациентов с ПКР I–III стадий является радикальная резекция почки или нефрэктомия, в то время как тактика ведения пациентов с метастатическим ПКР определяется в соответствии с оценкой IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, Международный консорциум баз данных по метастатическому почечно-клеточному раку) [4]. Так, пациентам с метастатическим раком почки и неблагоприятным прогнозом (наличие 4 и более факторов) рекомендовано не проводить паллиативную нефрэктомию, а начинать системную лекарственную терапию непосредственно при наличии патогистологического диагноза ПКР [5].

На практике большинству пациентов с метастатическим ПКР требуется назначение системной лекарственной терапии [3, 6]. ПКР — это опухоль, резистентная к химиотерапии и лучевому лечению, однако классически она рассматривается как иммуногенная опухоль, что подтверждается отдельными случаями спонтанной регрессии метастазов и успехом различных видов иммунотерапии [6, 7].

За последние десятилетия эффективным подходом к лекарственному лечению метастатического ПКР стали комбинированные схемы, содержащие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа рецептора белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death 1, PD-1) (пембролизумаб, ниволумаб и др.) и ингибиторы тирозинкиназ (акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб) [8, 9]. В 2019 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + акситиниб в качестве 1-й линии лекарственного лечения пациентов с метастатическим ПКР, основываясь на результатах исследования KEYNOTE-426, показавших, что данная комбинация препаратов привела к увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [10]. Однако, несмотря на ее преимущества, она ассоциирована с рядом нежелательных явлений, обладающих большей выраженностью по сравнению с монотерапией [11].

Нежелательные явления, связанные с назначением ингибиторов контрольных точек иммунитета, возникают в первую очередь на фоне неспецифической выраженной активации иммунной системы и могут поражать различные органы, в том числе почки. Лечение в таком случае заключается в назначении иммуносупрессантов, в частности глюкокортикостероидов. Токсичность антиангиогенных ингибиторов тирозинкиназы не связана с иммунной системой и устраняется за счет прекращения лечения или снижения дозы препарата [12]. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне иммунотаргетной терапии ингибитором PD-1 и акситинибом являются иммуноопосредованные нарушения со стороны эндокринной системы (гипо- и гипертиреоз), пищеварительной системы (колиты, гепатиты), опорно-двигательной системы (артриты), кожные проявления в виде сыпи и дерматитов [12–14]. Нежелательные явления ингибиторов контрольных точек иммунного ответа со стороны почек часто проявляются развитием острого почечного повреждения (ОПП), особенно это характерно для комбинации ипилимумаба с ниволумабом, а также при имеющейся до начала иммунотерапии хронической почечной недостаточности, включая наличие нефрэктомии в анамнезе. В то же время, по данным метаанализа, при использовании пембролизумаба не отмечалось статистически значимого увеличения частоты ОПП. Применение таргетных антиангиогенных препаратов, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), связано с возникновением серьезных нежелательных явлений, включая тромбоз, кровотечение, гипертонию и протеинурию [15]. Протеинурия является распространенным осложнением таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы и агентов, нацеленной на VEGF. При этом данные литературы о повреждении почечной паренхимы на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб), применяемой для лечения метастатического ПКР, крайне ограничены, что обуславливает актуальность проведения исследования по оценке почечного повреждения при данной схеме противоопухолевой лекарственной терапии.

Цель исследования — оценить частоту и виды почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + акситиниб при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер, в него были включены 50 пациентов с прогрессирующим метастатическим ПКР групп благоприятного и промежуточного прогноза, которым ранее была выполнена нефрэктомия по поводу основного заболевания. У 88 % пациентов имел место светлоклеточный вариант опухоли. Средний возраст пациентов составил

$61,6 \pm 8,9$ года, преобладали пациенты мужского пола (70 %).

Акситиниб назначали в дозе 5 мг перорально 2 раза в день. Пембролизумаб вводили внутривенно капельно 1 раз в 3 нед исходя из расчета 2 мг на 1 кг или 200 мг однократно. Время внутривенной капельной инфузии составляло 30 мин.

Состояние почечной функции было известно у 44 пациентов. Из них у 77,3 % имела место хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²: у 61,8 % пациентов — ХБП IIIa стадии, у 32,3 % — ХБП IIIb стадии, у 5,9 % — ХБП IV стадии.

Для оценки почечного повреждения в процессе иммунотаргетной терапии у пациентов с метастатическим ПКР и единственной почкой были выбраны следующие критерии:

- развитие ОПП в ходе противоопухолевого лекарственного лечения в соответствии с критериями KDIGO (2012) [16];
- снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходным уровнем СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [17];
- снижение стадии ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню СКФ.

Почечное повреждение оценивали на протяжении 28 нед иммунотаргетной терапии после каждого курса введения препаратов. Дополнительно после каждого курса терапии определяли уровни креатинина, мочевины, СКФ и показатели красной крови.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения RStudio на языке программирования R. Номинальные переменные были представлены в виде абсолютных значений (*n*) и частотных характеристик (%). Сравнение номинальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 или χ^2 с поправкой Йейтса.

Изменяющиеся в динамике показатели почечной функции (креатинин, мочевина, СКФ), а также уровни гемоглобина и гематокрита были представлены в виде совокупных средних значений и 95 % доверительных интервалов. При оценке динамики показателей, их сравнении с базовыми значениями, оценке влияния группы лечения на показатели в динамике, а также при попарном сравнении показателей в разных контрольных точках между группами использовали обобщенные линейные смешанные модели (generalized linear mixed model) с дальнейшим дисперсионным анализом моделей (Anova). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с выбранными нами критериями почечное повреждение после 1-го курса терапии ком-

бинацией пембролизумаб + акситиниб отмечалось у 18,9 % пациентов и после 5-го курса оказалось максимальным у 29,2 %. После 10-го введения препаратов почечное повреждение зафиксировано у 20 % пациентов. При этом общая динамика изменения почечного повреждения оказалась статистически незначимой ($p = 0,995$).

При сравнении максимальной и минимальной частоты почечного повреждения (после 5-го (29 %) и 7-го (18 %) введения соответственно) различия также были статистически незначимыми ($p = 0,675$). Аналогичным образом при попарном сравнении частоты почечного повреждения между всеми точками статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Динамика частоты развития почечного повреждения на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб представлена на рис. 1.

После 1-го курса терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб ОПП отмечалось у 11 % пациентов и данное значение оказалось максимальным. При этом общая динамика частоты ОПП оказалась статистически незначимой ($p = 0,983$). При сравнении максимальной и минимальной частоты ОПП (после 1-го (11 %) и 2-го (3 %) введения соответственно) различия также были статистически незначимыми ($p = 0,371$). Аналогичным образом при попарном сравнении частоты ОПП между всеми точками статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Динамика частоты развития эпизодов ОПП на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб представлена на рис. 2.

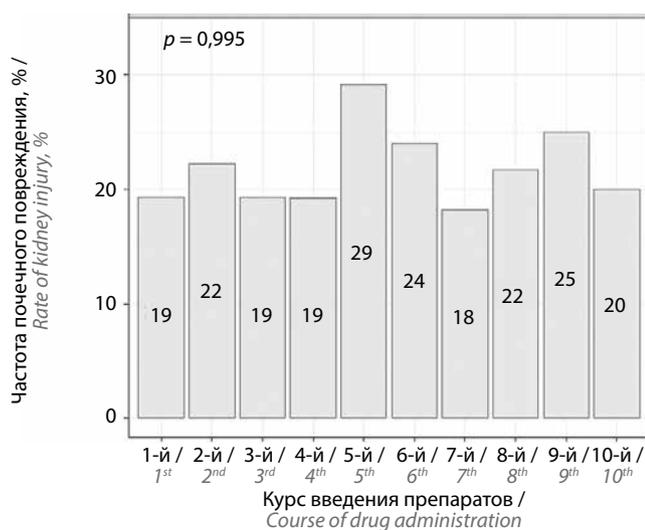


Рис. 1. Частота развития почечного повреждения в течение 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с почечно-клеточным раком и единственной почкой
Fig. 1. The rate of kidney injury during 28 weeks of therapy with pembrolizumab + axitinib combination in patients with renal cell carcinoma and solitary kidney

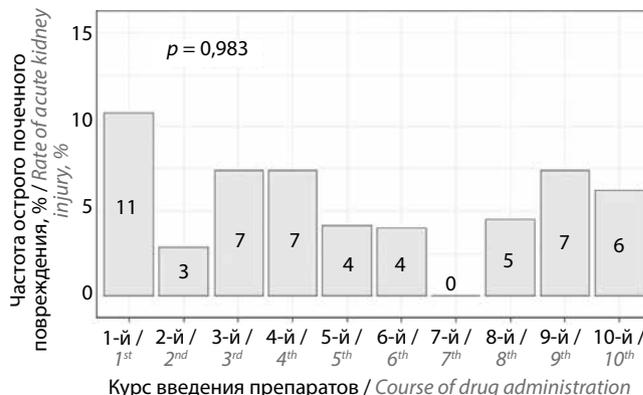


Рис. 2. Частота развития острого почечного повреждения в течение 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с почечно-клеточным раком и единственной почкой
Fig. 2. The rate of acute kidney injury during 28 weeks of therapy with pembrolizumab + axitinib combination in patients with renal cell carcinoma and solitary kidney

На следующем этапе исследования мы оценили динамику показателей почечной функции (креатинина, мочевины и СКФ) на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб (табл. 1). Статистически значимые изменения уровней креатинина, мочевины и СКФ по сравнению с базовыми значениями до начала терапии отсутствовали.

Дополнительно была оценена динамика уровней гемоглобина и гематокрита, так как почка играет важную роль в регуляции эритропоэза. Значения гемоглобина и гематокрита на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с метастатическим ПКР с единственной почкой представлены в табл. 2. На протяжении 28 нед терапии отмечалось статистически значимое повышение уровней гемоглобина и гематокрита. Так, до начала терапии средний уровень гемоглобина в общей выборке пациентов составлял 128,1 г/л, в то время как после 3-го введения препаратов отмечалось максимальное его повышение до 141,7 г/л ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность наблюдалась и для гематокрита (см. табл. 2).

Динамика уровней, креатинина, мочевины, СКФ и гемоглобина на протяжении 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб представлена на рис. 3.

Обсуждение

Иммунотаргетная терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета и ингибиторами тирозинкиназ при метастатическом ПКР в последние годы приобрела важное лечебное значение в связи с ее высокой эффективностью. Несмотря на то что переносимость данной комбинированной терапии считается удовлетворительной, она обладает более выраженной токсичностью по сравнению с монотерапией препаратами одного класса лекарств [16, 18].

Таблица 1. Показатели почечной функции после каждого введения пембролизумаба и акситиниба, среднее значение (95 % доверительный интервал)

Table 1. Kidney function characteristics after each administration of pembrolizumab and axitinib, mean value (95 % confidence interval)

Курс введения препаратов Course of drug administration	Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m^2
До введения Before administration	124,1 (115,8–132,5)	7,8 (6,9–8,8)	51,5 (46,6–56,5)
1-й 1 st	121,7 (113,3–130,1)	7,7 (6,7–8,7)	52,5 (47,5–57,5)
2-й 2 nd	120,2 (111,7–128,8)	8,0 (7,1–9,0)	54,0 (48,9–59,1)
3-й 3 rd	117,8 (109,1–126,5)	8,6 (7,5–9,6)	56,0 (50,8–61,1)
4-й 4 th	121,1 (112,3–130,0)	7,9 (6,8–8,9)	53,9 (48,7–59,1)
5-й 5 th	118,6 (109,5–127,7)	7,7 (6,6–8,7)	55,7 (50,4–61,0)
6-й 6 th	120,3 (111,2–129,3)	7,5 (6,5–8,6)	54,2 (49,0–59,5)
7-й 7 th	115,0 (105,7–124,2)	7,4 (6,3–8,5)	57,9 (52,5–63,2)
8-й 8 th	116,4 (107,1–125,6)	7,7 (6,6–8,9)	56,1 (50,7–61,4)
9-й 9 th	118,6 (108,2–129,0)	7,1 (5,8–8,3)	55,3 (49,4–61,1)
10-й 10 th	115,3 (105,4–125,3)	7,5 (6,3–8,7)	56,2 (50,6–61,9)

Таблица 2. Уровни гемоглобина и гематокрита после каждого введения пембролизумаба и акситиниба, среднее значение (95 % доверительный интервал)

Table 2. Hemoglobin and hematocrit levels after each administration of pembrolizumab and axitinib, mean value (95 % confidence interval)

Курс введения препаратов Course of drug administration	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Гематокрит, % Hematocrit, %
До введения Before administration	128,1 (122,3–133,9)	39,2 (37,5–40,9)
1-й 1 st	136,9 (131,1–142,7)	41,7 (40,0–43,3)
2-й 2 nd	140,0 (134,1–145,9)	43,0 (41,3–44,7)
3-й 3 rd	141,7 (135,7–147,7)	43,1 (41,4–44,9)
4-й 4 th	140,3 (134,2–146,4)	43,2 (41,5–45,0)
5-й 5 th	139,0 (132,8–145,2)	42,5 (40,7–44,3)
6-й 6 th	141,5 (135,3–147,7)	43,5 (41,7–45,3)
7-й 7 th	140,3 (133,9–146,6)	42,9 (41,1–44,8)
8-й 8 th	140,2 (133,8–146,6)	43,1 (41,2–44,9)
9-й 9 th	137,2 (130,3–144,2)	42,2 (40,2–44,2)
10-й 10 th	139,4 (132,6–146,2)	43,1 (41,2–45,1)

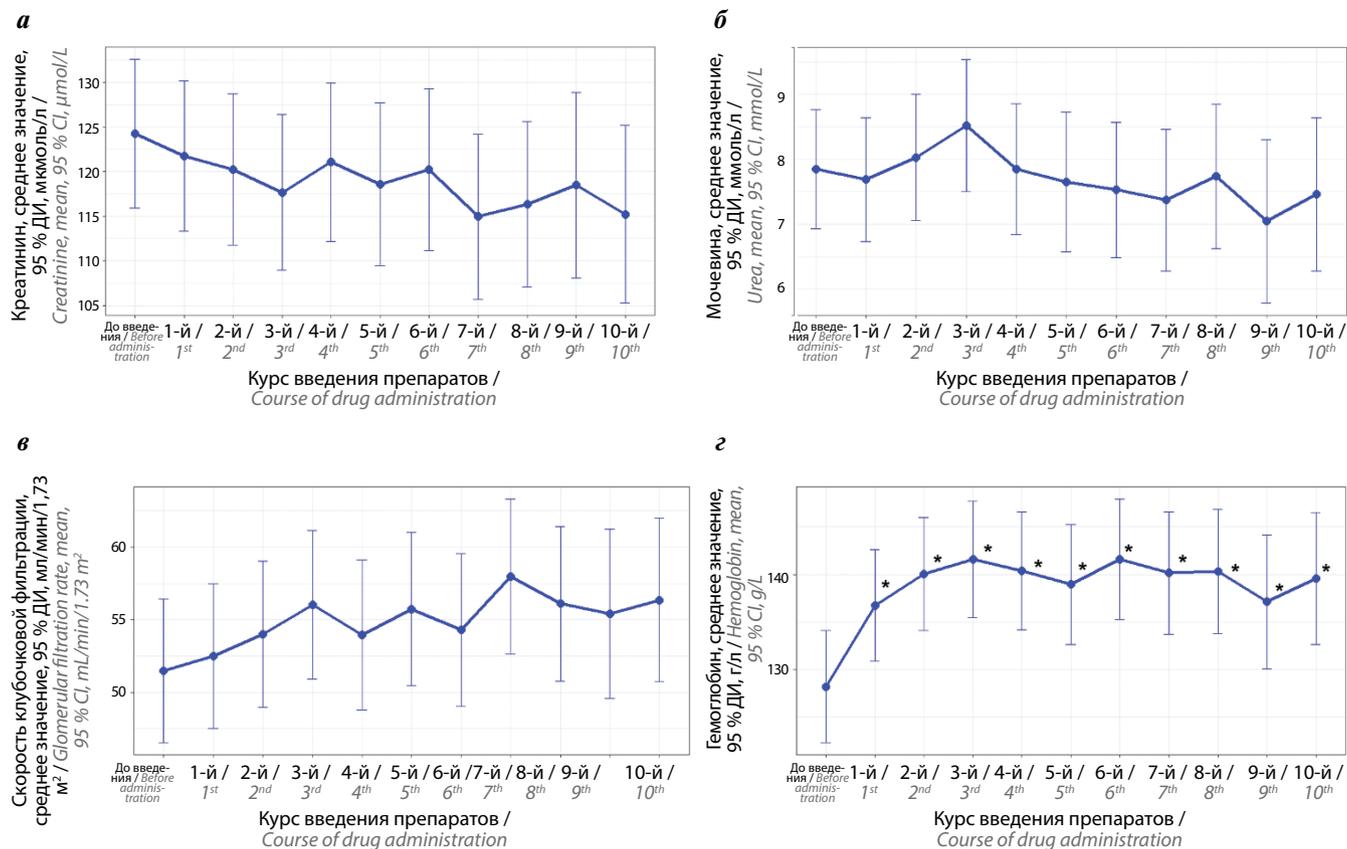


Рис. 3. Динамика уровней креатинина (а), мочевины (б), скорости клубочковой фильтрации (в), гемоглобина (г) на протяжении 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с почечно-клеточным раком и единственной почкой. ДИ – доверительный интервал. *Показатели, статически значимо отличающиеся от значений до начала терапии

Fig. 3. Dynamics of creatinine (a), urea (б), glomerular filtration rate (в), hemoglobin (г) during 28 weeks of therapy with pembrolizumab + axitinib combination in patients with renal cell carcinoma and solitary kidney. CI – confidence interval. *Values with significant difference from the values before the therapy

Пембролизумаб относится к иммунотерапевтическим препаратам, является антителом к супрессорному рецептору PD-1 Т-лимфоцитов и способен вызывать побочный эффект в виде иммуноопосредованной нефротоксичности, проявляющейся развитием протеинурии, электролитных нарушений, увеличением уровней креатинина и мочевины, а в тяжелых случаях и развитием ОПП [19, 20]. По данным метаанализа S. Manohar и соавт., включившего 11,5 тыс. человек, ОПП развивается у 2 % пациентов, получающих пембролизумаб [21]. По результатам последнего метаанализа 2024 г. шанс развития нефротоксичности на фоне приема пембролизумаба по поводу различных онкологических заболеваний повышается почти в 3 раза [22].

Акситиниб относится к таргетным препаратам и представляет собой селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF – VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах неоангиогенеза, индукции опухолевого роста и метастазирования. При объединенной оценке основных нежелательных явлений на фоне монотерапии акситинибом наиболее частыми оказались диарея (39,1 %), судороги (15,3 %), артериальная гипертензия (17,5 %), насморк (11,0 %),

ладонно-подошвенная эритродизестезия (17,0 %) [23]. VEGFR играют важную роль в обеспечении целостности почечного фильтрационного барьера, в связи с чем на фоне назначения акситиниба может наблюдаться развитие протеинурии, интерстициальных нефритов, артериальной гипертензии и ОПП [24, 25]. Так, по данным P.E. Hanna и соавт., назначение антиангиогенных препаратов при онкологических заболеваниях увеличивает в 1,4 раза риск развития протеинурии (II степени и выше по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений)) и в 1,7 раза риск развития артериальной гипертензии (III степени и выше по СТСАЕ) [26]. В исследовании AXIS было показано, что у 55 % пациентов с метастатическим ПКР, получавших акситиниб, отмечалось повышение уровня креатинина (I–II степеней по СТСАЕ) [27].

В 2019 г. FDA по результатам многих исследований одобрило применение схемы пембролизумаб + акситиниб в качестве 1-й линии терапии пациентов с метастатическим ПКР [10]. Так, в исследовании Y. Zakharia и соавт. данная схема назначалась 7,6 % пациентов с благоприятным прогнозом, 35,5 % с промежуточным

прогнозом и 21,4 % с неблагоприятным прогнозом (у 23,4 % пациентов отмечался промежуточный/неблагоприятный прогноз, у 12,1 % – прогноз неизвестен) и показала эффективность и безопасность этой лекарственной комбинации [28]. Однако с учетом того, что пациенты с метастатическим ПКР предварительно часто переносят радикальную нефрэктомия, особенно актуальной является оценка безопасности такой комбинированной терапии при наличии единственной почки, когда компенсаторная поддержка отсутствует.

В рамках III фазы исследования KEYNOTE-426 были оценены клиническая эффективность и безопасность терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР, ранее не получавших системную лекарственную терапию [10]. Нефрэктомия была выполнена 83 % пациентов, т. е. 359 из 432 включенных в исследование больных, получавших терапию пембролизумабом и акситинибом, были с единственной почкой. Связанные с лекарственной терапией пембролизумабом и акситинибом побочные эффекты отмечались у 96 % пациентов. При этом факт развития нефротоксичности исследователями не оценивался, хотя у 44 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия (у 22 % – I–II степеней, у 22 % – III степени по СТАЕ), у 19 % пациентов выявлялась протеинурия (у 16 % – I–II степеней, у 3 % – III степени по СТАЕ). Анемия легкой (I–II) степени отмечалась у 3 % пациентов [10], повышение уровня креатинина – у 11,2 % [10, 29], а частота развития ОПП не превышала 1,2 % [10]. Изменения уровней креатинина, мочевины и СКФ избирательно у пациентов с единственной почкой исследователями не оценивались.

Похожее исследование, однако с меньшим числом пациентов ($n = 52$), было опубликовано М.В. Atkins и соавт. в 2018 г. Всем пациентам до назначения системной терапии выполнялась резекция первичной опухоли, а одним из критериев включения было наличие адекватной почечной функции, оцениваемой как уровень креатинина $\leq 1,5$ от верхней границы нормы или клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин и белок в общем анализе мочи $< 2+$ г или в суточном анализе мочи < 2 г. В ходе терапии у 26,9 % пациентов отмечалось повышение уровня креатинина (I–II степеней), не требовавшее лечения. Протеинурия отмечалась у 28,8 % (I–II степеней по СТАЕ) и у 1,9 % (III степени по СТАЕ) пациентов, в то же время ОПП в ходе терапии было выявлено только у 1 (1,9 %) больного [30]. В 2021 г. исследователи представили результаты долгосрочного наблюдения за пациентами в течение 46–55 мес после начала терапии. В указанный период времени повышение уровня креатинина было отмечено у 30,8 % пациентов, однако только 17,3 % случаев было связано непосредственно с проводимой терапией пембролизума-

мабом и акситинибом [31]. На основании полученных результатов нефротоксичность не была отмечена как побочный эффект комбинированной терапии, однако следует учитывать, что у включенных в исследование пациентов было 2 почки, в то время как в рамках настоящей работы всем пациентам ранее была проведена нефрэктомия. Тем не менее мы также установили отсутствие выраженного отрицательного влияния комбинированной терапии на показатели креатинина в общей выборке пациентов. Наоборот, нами было показано, что в общей выборке пациентов, несмотря на отсутствие статистической значимости изменений, отмечается некоторое снижение уровня креатинина на фоне проведения терапии максимально до 115,0 мкмоль/л при исходном уровне 124,1 мкмоль/л.

В нашем исследовании зафиксировано статистически значимое повышение уровня гемоглобина. Гипотеза, объясняющая это повышение, связана с применением акситиниба: блокировка VEGF вызывает рикошетный эритроцитоз, стимулируя факторы, индуцируемые гипоксией, такие как эритропоэтин. Многие факторы, связанные с заболеванием, такие как воспаление, кровотечение из опухоли или недоедание, могли способствовать анемии у некоторых наших пациентов. Акситиниб мог скорректировать анемию, уменьшив объем опухоли, что приводит к повышению уровня гемоглобина. Маловероятно, что увеличение уровня гемоглобина было паранеопластическим, поскольку оно было временно связано с назначением лечения [32].

В настоящей работе почечное повреждение также отмечалось у ряда пациентов (у 29 % через 14 нед терапии и у 20 % через 28 нед), однако изменение уровня креатинина носило преходящий характер, специализированной нефрологической терапии больным не потребовалось. ОПП в настоящем исследовании развивалось максимально у 11 % пациентов после 1-го введения препаратов и составляло 4 и 6 % через 14 и 28 нед терапии соответственно.

В литературе описаны примеры развития нефротоксичности на фоне иммунотаргетной терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб. Так, L.S. Wood и M.C. Ornstein опубликовали клинический случай применения данных препаратов у пациента 62 лет с метастатическим ПКР после нефрэктомии. Базовые уровни креатинина и азота мочевины (BUN) составили 1,0 и 18 мг/дл соответственно. После 4 циклов терапии у пациента отмечалось повышение уровня креатинина до 2,17 мг/дл и BUN до 25 мг/дл параллельно с появлением протеинурии легкой степени. С учетом полученных результатов лабораторных анализов пациенту был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела, на фоне чего наблюдалась быстрая нормализация показателей почечной функции [33].

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лекарственной терапии в нашей группе были

артериальная гипертензия и кожная сыпь. В целях их коррекции применялась редукция дозы акситиниба до 5 мг/сут.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что иммунотаргетная терапия комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов

с метастатическим ПКР с единственной почкой является безопасной и не приводит к почечному повреждению в первые 28 нед, поскольку не выявлено статистически значимого увеличения уровней креатинина и мочевины на протяжении 28 нед данной терапии, что позволяет использовать эту схему даже в случаях наличия у пациента с раком почки ХБП IIIa степени и выше.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(8):692–706. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.05.537
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
4. Ko J., Xie W., Heng D. et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) model as a prognostic tool in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients previously treated with first-line targeted therapy (TT). *J Clin Oncol* 2014;32:398. DOI: 10.1200/jco.2014.32.4_suppl.398
5. Heng D.Y.C., Wells J.C., Rini B.I. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034
6. Attalla K., Weng S., Voss M.H., Hakimi A.A. Epidemiology, risk assessment, and biomarkers for patients with advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2020;47(3):293–303. DOI: 10.1016/j.ucl.2020.04.002
7. Wang Y., Suarez E.R., Kastrunes G. et al. Evolution of cell therapy for renal cell carcinoma. *Mol Cancer* 2024;23(1):8. DOI: 10.1186/s12943-023-01911-x
8. Narang A., Gebrael G., Jo Y. et al. Effectiveness of second-line Cabozantinib in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients after first-line treatment with immune checkpoint inhibitor-based combinations. *Kidney Cancer J* 2024;8(1):135–42. DOI: 10.3233/KCA-240016
9. Barragan-Carrillo R., Saad E., Saliby R.M. et al. First and second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2025;87(2):143–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.10.019
10. 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
11. Chau V., Bilusic M. Pembrolizumab in combination with Axitinib as first-line treatment for patients with renal cell carcinoma (RCC): evidence to date. *Cancer Manag Res* 2020;12:7321–30. DOI: 10.2147/CMAR.S216605
12. Grünwald V., Voss M.H., Rini B.I. et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *Br J Cancer* 2020;123(6):898–904. DOI: 10.1038/s41416-020-0949-9
13. Rini B.I., Atkins M.B., Plimack E.R. et al. Characterization and management of treatment-emergent hepatic toxicity in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line Pembrolizumab plus Axitinib. Results from the KEYNOTE-426 Trial. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):225–34. DOI: 10.1016/j.euo.2021.05.007
14. Rosellini M., Tassinari E., Marchetti A. et al. An update on safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 2023;22(4):279–91. DOI: 10.1080/14740338.2023.2203486
15. Liu C., Wei W., Yang L. et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023;14:1173952. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1173952
16. Levin A., Ahmed S.B., Carrero J.J. et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int* 2024;105(4):684–701. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.016
17. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
18. Zhu X., Wu S., Dahut W.L., Parikh C.R. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):186–93. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039
19. Perazella M.A., Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1077–9. DOI: 10.2215/CJN.02340219
20. El Rassy E., Bakouny Z., Yared F. et al. The nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitor-based combinations. *Eur J Cancer* 2018;103:274–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.126
21. Manohar S., Kompotiatis P., Thongprayoon C. et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):108–17. DOI: 10.1093/ndt/gfy105
22. Wang S., Yan L., Yu J., Lu C. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024;281(7):3385–95. DOI: 10.1007/s00405-024-08517-z
23. Rini B.I., Atkins M.B., Choueiri T.K. et al. Time to resolution of Axitinib-related adverse events after treatment interruption in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(5):e306–e12. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.019
24. Gökyer A., Kükükarda A., Köstek O. et al. Contrast nephropathy in cancer patients receiving anti-VEGF therapy: a prospective study. *Int J Clin Oncol* 2020;25(10):1757–62. DOI: 10.1007/s10147-020-01729-3
25. Stachyra-Strawa P., Szatkowska-Sieczek L., Cisek P. et al. Cardiac and nephrological complications related to the use of antiangiogenic and anti-programmed cell death protein 1 receptor/programmed cell death protein 1 ligand therapy. *Genes* 2024;15(2):177. DOI: 10.3390/genes15020177
26. Hanna P.E., Anumolu R.K., Motwani S.S. et al. Risk factors for severe hypertension and proteinuria after treatment with vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors among

- patients with cancer. *Kidney Int Rep* 2024;9(6):1897–902. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.03.005
27. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
28. Zakharia Y., Thomaidou D., Li B. et al. Real-world therapy management and outcomes of first-line Axitinib plus Pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma in the United States. *Front Oncol* 2022;12:861189. DOI: 10.3389/fonc.2022.861189
29. 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
30. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I. et al. Axitinib in combination with Pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):405–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0
31. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I. et al. Axitinib plus Pembrolizumab in patients with advanced renal-cell carcinoma: long-term efficacy and safety from a phase 1b trial. *Eur J Cancer* 2021;145:1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.009
32. Johnson A.C., Matias M., Boyle H. et al. Haemoglobin level increase as an efficacy biomarker during Axitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma: a retrospective study. *BMC cancer* 2017;17(1):355. DOI: 10.1186/s12885-017-3312-7
33. Wood L.S., Ornstein M.C. Toxicity management of front-line Pembrolizumab combined with Axitinib in clear cell metastatic renal cell carcinoma: a case study approach. *JCO Oncol Pract* 2020;16(2):15s–9s. DOI: 10.1200/JOP.19.00647

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность д.м.н. Е.В. Шутову за помощь в проведении данного исследования.
Acknowledgment. Authors express special thanks to Doctor of Medical Sciences E.V. Shutov for the assistance in performing this study.

Вклад авторов

К.С. Титов: разработка дизайна исследования;
М.В. Епифанова: редактирование выводов и обзора литературы;
А.А. Алимов: анализ клинического материала, сбор историй болезни, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Е.В. Шутов: научная консультация, написание разделов, посвященных патогенезу хронической болезни почек на фоне лекарственной терапии;
О.Ю. Нестерова: статистический анализ, оформление рисунков и таблиц, редактирование обзора литературы, обзор публикаций по теме статьи;
С.С. Лебедев: сбор историй болезни;
Г.М. Запиров: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.S. Titov: developing the research design;
M.V. Epifanova: editing conclusions and literature review;
A.A. Alimov: analysis of clinical material, collection of medical histories, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
E.V. Shutov: scientific consultation, writing sections on the pathogenesis of chronic kidney disease against the background of drug therapy;
O.Yu. Nesterova: statistical analysis, design of figures and tables, editing of literature review, reviewing of publications of the article's theme;
S.S. Lebedev: collection of medical histories;
G.M. Zapiro: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>
А.А. Алимов / A.A. Alimov: <https://orcid.org/0009-0003-4479-683X>
Е.В. Шутов / E.V. Shutov: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>
О.Ю. Нестерова / O.Yu. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
Г.М. Запиров / G.M. Zapiro: <https://orcid.org/0000-0003-2347-4615>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.

Статья поступила: 06.01.2025. Принята к публикации: 22.06.2025. Опубликована онлайн: 22.07.2025.
Article submitted: 06.01.2025. Accepted for publication: 22.06.2025. Published online: 22.07.2025.

Результаты применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке промежуточного и высокого риска в условиях реальной клинической практики*

И.В. Тимофеев¹, А.В. Султанбаев², Д.М. Дубовиченко³, М.Ж. Мурзалина⁴, А.А. Волков⁵, Р.В. Орлова⁶, И.А. Утяшев⁷, Г.Д. Малина⁸, М.И. Глузман⁶

¹АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, пер. Маяковского, 2;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-кт Обводный канал, 145, корп. 1;

⁴ГАУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-кт Гагарина, 11;

⁵Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; Россия, Республика Башкортостан, 450075 Уфа, ул. Рихарда Зорге, 58, стр. 2;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

⁷Медицинский центр Hadassah Medical Moscow; Россия, 121205 Москва, Большой бульвар, 46, стр. 1;

⁸ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская обл., п. Истра, 27

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Введение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в исследовании III фазы CLEAR, однако пациенты группы высокого риска составляли лишь небольшую часть исследуемой популяции.

Цель исследования – в условиях реальной клинической практики оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком промежуточного и высокого риска согласно критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC).

Материалы и методы. В многоцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные 60 пациентов с медианой возраста 56 лет. К группе высокого риска отнесены 53 % пациентов, у 90 % больных были метастазы более чем в 2 органах. В качестве конечных точек были выбраны частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и безопасность.

Результаты. Частота объективного ответа составила 48,33 %, частота контроля над заболеванием – 86,7 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 19,0 мес. Нежелательные явления \geq III степени тяжести были зафиксированы у 25 % пациентов, 33,3 % потребовалось снижение дозы ленватиниба.

Заключение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности в реальной клинической практике в популяции пациентов с распространенным заболеванием и высоким риском, что соответствует результатам, полученным в клинических испытаниях.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб, реальная клиническая практика, промежуточный и высокий риск

Для цитирования: 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: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47>

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Tsimafeyeu I., Sultanbaev A., Dubovichenko D. et al. Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma. Explor Target Antitumor Ther 2025;6:1002305. Доступно по: <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002305>

Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma

I.V. Tsimafeyeu¹, A.V. Sultanbaev², D.M. Dubovichenko³, M.J. Murzalina⁴, A.A. Volkov⁵, R.V. Orlova⁶, I.A. Utyashev⁷, G.D. Malina⁸, M.I. Gluzman⁶

¹Bureau for Cancer Research; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia;

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

³Arkhangelsk Regional Cancer Dispensary; Build. 1, 145 Obvodnyy Kanal Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

⁴Orenburg Regional Cancer Dispensary; 11 Gagarina Prospekt, Orenburg 460021, Russia;

⁵Nuclear Medical Center "PET Technology"; Build. 2, 58 Rikharda Zorge St., Ufa 450075, Russia;

⁶Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁷Hadassah Medical Moscow; Build. 1, 46 Bol'shoy Bulvar, Moscow 121205, Russia;

⁸Moscow Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143515, Russia

Contacts: Ilya Valer'evich Tsimafeyeu tsimafeyeu@gmail.com

Background. The combination of lenvatinib and pembrolizumab demonstrated significant efficacy in the phase 3 CLEAR study for metastatic renal cell carcinoma (RCC). However, poor-risk patients represented only a small proportion of the trial population.

Aim. This multicenter retrospective cohort study assessed the real-world efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with clear-cell metastatic RCC and intermediate or poor International Metastatic RCC Database Consortium risk.

Materials and methods. Outcomes included objective response rate, progression-free survival, overall survival, and safety. Sixty patients were analyzed, with a median age of 56 years. Poor risk was identified in 53 % of patients, and 90 % had metastases to ≥ 2 organs.

Results. Objective response rate was 48.33 %, disease control rate was 86.7 %, and median progression-free survival was 19.0 months. Grade ≥ 3 adverse events occurred in 25 % of patients, with 33.3 % requiring lenvatinib dose reductions.

Conclusion. Lenvatinib plus pembrolizumab demonstrated robust efficacy and a manageable safety profile in a real-world population with advanced disease and poor-risk features, consistent with outcomes reported in clinical trials.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab, real-world evidence, intermediate and poor risk

For citation: 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: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47>

Введение

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится около 90 % всех случаев злокачественных новообразований почек, а самым распространенным гистологическим подтипом является светлоклеточный ПКР [1]. Примерно у 60 % пациентов наблюдается прогрессирование заболевания или метастазирование опухоли после хирургического лечения, поэтому им требуется системная терапия [2]. Достижения в области иммунотерапии и таргетных препаратов изменили подход к лечению метастатического светлоклеточного ПКР [3].

В исследовании III фазы CLEAR была продемонстрирована более высокая эффективность комбинации леватиниба (мультикиназный ингибитор) с пембролизумабом (ингибитор иммунных контрольных точек, связывающийся с рецептором программируемой клеточной гибели (PD-1)) по сравнению с сунитинибом, что было доказано более высокими показателями частоты ответа

на терапию и выживаемости [4]. Несмотря на обнадеживающие результаты, следует отметить, что в исследование CLEAR были включены лишь 9,3 % пациентов группы высокого риска по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) [5]. Данные реальной клинической практики, которые подтверждали бы эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом у пациентов групп высокого и промежуточного риска, ограничены.

Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела путем оценки эффективности и безопасности комбинации леватиниба с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В многоцентровое ретроспективное когортное исследование включались пациенты с метастатическим

светлоклеточным ПКР, получавшие ленватиниб и пембролизумаб в качестве терапии 1-й линии в период с 2019 по 2023 г. Критериями включения были возраст ≥ 18 лет, высокий и промежуточный риск по критериям IMDC, а также наличие измеряемых опухолевых очагов в соответствии с классификацией ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версии 1.1. Пациентов с предшествующей системной терапией, не поддающимися лечению метастазами в центральной нервной системе и не контролируемые сопутствующими заболеваниями (нестабильной стенокардией, недавним инфарктом миокарда, симптоматической застойной сердечной недостаточностью, приобретенными или унаследованными нарушениями свертываемости крови или тромбозом) в исследование не включали.

Участники исследования получали ленватиниб 20 мг/сут перорально в сочетании с внутривенным введением пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 нед или 400 мг каждые 6 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Коррекция дозы была доступна только для ленватиниба в случае развития токсических явлений.

В качестве первичной конечной точки была выбрана частота объективного ответа (ЧОО), определяемая как доля пациентов, достигших полного или частичного ответа на терапию. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ), частота контроля над заболеванием, определяемая как доля пациентов с полным, частичным ответом или стабилизацией заболевания, а также безопасность, включая нежелательные явления, связанные с лечением (НЯСЛ), оцениваемые в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 5.0)).

Характеристики участников и их исходы (ЧОО, НЯСЛ) проанализированы с использованием описательной статистики. Для оценки ВБП и ОВ применяли метод Каплана–Майера с 95 % доверительными интервалами.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение главных исследователей и исследовательской комиссии (номер протокола: KCRB12012023-01). Все пациенты дали письменное информированное согласие на получение иммунотаргетной терапии.

Результаты

В исследование были включены в общей сложности 60 пациентов (70 % – мужчины) с медианой возраста 56 лет (диапазон 36–73 года). Высокий риск по критериям IMDC был зафиксирован у 53 % пациентов, промежуточный риск – у 47 %. У большинства

участников (90 %) было выявлено более 2 очагов метастазирования, включая метастазы в печени (33 %) и костях (15 %). Саркоматоидные признаки наблюдались у 18,3 % опухолей. В табл. 1 представлены основные характеристики пациентов.

Медиана длительности терапии ленватинибом и пембролизумабом составила 15,7 мес. ЧОО достигла 48,33 %, при этом у 5,0 % больных наблюдался полный ответ, а у 43,33 % – частичный. Стабилизация заболевания зафиксирована у 38,33 % пациентов, а частота контроля над заболеванием составила 86,7 % (табл. 2). При медиане периода наблюдения 20,4 мес медиана ВБП составила 19,0 мес (95 % доверительный интервал 9,38–28,62) (рис. 1). Медиана ОВ не была достигнута на момент проведения анализа.

У 15 (25 %) пациентов наблюдались НЯСЛ \geq III степени тяжести, среди них самыми распространенными были гипертония (13,3 %), повышенная утомляемость (8,3 %) и диарея (8,3 %) (табл. 3). Снижение дозы ленватиниба потребовалось 20 (33,3 %) пациентам,

Таблица 1. Характеристики пациентов (n = 60)

Показатель	Значение
Медиана возраста (диапазон), лет	56 (36–73)
Саркоматоидный компонент, n (%)	11 (18,3)
Количество органов с метастазами, n (%):	
1	6 (10)
≥ 2	54 (90)
Локализация метастазов, n (%):	
легкие	40 (67)
лимфатические узлы	40 (67)
печень	20 (33)
кости	9 (15)
мягкие ткани	8 (13)
надпочечники	7 (12)
головной мозг	2 (3)
Опухолевый тромб, n (%)	4 (7)
Статус по шкале ECOG, n (%):	
0	6 (10)
1	39 (65)
2	12 (20)
3	3 (5)
Нефрэктомия в прошлом, n (%):	
да	52 (87)
нет	8 (13)
Риск по критериям IMDC, n (%):	
промежуточный	28 (47)
высокий	32 (53)

Примечание. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки).

а 3 (5 %) прекратили прием левватиниба из-за токсичности. Сообщений о прекращении приема пембролизумаба не было.

Таблица 2. Противоопухолевая активность левватиниба с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики

Показатель	n (%)
Полный ответ	3 (5,0)
Частичный ответ	26 (43,33)
Частота объективного ответа	29 (48,33)
Стабилизация заболевания	23 (38,33)
Частота контроля над заболеванием	52 (86,7)
Прогрессирование заболевания	8 (13,3)

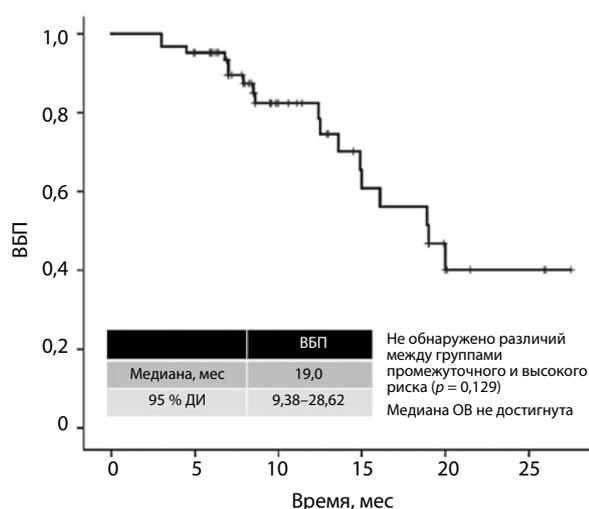


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера для выживаемости без прогрессирования (ВВП). ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость

Таблица 3. Нежелательные явления \geq III степени тяжести

Нежелательные явления, связанные с лечением	n (%)
Все нежелательные явления \geq III степени тяжести	15 (25,0)
Повышенная утомляемость	5 (8,3)
Диарея	5 (8,3)
Гипотиреоз	3 (5,0)
Протеинурия	2 (3,3)
Снижение аппетита	1 (1,7)
Тошнота	1 (1,7)
Анемия	1 (1,7)
Стоматит	1 (1,7)

Обсуждение

Результаты нашего исследования в условиях реальной клинической практики демонстрирует высокую эффективность и приемлемую безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска, что дополняет результаты исследования CLEAR.

В текущем исследовании ЧОО составила 48,33 %, что было ниже данного показателя в исследовании CLEAR (71,3 %) [6]. Это расхождение может быть объяснено различиями в популяциях пациентов, включенных в исследование. В нашей когорте было больше пациентов с высоким риском (53 % против 9,3 %), наблюдалась большая распространенность метастазов (≥ 2 очагов метастазирования у 90 % против 71,3 %), а также имело место большее число опухолей с саркоматоидными признаками (18,3 % против 7,9 %). Хорошо известно, что эти факторы отрицательно влияют на исходы, что еще раз указывает на сложность лечения пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР в условиях реальной клинической практики. В первом исследовании в реальной клинической практике, в котором оценивались результаты применения левватиниба с пембролизумабом при метастатическом светлоклеточном ПКР у пациентов, ранее не получавших лечения, сообщалось о более высокой ЧОО – 66 % [7]. Вероятно, это может быть связано с включением пациентов с более благоприятным прогнозом по шкале IMDC, доля которых составила 14 % в когорте из 50 участников.

Медиана ВВП составила 19,0 мес, что несколько ниже, чем в исследовании CLEAR (23,9 мес). Возможно, отчасти это определялось наличием метастазов в печени у трети наших пациентов, что чаще всего ассоциировано с неблагоприятным прогнозом из-за поражений печени при метастатическом светлоклеточном ПКР. Другие локализации метастазирования, такие как кости, головной мозг, надпочечники и сосуды (опухолевый тромб), традиционно рассматриваемые как прогностически неблагоприятные, тоже могли повлиять на ВВП.

Важно отметить, что профиль безопасности комбинации левватиниба с пембролизумабом в текущем исследовании был сопоставим с таковым в проспективных исследованиях. Частота НЯСЛ \geq III степени тяжести была значительно ниже, чем в исследовании CLEAR (25 % против 84,9 %), что, вероятно, отражает более консервативную тактику при корректировке доз в рутинной клинической практике. Снижение дозы левватиниба, проведенное у трети пациентов, позволило смягчить токсичность без ущерба для эффективности, что подчеркивает важность индивидуальной корректировки доз в процессе лечения. При этом в ранее проведенном японском исследовании нежелательные явления наблюдались у всех пациентов (100 %), в 66 % случаев сообщалось о НЯСЛ

≥III степени тяжести [7]. Меньшее число пациентов с серьезными нежелательными явлениями, наблюдаемое в нашем исследовании, может быть объяснено накопленным практическим опытом применения иммунотаргетной терапии и упреждающим лечением НЯСЛ на ранних стадиях.

Комбинация лenvатиниба с пембролизумабом остается оптимальным вариантом лечения пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР с промежуточным и высоким риском. Его комбинированный механизм действия, объединяющий ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) с блокадой иммунных контрольных точек [8, 9], обеспечивает широкую эффективность при различных формах заболевания, включая случаи саркоматоидной дифференцировки и множественных метастазов [10].

Тем не менее наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это ретроспективный дизайн и опора на реальные клинические данные, что может привести к некоторой предвзятости при отборе пациентов и отчетности, поскольку методы лечения и стандарты документации могут различаться в разных центрах. Во-вторых, относительно небольшой размер выборки ограничивает возможность обобщения полученных результатов и формирования заключений на

их основании, а также снижает статистическую эффективность анализа подгрупп. В-третьих, из-за отсутствия прямого сравнительного анализа трудно сделать окончательные выводы об относительной эффективности и безопасности этой схемы лечения по сравнению с другими препаратами 1-й линии у аналогичных пациентов. Для подтверждения полученных результатов необходимы проспективные исследования с более масштабными когортами участников и с интеграцией различных биомаркеров.

Заключение

В целом результаты нашего исследования в условиях реальной клинической практики подтверждают эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска. Показатели ЧОО, ВБП и токсичности, наблюдаемые в нашей выборке, подтверждают возможность использования данной комбинации препаратов в качестве терапии 1-й линии, особенно у пациентов с распространенным заболеванием и неблагоприятным прогнозом. Будущие исследования также должны быть направлены на выявление прогностических биомаркеров и оптимизацию подходов к последующему лечению, чтобы улучшить исходы в этой сложной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsimafeyu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year survival of patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 registry. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e1069–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.017
2. Tsimafeyu I., Shatkovskaya O., Krasny S. et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4:e1331. DOI: 10.1002/cnr2.1331
3. Barragan-Carrillo R., Saad E., Saliby R. et al. First and second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2025;87:143–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.10.019
4. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Biomarker analyses from the phase III randomized CLEAR trial: lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2025;36:375–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.003
5. 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;24:228–38. Erratum in: *Lancet Oncol* 2023;24:e146. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00049-9
6. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al.; CLEAR Trial Investigators. 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;42:1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
7. Hara T., Suzuki K., Okamura Y. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma patients: real-world experience in Japan. *Int J Clin Oncol* 2024;29:1931–6. DOI: 10.1007/s10147-024-02633-w
8. Dutcher J.P., Flippot R., Fallah J., Escudier B. On the shoulders of giants: the evolution of renal cell carcinoma treatment – cytokines, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–18. DOI: 10.1200/EDBK_280817
9. Roskoski R. Jr. Combination immune checkpoint and targeted protein kinase inhibitors for the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res* 2024;203:107181. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107181
10. Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Corrigendum: Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* 2024;13:1343027. Erratum for: *Front Oncol* 2023;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1343027

Благодарность

Предыдущее представление результатов: данные этого исследования частично представлялись на конференции ESMO Asia Meeting 2024 в Сингапуре; резюме, включающее некоторые результаты, было опубликовано в сборнике материалов конференции в Annals of Oncology ([https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(24\)04371-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)04371-0/fulltext)).

Вклад авторов

И.В. Тимофеев: разработка концепции, сбор данных, формальный анализ, проведение исследования, администрирование проекта, написание статьи, рецензирование и редактирование статьи;

А.В. Султанбаев, Д.М. Дубовиченко, М.Ж. Мурзалина, А.А. Волков, Р.В. Орлова, И.А. Утяшев, Г.Д. Малина, М.И. Глузман: разработка концепции, сбор данных, проведение исследования, написание статьи, рецензирование и редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование было одобрено Институциональным комитетом по этике (Бюро по изучению рака, Москва), протокол № KCRB12012023-01. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Доступность данных и материалов. Исходные данные недоступны по соображениям конфиденциальности.

Сахарный диабет 2-го типа и немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря: особенности содержания компонентов системы эпидермального фактора роста в крови, моче, опухоли

И.В. Каплиева, Е.М. Атаева, Е.М. Франциянц, Л.К. Трепитаки, Ю.А. Петрова, А.Н. Шевченко, П.С. Качесова, Д.А. Швырев, С.Г. Власов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Ирина Викторовна Каплиева kaplirina@yandex.ru

Введение. Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) имеет устойчивую тенденцию к росту в мире. Нередко эти 2 патологии сочетаются. СД2 является фактором, способствующим прогрессированию многих типов рака. Развитие немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП) происходит преимущественно по пути активации онкогенов с участием системы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF). Однако, что происходит с системой EGF, когда НМИРМП сочетается с СД2, неизвестно.

Цель исследования – изучить особенности содержания компонентов системы EGF в крови, моче и ткани опухоли у пациентов с НМИРМП, сочетающимся с СД2.

Материалы и методы. Пациенты с НМИРМП обоего пола были разделены на 2 группы: основную – пациенты с НМИРМП и СД2 ($n = 11$); контрольную – пациенты с НМИРМП без СД2 ($n = 11$). В группу сравнения вошли пациенты только с СД2 ($n = 8$). Все показатели оценивали относительно группы здоровых доноров ($n = 12$). В крови, моче и 10 % гомогенатах ткани опухоли посредством стандартных наборов иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) определяли содержание EGF (Ray Bio, Германия) и его растворимого рецептора (soluble epidermal growth factor receptor, sEGFR) (RAD Systems, США).

Результаты. У 80 % пациентов контрольной группы уровень EGF в крови увеличивался в 2,8 раза по сравнению с донорами, а у 20 % не изменялся. Содержание EGF в крови у пациентов с сочетанной патологией и группы сравнения (только СД2) было сопоставимо и при этом в 2,1–2,7 раза меньше, чем у большинства пациентов контрольной группы. У всех пациентов с РМП по сравнению с донорами и больными СД2 концентрация sEGFR уменьшалась в крови в 1,4 раза, но увеличивалась в моче: в 2,9 раза у пациентов с РМП без СД2 и в 3,5 раза у пациентов с РМП и СД2. В опухолевой ткани у пациентов с РМП и СД2 содержалось меньше EGF в 1,5 раза и sEGFR в 2,0 раза, чем у пациентов с РМП без СД2.

Заключение. У пациентов с РМП и СД2 наблюдался дефицит EGF (кровь, моча, опухоль) и sEGFR (кровь, опухоль) в отличие от пациентов с РМП без СД2, у которых содержалось больше EGF (кровь, моча, опухоль). Вне зависимости от статуса СД2 развитие РМП сопровождалось увеличением концентрации sEGFR в моче.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сахарный диабет 2-го типа, эпидермальный фактор роста, растворимый рецептор эпидермального фактора роста, кровь, моча, опухоль

Для цитирования: Каплиева И.В., Атаева Е.М., Франциянц Е.М. и др. Сахарный диабет 2-го типа и немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря: особенности содержания компонентов системы эпидермального фактора роста в крови, моче, опухоли. Онкоурология 2025;21(2):48–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-48-55>

Type 2 diabetes mellitus and non-muscle invasive bladder cancer: characteristics of the epidermal growth factor system components content in blood, urine, and tumor

I.V. Kaplieva, E.M. Ataeva, E.M. Frantsiyants, L.K. Trepitaki, Yu.A. Petrova, A.N. Shevchenko, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev, S.G. Vlasov

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14-ya Liniya St., 344037 Rostov-on-Don, Russia

Contacts: Irina Viktorovna Kaplieva kaplirina@yandex.ru

Background. The incidence of bladder cancer (BC) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are rising consistently worldwide. It is not uncommon for these two pathologies to be found in combination. T2DM is a contributing factor in many cancer types. It is currently understood that the development of non-muscle invasive BC (NMIBC) occurs primarily through the activation of oncogenes that involve the epidermal growth factor (EGF) system. However, the effect of T2DM on the EGF system in the context of NMIBC remains unclear.

Aim. To investigate the specific content of the EGF system components in the blood, urine, and tumor tissue of patients with NMIBC with concomitant T2DM.

Materials and methods. The participants were divided into the main group – patients with NMIBC and T2DM ($n = 11$), and the control group – patients with NMIBC without T2DM ($n = 11$). The comparison group comprised of patients with T2DM only ($n = 8$). All parameters were evaluated in comparison to those of healthy donors ($n = 12$). The levels of EGF (Ray Bio, Germany) and its soluble receptor (sEGFR) (RAD Systems, USA) were quantified in blood, urine and 10 % tumor tissue homogenates using standard EIA kits on an automatic analyzer, the Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Austria).

Results. In 80 % of control group patients, blood EGF levels increased 2.8-fold compared to donors, while in 20 % they remained unchanged. Blood EGF content in patients with comorbid pathology and the comparison group (T2DM only) was comparable and at the same time 2.1–2.7 times lower than in most patients from the control group. In all BC patients, blood sEGFR concentration was 1.4 times lower than in donors and T2DM patients, but increased in urine: 2.9-fold in BC patients without T2DM and 3.5-fold in BC patients with T2DM. Patients with NMIBC and T2DM had 1.5 times less EGF and 2.0 times less sEGFR than NMIBC patients without T2DM.

Conclusion. The patients with NMIBC and T2DM were deficient in EGF (in blood, urine, and tumor tissue) and sEGFR (in blood and tumor tissue), compared to the patients with NMIBC without T2DM who demonstrated increased levels of EGF (in blood, urine, and tumor tissue). The development of NMIBC was associated with an increase in urinary sEGFR concentrations, irrespective of T2DM status.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, epidermal growth factor, soluble epidermal growth factor receptor, blood, urine, tumor

For citation: Kaplieva I.V., Ataeva E.M., Frantsiyants E.M. et al. Type 2 diabetes mellitus and non-muscle invasive bladder cancer: characteristics of the epidermal growth factor system components content in blood, urine, and tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):48–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-48-55>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – часто встречаемая онкологическая патология, которая занимает в мире/России 6-е/9-е место среди мужчин и 17-е/16-е место среди женщин. Распространенность РМП постоянно увеличивается. Так, в России в 2012 г. она составляла 60,8 случая на 100 тыс. населения, а к 2022 г. достигла 80,2 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости для обоих полов в России за 10 лет (с 2013 по 2023 г.) составил 0,91 %. В Южном федеральном округе, по данным за 2023 г., выявлено 2142 новых случая РМП, из них среди мужчин – 1692 случая, среди женщин – 450 случаев [1]. Немышечно-инвазивная форма РМП (НМИРМП) диагностируется чаще всего – у 70–75 % пациентов, при этом опухоль развивается в слизистом слое стенки

мочевого пузыря, но может прорасти и в подслизистый слой, не затрагивая мышечный [3, 4].

Сахарный диабет – расстройство обмена веществ, которое характеризуется высоким уровнем глюкозы в крови и тканях вследствие недостаточного выделения или недостаточной чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности). Наряду с увеличением онкологической заболеваемости в мире наблюдается аналогичная устойчивая тенденция роста распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2). В 2014 г. в мире насчитывалось 422 млн человек, заболевших СД2, а к 2035 г. их число увеличится по меньшей мере до 592 млн [5]. По последним данным, в России зарегистрировано около 4 млн пациентов, страдающих СД2, – это около 3 % населения нашей страны [6].

Нередко онкологическая патология сочетается с нарушением углеводного обмена. Доказано, что СД2 является фактором, способствующим прогрессии злокачественных опухолей [7]. Достаточно большое количество исследований, особенно проведенных в течение последних 10 лет, указывает на то, что СД2 увеличивает риск развития РМП [8], частоту его рецидивов [9] и смертность от этого заболевания [8, 10].

Рецепторные тирозинкиназы, к которым относятся и рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF), являются важными регуляторами ключевых клеточных процессов – метаболизма, пролиферации, выживания и дифференциации, поэтому они связаны с многочисленными заболеваниями, в том числе с СД2 и раком [11]. Установлено, что рецепторы EGF 1 (epidermal growth factor receptor, EGFR) и 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) экспрессируются и гиперэкспрессируются на этапах роста уротелиальной карциномы. Считают, что развитие НМИРМП происходит преимущественно по пути активации онкогенов с участием системы EGF, тогда как генез мышечно-инвазивного РМП идет преимущественно по пути инактивации генов-супрессоров *TP53*, *RB1* и *PTEN* [3]. У пациентов с РМП отмечена связь экспрессии EGFR с размером опухоли, степенью ее злокачественности, инвазией в подслизистый слой, глубокой мышечной инвазией и рецидивированием [12], а также обнаружены достоверные сильные связи экспрессии EGFR в опухолях со степенью анаплазии, экспрессией Ki-67, p53 и CD44 [13]. Сверхэкспрессия HER2 тесно связана с высокой степенью злокачественности уротелиальной карциномы [14]. В случае отсутствия высокой экспрессии EGFR стимуляция пролиферации клеток РМП происходит за счет связи EGF с рецепторами андрогенов [15].

Растворимая форма EGFR (soluble EGFR, sEGFR) представляет собой пептид массой 110 кДа, образующийся в результате протеолитического расщепления предшественника клеточной поверхности альтернативно сплайсированной изоформы EGFR, и содержит только внеклеточный домен полноразмерного EGFR [16]. Высокие концентрации sEGFR в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с раком молочной железы, легкого и яичника [17]. При раке дна полости рта в сыворотке крови и слюне больных концентрации sEGFR изменялись разнонаправленно [18]. Обнаружено, что клеточные линии РМП выделяют sEGFR. У пациентов с РМП высокой степени злокачественности рост уровня sEGFR в моче являлся независимым фактором низкой выживаемости с отношением рисков 2,89 (95 % доверительный интервал 1,81–4,62; $p < 0,001$) и имел прогностическое значение, превышающее предоставляемое стандартными клиническими наблюдениями [19].

С другой стороны, на сегодняшний день известно, что sEGFR, наряду с гепатокином, адипсином, адипо-

кином, является биомаркером, коррелирующим с различными аспектами резистентности к инсулину у пациентов и животных с СД2 [16], установлено снижение сывороточного уровня EGF одновременно с повышением резистентности к инсулину у пациентов с СД2 при отсутствии гликемического контроля [20].

В доступной литературе мы не нашли информацию об особенностях содержания EGF и sEGFR в опухолях и биологических жидкостях у пациентов с НМИРМП и СД2. Тем не менее она может быть полезной для понимания патогенеза злокачественного заболевания, развивающегося в условиях углеводного дисбаланса, и для разработки новых способов терапии пациентов этой категории.

Цель исследования – изучение особенностей содержания компонентов системы EGF в крови, моче и ткани опухоли при НМИРМП у пациентов с СД2.

Материалы и методы

В исследование были включены 42 пациента, среди них 12 здоровых доноров (6 мужчин и 6 женщин; средний возраст $56,5 \pm 2,3$ года) – *группа сравнения 1*; 8 пациентов с СД2 без онкологического заболевания (4 мужчины и 4 женщины; средний возраст $59,4 \pm 2,0$ года) – *группа сравнения 2*; 11 больных НМИРМП без сопутствующей эндокринной патологии (6 мужчин и 5 женщин; средний возраст $68,3 \pm 4,3$ года) – *контрольная группа*; 11 больных НМИРМП, протекающим на фоне СД2 (8 мужчин и 3 женщины; средний возраст $66,2 \pm 1,9$ года), – *основная группа*.

Критерии включения для пациентов *всех групп*: удовлетворительный общесоматический статус (0/1 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет; для пациентов *группы сравнения 2 и основной группы*: наличие СД2, подтвержденного эндокринологом; для *групп с НМИРМП (контрольной и основной)*: впервые выявленный рак, распространенность опухолевого процесса в пределах слизистой оболочки мочевого пузыря (по классификации TNM: TаN0M0, T1N0M0).

Критерии исключения для пациентов *всех групп*: наличие хронических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, наличие острых инфекционных заболеваний и хронических инфекционных заболеваний в стадии обострения, беременность, низкая паритетивность пациентов; для *групп с НМИРМП*: инвазивная форма и рецидив РМП, первично-множественные злокачественные новообразования.

У всех пациентов изучали содержание глюкозы (анализатор для проведения биохимических и иммунохимических исследований Vitros 5600, США) и инсулина (иммунохимический электрохемилюминесцентный анализатор Cobas e411, Япония) в венозной

крови, взятой натощак. Пациенты с НМИРМП контрольной группы и здоровые доноры имели нормальный уровень глюкозы в крови. У большей части пациентов с СД2 группы сравнения 2 и у трети пациентов основной группы также отмечалась нормогликемия, у остальных пациентов с СД2 уровень глюкозы в крови был выше 7,0 ммоль/л. У всех пациентов уровень инсулина в крови не выходил за пределы референсных значений. Более 80 % пациентов с СД2 основной группы и группы сравнения 2 получали гипогликемическую терапию: препараты из группы сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы дипептидилпептидазы, инсулинотерапию или комбинированные гипогликемические средства.

У всех пациентов с НМИРМП опухоли были представлены уротелиальными карциномами. Около 90 % опухолей в основной и контрольной группах имели высокую степень злокачественности. У 91 % пациентов основной группы и у 82 % пациентов контрольной группы опухоли были умеренно дифференцированными (G_2), тогда как у 1 (9 %) пациента основной группы опухоль имела высокую степень дифференцировки (G_1), а у 2 (18 %) пациентов контрольной группы – низкую степень (G_3). У 2 (18 %) пациентов основной группы и у 1 (9 %) пациента контрольной группы отмечался неинвазивный папиллярный рак (Ta), у остальных – опухоль распространялась на субэпителиальную соединительную ткань (T1). У всех пациентов, включенных в исследование, функция почек не была нарушена.

Содержание компонентов системы EGF изучали в венозной крови и моче, а также в 10 % гомогенатах ткани опухоли, полученных на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) с использованием наборов иммуноферментного анализа: Ray Bio (Германия) для определения уровня EGF и RAD Systems (США) для определения уровня sEGFR. Также был рассчитан коэффициент отношения EGF/sEGFR, который характеризует связывание лиганда с соответствующим растворимым рецептором. Кровь для исследования собирали утром натощак в пробирки без гемоконсерванта, путем центрифугирования получали сыворотку; мочу собирали сразу после пробуждения пациентов (ночная моча); сбор биологического материала у пациентов с НМИРМП проводили до трансуретральной резекции; опухолевый материал получали на этапе выполнения хирургического вмешательства. Все этапы работы с биоматериалом проводили на льду, центрифугирование крови, мочи и гомогенатов опухоли осуществляли при 4 °С. Надосадочную жидкость разделяли на аликвоты меньших объемов и подвергали глубокой заморозке при температуре –80 °С до момента исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с применением параметрического критерия Стьюдента, поскольку данные в большинстве групп соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка). Результаты представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение данных во всех группах больных с показателями у доноров, а также между группами больных проводили попарно. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оказалось, что пациенты с СД2 без онкологической патологии ни по одному фактору, характеризующему состояние системы EGF в крови, не отличались от здоровых доноров (табл. 1). У 80 % пациентов контрольной группы, у которых РМП развивался без СД2, регистрировалось увеличение уровня EGF в крови: он был в 2,8 раза выше, чем у доноров, и в 2,7 раза выше, чем у пациентов с СД2, а у 20 % показатель не изменялся. У пациентов основной группы уровень EGF отличался только от высокого уровня 80 % пациентов с РМП без СД2 – был в 2,1 раза меньше. Концентрация sEGFR в крови у пациентов с РМП, напротив, уменьшалась вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 в 1,4 раза по сравнению и с донорами, и с больными СД2 (см. табл. 1). Значение расчетного коэффициента EGF/sEGFR возрастало у всех пациентов с РМП: в 3,8 раза по сравнению с донорами и в 3,2 раза по сравнению с пациентами с СД2. Только у 60 % пациентов с РМП, протекающим на фоне СД2, коэффициент EGF/sEGFR увеличивался и становился больше, чем у доноров и пациентов с СД2, соответственно в 4,4 и 3,7 раза (см. табл. 1).

У пациентов с СД2 в моче, как и в крови, показатели системы EGF не отличались от таковых у здоровых доноров (табл. 2). В моче у пациентов с РМП по сравнению с донорами увеличивалось количество sEGFR: без СД2 – в 2,9 раза, с СД2 – в 3,5 раза. В результате в группах РМП уменьшалось относительно доноров и значение расчетного коэффициента: без СД2 – в 1,9 раза, с СД2 – в 2,4 раза (см. табл. 2).

В опухолевой ткани у пациентов с РМП, протекающим на фоне СД2, содержалось меньше EGF и его растворимого рецептора, чем у пациентов без СД2, соответственно в 1,5 и 2,0 раза. Различий по расчетному коэффициенту не выявлено (табл. 3).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у большей части пациентов контрольной группы (с НМИРМП, протекающим без нарушения углеводного обмена) в крови увеличивался уровень EGF, при этом у всех пациентов уменьшалось содержание

Таблица 1. Особенности содержания компонентов и значения расчетного коэффициента системы EGF в крови у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него, $M \pm m$

Table 1. The component content and calculated coefficient values of the EGF system in the blood of patients with NMIBC with or without T2DM, $M \pm m$

Показатель Indicator	Здоровые доноры Healthy donors	Группа сравнения (СД2) Comparison group (T2DM)	Контрольная группа (НМИРМП) Control group (NMIBC)		Основная группа (НМИРМП + СД2) Main group (NMIBC + T2DM)	
EGF, пг/мл EGF, pg/mL	14,12 ± 2,67	14,24 ± 4,55	33,89 ± 4,12		18,83 ± 5,21	
			38,86 ± 3,06 80 %	14,02 ± 2,60 20 %		
			$p = 0,000019$ $p_1 = 0,0005$			
sEGFR, нг/мл sEGFR, ng/mL	60,95 ± 3,18	60,66 ± 3,34	43,48 ± 2,57		44,56 ± 2,06	
			$p = 0,00052$ $p_1 = 0,00087$		$p = 0,00049$ $p_1 = 0,00074$	
EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , усл.ед. EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , c.u.	0,21 ± 0,004	0,25 ± 0,09	0,79 ± 0,09		0,42 ± 0,12	
					0,93 ± 0,27 60 %	0,11 ± 0,03 40 %
			$p = 0,000074$ $p_1 = 0,00107$		$p = 0,0103$ $p_1 = 0,028$	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: EGF – эпидермальный фактор роста; НМИРМП – немусечно-инвазивный рак мочевого пузыря; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; sEGFR – растворимый рецептор EGF. Статистическая значимость различий относительно показателей в группе: p – доноров; p_1 – СД2; p_2 – НМИРМП.

Note. Here and in tables 2, 3: EGF – epidermal growth factor; NMIBC – non-muscle invasive bladder cancer; T2DM – type 2 diabetes mellitus; sEGFR – soluble EGF receptor. The statistical significance of differences is shown in relation to the values in the following groups: p – donors; p_1 – T2DM; p_2 – NMIBC.

Таблица 2. Особенности содержания компонентов и значения расчетного коэффициента системы EGF в моче у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него, $M \pm m$

Table 2. The component content and calculated coefficient values of the EGF system in urine of patients with NMIBC with or without T2DM, $M \pm m$

Показатель Indicator	Здоровые доноры Healthy donors	Группа сравнения (СД2) Comparison group (T2DM)	Контрольная группа (НМИРМП) Control group (NMIBC)	Основная группа (НМИРМП + СД2) Main group (NMIBC + T2DM)
EGF, пг/мл EGF, pg/mL	182,62 ± 5,55	166,45 ± 13,83	179,10 ± 5,41	144,94 ± 14,48
				$p = 0,033$ $p_2 = 0,040$
sEGFR, нг/мл sEGFR, ng/mL	0,10 ± 0,02	0,13 ± 0,04	0,29 ± 0,06	0,35 ± 0,08
			$p = 0,021$	$p = 0,021$
EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , усл.ед. EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , c.u.	1,44 ± 0,26	1,91 ± 0,70	0,74 ± 0,13	0,60 ± 0,14
			$p = 0,022$	$p = 0,011$

Таблица 3. Особенности содержания компонентов и значения расчетного коэффициента системы EGF в опухоли у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него, $M \pm m$

Table 3. The component content and calculated coefficient values of the EGF system in tumor tissue of patients with NMIBC with or without T2DM, $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа (НМИРМП) Control group (NMIBC)	Основная группа (НМИРМП + СД2) Main group (NMIBC + T2DM)
EGF, пг/мл EGF, pg/mL	47,53 ± 5,21	31,04 ± 1,73 $p_2 = 0,031$
sEGFR, нг/мл sEGFR, ng/mL	28,73 ± 4,34	14,28 ± 3,28 $p_2 = 0,027$
EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , усл.ед. EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , с.у.	1,93 ± 0,44	2,48 ± 0,55

sEGFR и возросло значение расчетного коэффициента, что говорило о накоплении активного EGF, который мог связаться с эффекторными рецепторами, экспрессированными на мембранах опухолевых клеток. По данным разных авторов, экспрессия EGFR в опухолевой ткани может встречаться у 41–86 % пациентов с РМП, при этом она может быть как высокой, так и низкой. Так, в исследовании, проведенном в Пакистане, высокая экспрессия EGFR отмечалась у 26,2 % пациентов с РМП, низкая – у 15,1 %, в 58,7 % случаев РМП EGFR в ткани опухоли не определялся [21]. Высокая экспрессия EGFR была характерна для эктопических и ортотопических ксенотрансплантатов РМП у мышей линии Balb/c Nude, причем ортотопическая трансплантация приводила к развитию НМИРМП [22]. Известно, что только при НМИРМП через систему EGF происходит активация онкогенов [3], а стимуляцию EGFR при РМП связывают с активацией белка – активатора транскрипции, который увеличивает активность матриксных металлопротеиназ [21].

Высокая концентрация EGF в крови могла способствовать активации другого рецептора этой системы – HER2, участие которого в патогенезе РМП на сегодняшний день доказано. Установлено, что введение экзогенного EGF приводило к увеличению фосфорилирования HER2, а блокада EGF сопровождалась подавлением фосфорилирования этого рецептора [23]. Уменьшение сывороточного уровня sEGFR у пациентов с РМП, вероятнее всего, было обусловлено его активным выведением с мочой. Об этом свидетельствовало увеличение концентрации sEGFR без изменения уровня EGF в моче у всех пациентов с РМП.

Наши данные о том, что уровень sEGFR в крови у пациентов с НМИРМП уменьшался, а в моче – увеличивался, согласуются с результатами, полученными у пациентов с плоскоклеточным раком дна полости рта, у которых уровень sEGFR в крови также был снижен, тогда как в слюне – повышен [18]. И в одном,

и в другом случае в крови регистрировался низкий уровень sEGFR, а в жидкости, соприкасающейся с опухолью (моча или слюна), – высокий. Возможно, организм начинает защищаться от опухоли и целенаправленно доставляет sEGFR в «зону интереса» – злокачественную ткань для связывания EGF. С другой стороны, опухоли сами могли секретировать sEGFR в окружающие их жидкости. В этом случае sEGFR мог выполнять не столько защитную в качестве ловушки EGF, сколько самостоятельную роль. Такой факт известен, например, в отношении другого растворимого рецептора – sVEGFR (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, растворимый рецептор васкулоэндотелиального фактора роста 1) [24].

У пациентов основной группы (с РМП, протекающим на фоне СД2) уровень EGF в крови был меньше, чем у онкологических пациентов контрольной группы (без СД2), при этом сывороточный уровень sEGFR уменьшался одинаково в обеих группах. В результате активный EGF в крови регистрировался у меньшего (на 40 %) числа пациентов основной группы. Таким образом, можем предположить, что у большей части пациентов с сочетанной патологией EGF на момент исследования находился во взаимодействии с эффекторными рецепторами. Этим рецептором мог быть EGFR, высокая экспрессия которого у пациентов с СД2, возможно, обусловлена инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр. Были выявлены статистически значимые сильные связи уровня антител к вирусу Эпштейна–Барр (IgG-VCA) с экспрессией EGFR у пациентов с РМП [13]. Известно, что при СД2 снижается иммунитет и пациенты часто страдают различными вирусно-бактериальными и грибковыми инфекциями. Другим рецептором, с которым мог вступить в связь EGF, возможно, является HER2. Установлено, что при РМП HER2 сверхэкспрессируется чаще, чем EGFR. Уротелиальная карцинома занимает 3-е место по уровню сверхэкспрессии рецептора HER2

среди всех злокачественных опухолей [25]. Так, в египетской популяции у пациентов, страдающих РМП, сверхэкспрессия EGFR в опухоли отмечалась в 35 % случаев, тогда как HER2 сверхэкспрессировался в 46 % случаев [12]. Наше предположение о связи EGF с эффекторными рецепторами у большего числа онкологических пациентов с СД2 подтверждается и тем фактом, что у них уменьшалось выделение EGF с мочой и наблюдался дефицит EGF и sEGFR в опухоли, хотя в целом значение расчетного коэффициента не отличалось от соответствующего показателя у пациентов контрольной группы. Тем не менее все высказанные предположения требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

По данным литературы, направленность изменений уровня sEGFR в крови у пациентов основной группы (уменьшение) отличалась от направленности изменений соответствующего показателя у пациентов группы сравнения (с СД2 без онкопатологии) (увеличение) [26]. Дефицит sEGFR в крови и опухолевой ткани у пациен-

тов с сочетанной патологией мог быть обусловлен низким уровнем глюкозы в организме вследствие более активного ее поглощения опухолевыми клетками, чем у пациентов контрольной группы. Известно, что у пациентов с СД2 сывороточные уровни sEGFR положительно коррелируют с уровнями глюкозы и холестерина [27]. Отсутствие изменений концентрации sEGFR в крови у пациентов группы сравнения в нашем исследовании можно объяснить хорошей компенсацией СД2 посредством соблюдения диетических рекомендаций и адекватной медикаментозной коррекции.

Заключение

Таким образом, у пациентов с РМП, протекающим на фоне СД2, наблюдался дефицит EGF (кровь, моча, опухоль) и sEGFR (кровь, опухоль) в отличие от пациентов с РМП без СД2, у которых содержалось больше EGF (кровь, моча, опухоль). Вне зависимости от статуса СД2 развитие РМП сопровождалось увеличением концентрации sEGFR в моче.

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: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. Альманах клинической медицины 2015;41:79–88. Nemtsova M.V., Kushlinskiy N.E. The molecular pathogenesis of bladder cancer. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2015;41:79–88. (In Russ.).
4. Semeniuk-Wójtaś A., Poddebniak-Strama K., Modzelewska M. et al. Tumour microenvironment as a predictive factor for immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2023;72(7):1971–89. DOI: 10.1007/s00262-023-03376-9
5. Khan R.M.M., Chua Z.J.Y., Tan J.C. et al. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(9):546. DOI: 10.3390/medicina55090546
6. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В. и др. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста. *Проблемы эндокринологии* 2021;67(5):34–42. DOI: 10.14341/probl12741 Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V. et al. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2021;67(5):34–42. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12741
7. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Способ стимуляции гематогенной диссеминации карциномы в эксперименте. Патент РФ № 2757676. Опубликовано 20.10.2021. Бюл. № 29. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. Method for stimulating hematogenous dissemination of carcinoma in experiment. Patent of the Russian Federation No. 2757676. Publ. 10.20.2021. Bull. No. 29. (In Russ.).
8. Xu Y., Huo R., Chen X., Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(46):e8588. DOI: 10.1097/MD.0000000000000858
9. Huang W.L., Huang K.H., Huang C.Y. et al. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study. *BMC Urol* 2020;20(1):117. DOI: 10.1186/s12894-020-00684-5.
10. Oh J.J., Kang M.Y., Jo J.K. et al. Association between diabetes mellitus and oncological outcomes in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy. *Int J Urol* 2015;22(12):1112–7. DOI: 10.1111/iju.12901
11. Ferguson K.M., Hu C., Lemmon M.A. Insulin and epidermal growth factor receptor family members share parallel activation mechanisms. *Protein Sci* 2020;29(6):1331–44. DOI: 10.1002/pro.3871
12. Sami M.M., Sherief M.H., El-Abaseri T.B. et al. Expression of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2 in urothelial bladder carcinoma in an Egyptian cohort: clinical implication and prognostic significance. *Urologia* 2023;90(2):248–60. DOI: 10.1177/03915603221150965
13. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции. *Онкоурология* 2018;14(2):142–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154 Kosova I.V., Laurent O.B., Sinyakova L.A. et al. Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with virus-

- positive tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):142–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-20
14. Ponnaboina D.M., Perumandal S.I. Correlation of HER2 With p53 and p63 in Urothelial Bladder Carcinoma. *Cureus* 2023;15(4):e38018. DOI: 10.7759/cureus.38018
 15. Izumi K., Zheng Y., Li Y. et al. Epidermal growth factor induces bladder cancer cell proliferation through activation of the androgen receptor. *Int J Oncol* 2012;41(5):1587–92. DOI: 10.3892/ijo.2012.1593
 16. Kyohara M., Shirakawa J., Okuyama T. et al. Soluble EGFR, a hepatokine, and adiponectin, an adipokine, are biomarkers correlated with distinct aspects of insulin resistance in type 2 diabetes subjects. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:83. DOI: 10.1186/s13098-020-00591-7
 17. Baron A.T., Wilken J.A., Haggstrom D.E. et al. Clinical implementation of soluble EGFR (sEGFR) as a therapeutic serum biomarker of breast, lung and ovarian cancer. *IDrugs* 2009;12(5):302–8.
 18. Zanotti L., Paderno A., Piazza C. et al. Epidermal growth factor receptor detection in serum and saliva as a diagnostic and prognostic tool in oral cancer. *Laryngoscope* 2017;127(11). DOI: 10.1002/lary.26797
 19. Bryan R.T., Regan H.L., Pirrie S.J. et al. Protein shedding in urothelial bladder cancer: prognostic implications of soluble urinary EGFR and EpCAM. *Br J Cancer* 2015;112(6):1052–8. DOI: 10.1038/bjc.2015.21
 20. Al-Dwairi A., Alfaqih M.A., Saadeh R.A. et al. Lack of glycemic control in type two diabetes mellitus patients is associated with reduced serum epidermal growth factor level and increased insulin resistance. *Biomed Rep* 2024;22(1):5. DOI: 10.3892/br.2024.1883
 21. Hashmi A.A., Hussain Z.F., Irfan M. et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) over expression in urothelial carcinoma of urinary bladder. *BMC Urol* 2018;18:59. DOI: 10.1186/s12894-018-0373-0
 22. Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Плотникова Е.А. и др. Модели подкожного и ортотопического ксенографтов рака мочевого пузыря человека у мышей nude для исследования воздействий, нацеленных на рецептор эпидермального фактора роста. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(2):31–40. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-31-40
 23. Vorontsova M.S., Karmakova T.A., Plotnikova E.A. et al. Subcutaneous and orthotopic xenograft models of human bladder carcinoma in nude mice for epidermal growth factor receptor-targeted treatment. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(2):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-31-40
 24. Jin P., Liu J., Wang X. et al. HER2 activation factors in arsenite-exposed bladder epithelial cells. *Toxicol Sci* 2018;166(2):354–69. DOI: 10.1093/toxsci/kfy202
 25. Failla C.M., Carbo M., Morea V. Positive and negative regulation of angiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-1. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):1306. DOI: 10.3390/ijms19051306
 26. Qu M., Zhou L., Yan X. et al. Advances in HER2-targeted treatment for advanced/metastatic urothelial carcinoma. *Bladder (San Franc)* 2023;10:e21200012. DOI: 10.14440/bladder.2023.871
 27. Kim J.M., Choung S., Joung K.H. et al. Serum Soluble epidermal growth factor receptor level increase in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2018;42(4):343–7. DOI: 10.4093/dmj.2017.0082
 28. Lee J.C., Joung K.H., Kim J.M. et al. Effect of cholesterol-lowering agents on soluble epidermal growth factor receptor level in type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(34):e30287. DOI: 10.1097/MD.00000000000030287

Вклад авторов

И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, А.Н. Шевченко: разработка идеи, дизайна исследования, научное редактирование;
Е.М. Атаева, П.С. Качесова, Д.А. Швырев: сбор и анализ данных, написание статьи;
Л.К. Трепитакки, Ю.А. Петрова: выполнение иммуноферментного анализа, статистическая обработка результатов, написание резюме;
С.Г. Власов: обзор публикаций по теме статьи, оформление библиографии.

Authors' contributions

I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, A.N. Shevchenko: idea, research design, scientific editing;
E.M. Ataeva, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev: data collection and analysis, article writing;
L.K. Trepitaki, Yu.A. Petrova: performing enzyme immunoassay, statistical processing of results, resume writing;
S.G. Vlasov: review of publications on the subject of the article, design of the bibliography.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>
Е.М. Атаева / E.M. Ataeva: <https://orcid.org/0009-0007-2642-6295>
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
Л.К. Трепитакки / L.K. Trepitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>
Ю.А. Петрова / Yu.A. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
П.С. Качесова / P.S. Kachesova: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>
Д.А. Швырев / D.A. Shvyrev: <https://orcid.org/0000-0002-4012-4257>
С.Г. Власов / S.G. Vlasov: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 26 от 08.09.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 26 dated 08.09.2022.

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

Статья поступила: 30.09.2024. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.

Article submitted: 30.09.2024. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Хирургические риски при радикальной цистэктомии: опыт специализированного центра

М.В. Беркут, Н.Ф. Кротов, А.К. Носов

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. Радикальная цистэктомия является стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, но сопряжена с высоким риском осложнений и летальности. Важные направления для снижения подобных рисков – внедрение минимально инвазивных методов лечения и протокола раннего послеоперационного восстановления (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), а также выявление факторов, связанных с их развитием.

Цель исследования – анализ частоты 30-дневных послеоперационных осложнений и летальности после радикальной цистэктомии с учетом влияния протокола ERAS на результаты лечения.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое когортное исследование были включены результаты хирургического лечения 455 пациентов с подтвержденным диагнозом рака мочевого пузыря cTis–4N0–3, которым была выполнена радикальная цистэктомия открытым или лапароскопическим доступом. Из них 344 (75,6 %) пациента прошли периоперационную реабилитацию в соответствии с принципами протокола ERAS. Для оценки степени тяжести осложнений использована классификация Clavien в модификации Европейской ассоциации урологов. Протокол исследования был утвержден комитетом по биомедицинской этике (№ 32/355 от 23.12.2020).

Результаты. Операции в группе ERAS чаще выполнялись с применением минимально инвазивного доступа (98,5 % против 62,2 %; $p < 0,001$), сопровождалась меньшей интраоперационной кровопотерей и более короткой продолжительностью, а также чаще включали стандартную или расширенную лимфаденэктомию ($p < 0,001$). В группе ERAS мобилизация илеоцекального угла выполнялась в 49,4 % случаев, что значительно снизило риск развития механической и динамической кишечной непроходимости – в 2,68 раза ($p = 0,006$). Медиана продолжительности госпитализации в группе ERAS была на 9 дней короче ($p < 0,001$), а общая частота осложнений составила 40,7 % против 56,8 % в группе стандартного ведения ($p = 0,003$). Показатели летальности в группах не различались (1,8 % против 2,3 %; $p = 1,0$).

Заключение. Внедрение протокола ERAS и минимально инвазивных методов при радикальной цистэктомии значительно снижает частоту послеоперационных осложнений, включая риск кишечной непроходимости, сокращает продолжительность госпитализации и улучшает общие результаты лечения.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, осложнение, кишечная непроходимость, 30-дневная летальность, ERAS

Для цитирования: Беркут М.В., Кротов Н.Ф., Носов А.К. Хирургические риски при радикальной цистэктомии: опыт специализированного центра. Онкоурология 2025;21(2):56–67.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-56-67>

Surgical risks in radical cystectomy: experience of a specialized center

M.V. Berkut, N.F. Krotov, A.K. Nosov

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. Radical cystectomy is the standard treatment for muscle invasive bladder cancer. However, it is associated with a high risk of complications and mortality. Key strategies to reduce these risks include implementation of minimally invasive treatment methods and the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol, as well as identification of factors associated with development of complications.

Aim. To analyze 30-day postoperative complications and mortality rates following radical cystectomy taking into account the effect of the ERAS protocol on treatment outcomes.

Materials and methods. This retrospective single-center cohort study included surgical treatment outcomes of 455 patients with a confirmed diagnosis of bladder cancer (cTis–4N0–3) who underwent radical cystectomy via either open or laparoscopic approaches. Of these, 344 patients (75.6 %) underwent perioperative rehabilitation following the ERAS principles. The severity of complications was assessed using the Clavien classification as modified by the European Association of Urology. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee (No. 32/355 from 23.12.2020).

Results. Surgeries in the ERAS group were more frequently performed using minimally invasive techniques (98.5 % vs. 62.2 %; $p < 0.001$), with reduced blood loss and shorter operative times, and were more often accompanied by standard and extended lymphadenectomy ($p < 0.001$). In the ERAS group, ileocecal angle mobilization was performed in 49.4 % of cases, significantly reducing the risk of mechanical and dynamic bowel obstruction by factor of 2.68 ($p = 0.006$). Median in-hospital time was 9 days shorter in the ERAS group ($p < 0.001$), and overall complication rate was 40.7 % compared to 56.8 % in the standard care group ($p = 0.003$). Mortality rates did not differ between the groups (1.8 % vs. 2.3 %; $p = 1.0$).

Conclusion. The implementation of the ERAS protocol and minimally invasive techniques in radical cystectomy significantly reduces postoperative complication rates, including the risk of bowel obstruction, shortens hospital stays, and improves overall treatment outcomes.

Keywords: radical cystectomy, complication, bowel obstruction, 30-day mortality, ERAS

For citation: Berkut M.V., Krotov N.F., Nosov A.K. Surgical risks in radical cystectomy: experience of a specialized center. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):56–67. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-56-67>

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦ) является общепризнанным стандартом лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря при отсутствии системных метастазов. В отдельных случаях она также применяется для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, особенно после неэффективности внутривезикулярной терапии. РЦ включает различные хирургические подходы, такие как открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная РЦ, и рекомендована как основной метод лечения большинства пациентов с мышечной инвазией [1, 2]. Однако, несмотря на совершенствование хирургических методов и техники, данная операция по-прежнему сопряжена с высоким риском ранних послеоперационных осложнений и летальности.

По данным различных исследований, летальность после операции варьирует от 0,5–2 % в ведущих академических центрах до 25 % в небольших сериях наблюдений из клиник в развивающихся странах [3, 4]. В странах СНГ 30-дневная летальность колеблется от 25,9 % [5], 5,9 % [6], 4,7 % [7] до 3,1 % [8]. Частота серьезных послеоперационных осложнений по классификации Clavien (III–V степеней) в первые 30 дней после операции составляет от 49,2 % [9], 44 % [7] до 31,4 % [6]. При этом осложнения остаются достаточно типичными: наиболее частыми являются гастроинтестинальные нарушения (до 32 %), инфекционные осложнения (17 %) и динамическая кишечная непроходимость (14 %). Большинство возникающих осложнений (45,0 %) относились к I–II степеням тяжести по классификации Clavien [3].

Поэтому, безусловно, современные научные разработки направлены на снижение частоты осложнений

и улучшение результатов лечения. Одно из ключевых направлений – выявление факторов риска, которые могут быть использованы для стратификации пациентов и предоперационного консультирования. Так, согласно данным недавнего крупного систематического обзора S. Katsimperis и соавт., включившего результаты 44 клинических исследований, регрессионный метаанализ выявил ряд значимых факторов, связанных с каждой степенью осложнений по классификации Clavien в модификации Европейской ассоциации урологов (Clavien-EAU). Частота осложнений II степени по Clavien была пропорциональна наличию сахарного диабета ($p = 0,019$), предшествующим операциям ($p < 0,001$), гипертонии ($p = 0,013$) и большему числу удаленных лимфатических узлов ($p = 0,002$). Частота осложнений III степени по Clavien возрастала с увеличением среднего возраста пациентов ($p = 0,035$), но снижалась у мужчин ($p = 0,046$). Осложнения V степени по Clavien были ассоциированы с расширенной лимфаденэктомией ($p = 0,006$) и более продолжительным временем самой операции ($p = 0,036$) [3].

Вторым направлением считается внедрение минимально инвазивных хирургических вмешательств в виде лапароскопической и робот-ассистированной РЦ. По данным работ отечественных специалистов, отмечается снижение объема кровопотери и частоты тяжелых осложнений III–IV степеней по Clavien в течение первых 30 сут после операции при использовании лапароскопического доступа, что подтверждает перспективность минимально инвазивных технологий в хирургическом лечении уротелиального рака [6, 10, 11]. Однако следует учитывать ограниченность выборок и недостаточное количество долгосрочных наблюдений, а также необходимость прохождения «кривой обучения» хирургами.

Важным шагом в снижении частоты осложнений является внедрение 3-го направления – протокола раннего восстановления после операции (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), продемонстрировавшего положительные результаты в различных областях хирургии. За последнее десятилетие различные учреждения приняли модифицированные версии протокола ERAS, который был представлен в 2013 г., включавшем до-, интра- и послеоперационные принципы по ведению пациентов [12]. Тем не менее существует ряд ограничений в качественном внедрении данного протокола: до 32 % респондентов не используют 3 и более принципа протокола ERAS, а около 25 % клиник не проходили повторный аудит после внедрения принципов периоперационного ведения хирургических пациентов. Это отрицательно сказывается на мультидисциплинарном воздействии всех принципов протокола ERAS, поскольку известно, что изолированное соблюдение каждого из 11 принципов не оказывает значимого влияния на 30–90-дневные показатели осложнений и смертности [13].

Таким образом, внедрение минимально инвазивных методов и протокола ERAS, а также выявление факторов риска осложнений являются ключевыми направлениями для снижения отрицательных исходов и улучшения качества лечения больных раком мочевого пузыря.

Цель исследования – анализ частоты 30-дневных послеоперационных осложнений и летальности после РЦ с учетом влияния протокола ERAS на результаты лечения.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование, проведенное на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) в соответствии с международным протоколом STROBE, были включены 455 пациентов, которым в период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. была проведена РЦ с различными вариантами уродеривации. Протокол исследования был утвержден комитетом по биомедицинской этике (№ 32/355 от 23.12.2020), а выборка носила сплошной характер.

Ключевыми критериями включения пациентов были возраст от 18 до 90 лет, подтвержденный морфологический диагноз рака мочевого пузыря (С67), стадия заболевания сTis–4N0–3, а также наличие полной медицинской документации для последующего анализа 30-дневных осложнений. Хирургические вмешательства проводились 3 основными хирургами (Н.А., П.С., Б.М.) и выполнялись двумя методами: лапаротомным доступом или с применением минимально инвазивных технологий.

С сентября 2015 г. лечение пациентов сопровождалось протоколом ERAS, который включал мультимодальную анальгезию, соблюдение нормотермического

режима на протяжении всей операции, использование минимально инвазивного хирургического доступа; в послеоперационном периоде обязательными были назначение раннего энтерального питания, ранние активизация и мобилизация пациента, адекватное управление болевым синдромом (с отказом от использования опиоидных анальгетиков), применение препаратов для профилактики послеоперационной тошноты и улучшения кишечной перистальтики. Подробно принципы ERAS, используемые на базе отделения онкоурологии, представлены в более ранних работах.

Одной из важных частей практической работы стала разработка и внедрение способа профилактики механической кишечной непроходимости после РЦ, который позволил снизить частоту осложнений в наблюдательном исследовании [14]. Широкая мобилизация илеоцекального угла (ИцУ) заключалась в рассечении париетальной брюшины по правому боковому каналу и последующем отведении медиально слепой кишки, части восходящего отдела ободочной кишки в слое под фасцией Тольдта, не достигая 15–20 см печеночного изгиба ободочной кишки. Данный маневр всегда выполнялся на реконструктивном этапе операции до выделения фрагмента подвздошной кишки при формировании кондуита или илеорезервуара. Эффективность предложенной методики, защищенной патентом (№ RU 2752708 C1 «Способ профилактики механической кишечной непроходимости после лапароскопической радикальной цистэктомии с уродеривацией по Bricker»), также была проанализирована в рамках данной работы (рис. 1) [14].

Оценка клинической и патоморфологической стадии заболевания выполнена в соответствии с классификацией AJCC (American Joint Committee on Cancer, Американский объединенный комитет по изучению рака), 8-я версия. В качестве метода оценки степени осложнений использовали классификацию Clavien, одобренную EAU для репортирования осложнений [15, 16].

Статистическая обработка. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.5.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводили с применением U-критерия Манна–Уитни. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали отношение рисков (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Сравнение процентных долей при анализе

многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Хирургическому лечению в объеме РЦ были подвергнуты 455 пациентов, из которых 344 (75,6 %) про-

шли периоперационную реабилитацию с применением принципов программы ERAS и 111 (24,40 %) без нее. Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1. В группу применения протокола ERAS реже включались пациенты >75 лет (9,0 % ($n = 31$)) по сравнению с группой стандартного ведения больных (18,0 % ($n = 20$)) ($p = 0,009$), с более высоким индексом

Таблица 1. Базовая характеристика пациентов

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	ERAS– ($n = 111$; 24,40 %)	ERAS+ ($n = 344$; 75,60 %)	p
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет Age, Me (Q1–Q3), years	65,0 (57,5–73,0)	65,0 (58,0–70,0)	0,765*
Возраст, n (%): Age, n (%):			
<75 лет <75 years	91 (82,0)	313 (91,0)	0,009**
>75 лет >75 years	20 (18,0)	31 (9,0)	
Индекс массы тела, Ме (Q1–Q3), кг/м ² Body mass index, Me (Q1–Q3), kg/m ²	25,00 (23,29–28,12)	26,59 (23,96–29,58)	0,023*
Пол мужской, n (%) Male, n (%)	94 (84,7)	282 (82,0)	0,513
Статус курения, n (%) Smoking status, n (%)	51 (45,9)	155 (45,1)	0,870
Неoadъювантная терапия, n (%) Neoadjuvant therapy, n (%)	16 (14,4)	91 (26,5)	0,009**
Предшествующая лучевая терапия, n (%) Previous radiotherapy, n (%)	7 (6,3)	22 (6,4)	0,973
Адъювантная терапия, n (%) Adjuvant therapy, n (%)	11 (9,9)	38 (11,0)	0,737
Клиническая стадия по AJCC8, n (%): Clinical stage per AJCC8, n (%):			<0,001**
0A	1 (0,9)	3 (0,9)	
0IS	0	15 (4,4)	
I	14 (12,6)	46 (13,4)	
II	29 (26,1)	138 (40,1)	
IIIA	41 (36,9)	118 (34,3)	
IIIB	14 (12,6)	14 (4,1)	
IVA	6 (5,4)	7 (2,0)	
IVB	6 (5,4)	3 (0,9)	
Патоморфологическая стадия по AJCC8, n (%): Pathomorphological stage per AJCC8, n (%):			<0,001**
T0–1	15 (13,5)	96 (28,0)	
II	27 (24,3)	73 (21,2)	
IIIA	27 (24,3)	114 (33,1)	
IIIB	21 (18,9)	32 (9,3)	
IVA	12 (10,8)	26 (7,6)	
IVB	9 (8,1)	3 (0,9)	

*U-критерий Манна–Уитни.

** χ^2 -критерий Пирсона.

Примечание. ERAS – протокол раннего послеоперационного восстановления; Ме – медиана; Q1–Q3 – нижний и верхний квартили; AJCC8 – классификация Американского объединенного комитета по изучению рака, 8-я версия.

*Mann–Whitney U test.

**Pearson's χ^2 -test.

Note. ERAS – Enhanced Recovery After Surgery; Me – median; Q1–Q3 – lower and upper quartiles; AJCC8 – classification of the American Joint Committee on Cancer, 8th edition.

массы тела – 26,59 кг/м² против 25,00 кг/м² в группе без ранней реабилитации ($p = 0,023$), а также с большим числом случаев предоперационной неоадьювантной терапии – 26,5 % ($n = 91$) против 14,4 % ($n = 16$) в группе стандартного ведения ($p = 0,009$).

Особенности периоперационного этапа представлены в табл. 2. Подавляющее большинство операций в группе протокола ERAS были выполнены с применением минимально инвазивного хирургического доступа – 339 (98,5 %) операций против 69 (62,2 %) в группе стандартного ведения ($p < 0,001$). Все 5 операций в группе ERAS, выполненные открытым способом, были обусловлены особенностями онкологического процесса и предшествующей лучевой терапией.

Продолжительность операции была меньше на 30 мин в группе протокола ERAS ($p < 0,001$), а также объем кровопотери в данной группе был в 2 раза меньше, чем

в группе стандартного ведения пациента ($p < 0,001$). В группе ERAS на 17,0 % чаще объем РЦ сопровождался стандартной и расширенной лимфаденэктомией ($p < 0,001$). При оценке выбранных способов деривации мочи различий между группами не выявлено ($p = 0,169$), в основном предпочтение было отдано гетеротопической уродеривации ($n = 388$ (85,3 %)), ортотопическая илеоцистопластика выполнена у 39 (8,6 %) пациентов и у 28 (6,1 %) пациентов операция была завершена наложением нефростом.

Продолжительность госпитализации значимо различалась между группами ($p < 0,001$). Так, медиана числа койко-дней в группе стандартного периоперационного ведения была больше на 9: 23 койко-дня против 14 койко-дней в группе ERAS. При регрессионном анализе, оценивающем влияние таких факторов, как возраст пациента, статус курения, проведение пред-

Таблица 2. Особенности хирургического этапа лечения

Table 2. Characteristics of the surgical stage of treatment

Характеристика Characteristic	ERAS– ($n = 111$; 24,40 %)	ERAS+ ($n = 344$; 75,60 %)	<i>p</i>
Продолжительность операции, Ме (Q1–Q3), мин Surgery duration, Me (Q1–Q3), min	300 (270–330)	270 (220–320)	<0,001*
Объем кровопотери, Ме (Q1–Q3), мл Blood loss volume, Me (Q1–Q3), mL	200 (100–400)	102,5 (100,0–300,0)	<0,001*
Варианты уродеривации, n (%): Urinary diversion type, n (%):			
гетеротопическая heterotopic	100 (90,1)	288 (83,7)	0,169
ортотопическая orthotopic	8 (7,2)	31 (9,0)	
нефро-/кутанеостомы nephrostomy/cutaneous urinary diversion	3 (2,7)	25 (7,3)	
Объем лимфаденэктомии, n (%): Lymph node dissection volume, n (%):			
ограниченная limited	38 (34,2)	49 (14,2)	<0,001**
стандартная standard	44 (39,6)	114 (33,1)	
расширенная extended	29 (26,1)	181 (52,6)	
Хирургический доступ, n (%): Surgical access, n (%):			
лапароскопический laparoscopic	69 (62,2)	339 (98,5)	<0,001**
лапаротомный laparotomic	42 (37,8)	5 (1,5)	
Общая частота осложнений, n (%) Overall complication rate, n (%)	63 (56,8)	140 (40,7)	0,003**
Степень тяжести осложнений по Clavien-EAU, n (%): Severity per Clavien-EAU, n (%):			
I	10 (9,0)	11 (3,2)	0,008**
II	12 (10,8)	43 (12,5)	
III	26 (23,4)	55 (16,0)	
IV	13 (11,7)	23 (6,7)	
V	2 (1,8)	8 (2,3)	

Характеристика Characteristic	ERAS– (n = 111; 24,40 %)	ERAS+ (n = 344; 75,60 %)	P	
Осложнения, n (%): Complications, n (%):				
динамическая кишечная непроходимость dynamic bowel obstruction	9 (8,1)	13 (3,8)	0,045**	
механическая кишечная непроходимость mechanical bowel obstruction	7 (6,3)	15 (4,4)		
лимфоцеле lymphocele	15 (13,5)	20 (5,8)		
кишечный дефект intestinal defect	3 (2,7)	6 (1,7)		
несостоятельность уретоилоеоанастомоза uretero-ileal anastomosis failure	5 (4,5)	20 (5,8)		
инфекция и/или обструкция верхних мочевыводящих путей infection and/or obstruction of the upper urinary tract	2 (1,8)	17 (4,9)		
терапевтическая патология internal pathology	8 (7,2)	17 (4,9)		
раневая инфекция wound infection	6 (5,4)	18 (5,2)		
кровотечение bleeding	4 (3,6)	6 (1,7)		
свищи fistula	1 (0,9)	1 (0,3)		
сепсис sepsis	1 (0,9)	5 (1,5)		
невропатология neuropathology	2 (1,8)	2 (0,6)		
Мобилизация илеоцекального угла, n (%) Mobilization of the ileocecal angle, n (%)	0	170 (49,4)		<0,001**
Продолжительность госпитализации, Ме (Q1–Q3), койко-дни In-hospital time, Ме (Q1–Q3), bed-days	23 (19–29)	14 (11–19)		<0,001*

*U-критерий Манна–Уитни.

** χ^2 -критерий Пирсона.

Примечание. ERAS – протокол раннего послеоперационного восстановления; Ме – медиана; Q1–Q3 – нижний и верхний квартили; Clavien-EAU – классификация Clavien в модификации Европейской ассоциации урологов.

*Mann–Whitney U test.

**Pearson's χ^2 -test.

Note. ERAS – Enhanced Recovery After Surgery; Me – median; Q1–Q3 – lower and upper quartiles; Clavien-EAU – Clavien classification modified by the European Association of Urology.

шествующей неoadъювантной или лучевой терапии, хирургический доступ, объем лимфаденэктомии и протокол ERAS, наибольшее влияние на продолжительность госпитализации оказывало именно внедрение протокола ERAS OP 0,446; 95 % ДИ 0,261–0,760; $p = 0,003$).

Общая частота осложнений была ниже в группе периоперационной реабилитации по протоколу: 140 (40,7 %) случаев против 63 (56,8 %) случаев в группе стандартного ведения ($p = 0,003$). При этом риск развития любого осложнения в группе ERAS был ниже в 1,4 раза по сравнению с группой стандартного ведения, различия статистически значимы (OP 0,717; 95 % ДИ

0,583–0,882; $p = 0,003$). Общая летальность в представленной серии наблюдений составила 9 (1,9 %) случаев, при этом группы между собой по данному показателю не отличались (1,8 и 2,3 % соответственно; $p = 1,0$ критерий Фишера).

Степень тяжести осложнений по классификации Clavien-EAU различалась между группами ($p = 0,008$), преимущественно за счет степеней I, III–IV. Риск развития осложнения I степени в группе протокола ERAS был ниже в 2,82 раза по сравнению с группой стандартного ведения пациентов (OP 0,355; 95 % ДИ 0,155–0,813; $p = 0,011$). Риск развития осложнения III степени в группе протокола ERAS был ниже в 1,47 раза, однако различия

рисков были статистически незначимыми (ОР 0,683; 95 % ДИ 0,451–1,033; $p = 0,075$). Риск развития осложнения IV степени был также ниже в группе протокола ERAS в 1,75 раза, однако различия были статистически незначимыми (ОР 0,571; 95 % ДИ 0,299–1,089; $p = 0,088$).

Среди выявленных осложнений после РЦ наиболее часто встречалось симптоматическое лимфоцеле, зарегистрированное у 35 (7,7 %) пациентов в общей когорте. На 2-м месте по частоте встречаемости были несостоятельность уретоилоеоанастомоза ($n = 25$ (5,5 %)) и развитие терапевтической патологии (тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, инфекция COVID-19) ($n = 25$ (5,5 %)). На 3-м месте были инфекции области хирургического вмешательства, диагностированные у 24 (5,3 %) пациентов. Замыкали список с равной частотой динамическая и механическая кишечная непроходимость, каждая из которых была выявлена у 22 (4,8 %) пациентов. В отношении послеоперационной кишечной непроходимости отмечены снижение частоты развития в группе протокола ERAS на 27,2 % и снижение риска наступления события в 1,21 раза по сравнению с группой стандартного ведения пациентов, для которой выявлена строгая тенденция к снижению риска (ОР 0,828; 95 % ДИ 0,658–1,041; $p = 0,052$). Динамическая кишечная непроходимость чаще возникала при проведении открытого хирургического вмешательства по сравнению с лапароскопическим доступом: 4,2 % против 10,6 % ($p = 0,049$).

Мобилизация ИцУ выполнялась только в группе протокола ERAS, где общее число выполненных манипуляций в рамках РЦ составило 170 (49,4 %) случаев. При оценке зависимости возникновения гастроинтестинальных осложнений установлено значимое снижение событий данного типа в группе проведения мобилизации ИцУ: 8 (4,7 %) случаев против 36 (12,6 %) в группе стандартного хирургического объема ($p = 0,006$). Мобилизация ИцУ снижала риск развития данного осложнения в 2,68 раза, и различия рисков были статистически значимыми (ОР 0,373; 95 % ДИ 0,177–0,783; $p < 0,01$).

Для изучения влияния различных показателей на развитие гастроинтестинальных осложнений проведен регрессионный многофакторный анализ, который выявил 2 наиболее значимых фактора – отсутствие мобилизации ИцУ (ОР 3,45; 95 % ДИ 1,46–8,58; $p = 0,005$) и факт проведения предшествующей лучевой терапии (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,40–7,34; $p = 0,006$). Анализ факторов представлен на рис. 2. Регрессионный анализ вероятности развития механической кишечной непроходимости в период 30 дней после РЦ сопоставил влияние 3 факторов: хирургический доступ, ведение пациента в рамках протокола ERAS и применение мобилизации ИцУ. Наиболее значимым фактором, оказавшим влияние на частоту развития механической кишечной непроходимости, оказался прием по мобилизации ИцУ (ОР 9,99; 95 % ДИ 1,26–79,05; $p = 0,029$) (рис. 3).

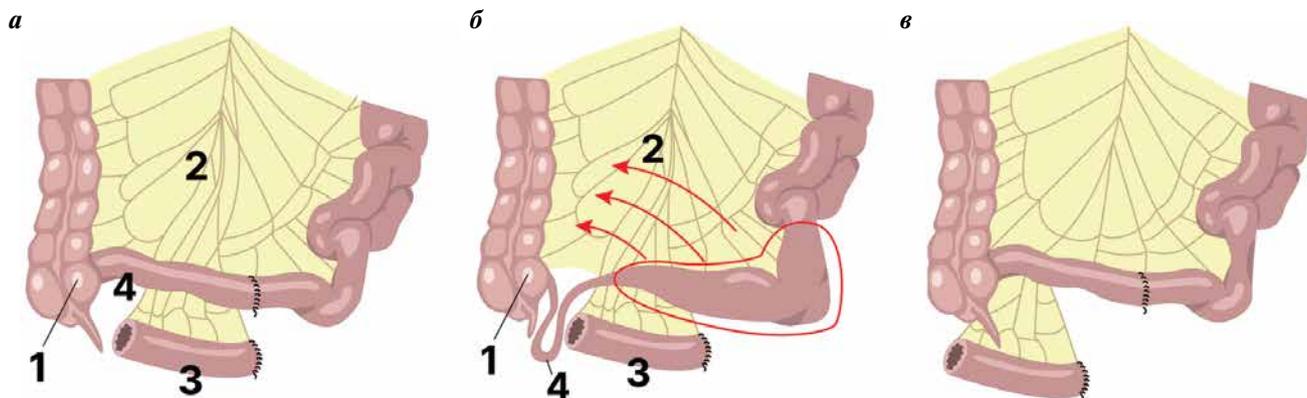


Рис. 1. Способ профилактики механической кишечной непроходимости после лапароскопической радикальной цистэктомии с уродеривацией по Bricker: а – синтопия органов в момент завершения формирования илеокондуита по Bricker (1 – немобилизованный илеоцекальный угол; 2 – брыжейка тонкой кишки; 3 – илеоконduit; 4 – свободное пространство в брюшной полости; зубчатая линия – зона межкишечного анастомоза); б – смещение брыжейки тонкой кишки вместе с петлями в правую сторону (1 – фиксированный купол слепой кишки; 2 – брыжейка тонкой кишки и направление смещения петель; 3 – илеоконduit; 4 – ущемление петли кишечника в грыжевом кармане); в – синтопия органов брюшной полости в случае мобилизации илеоцекального угла и устранения естественного грыжевого кармана между органами

Fig. 1. Method for preventing mechanical intestinal obstruction after laparoscopic radical cystectomy with Bricker's uroderivation: а – organ syntopy after completion of the ileal conduit (Bricker) (1 – non-mobilized ileocecal angle; 2 – mesentery of the small intestine; 3 – ileal conduit; 4 – free space in the abdominal cavity; dentate line – zone of intestinal anastomosis); б – shift of the mesentery and the loops of the small intestine to the right (1 – fixed dome of the left intestine; 2 – mesentery of the small intestine and direction of loop shift; 3 – ileal conduit; 4 – entrapment of the intestinal loop in the hernial space); в – syntopy of abdominal organs in case of mobilization of the ileocecal angle and elimination of the natural hernial pocket between the organs

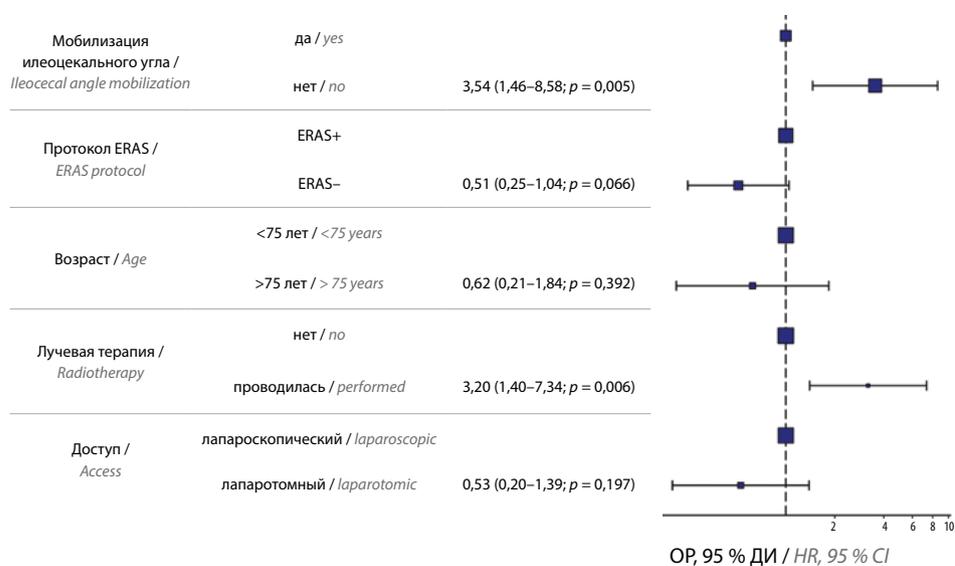


Рис. 2. Регрессионный анализ вероятности развития динамической и механической кишечной непроходимости в период 30 дней после радикальной цистэктомии (отсутствие мобилизации илеоцекального угла (отношение рисков (ОР) 3,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,46–8,58; p = 0,005), предшествующая лучевая терапия (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,40–7,34; p = 0,006)). ERAS – протокол раннего послеоперационного восстановления
Fig. 2. Regression analysis of the risks of dynamic and mechanical intestinal obstruction in 30 days after radical cystectomy (absence of ileocecal angle mobilization (hazard ratio (HR) 3.45; 95 % confidence interval (CI) 1.46–8.58; p = 0.005), previous radiotherapy (HR 3.2; 95 % CI 1.40–7.34; p = 0.006)). ERAS – Enhanced Recovery After Surgery

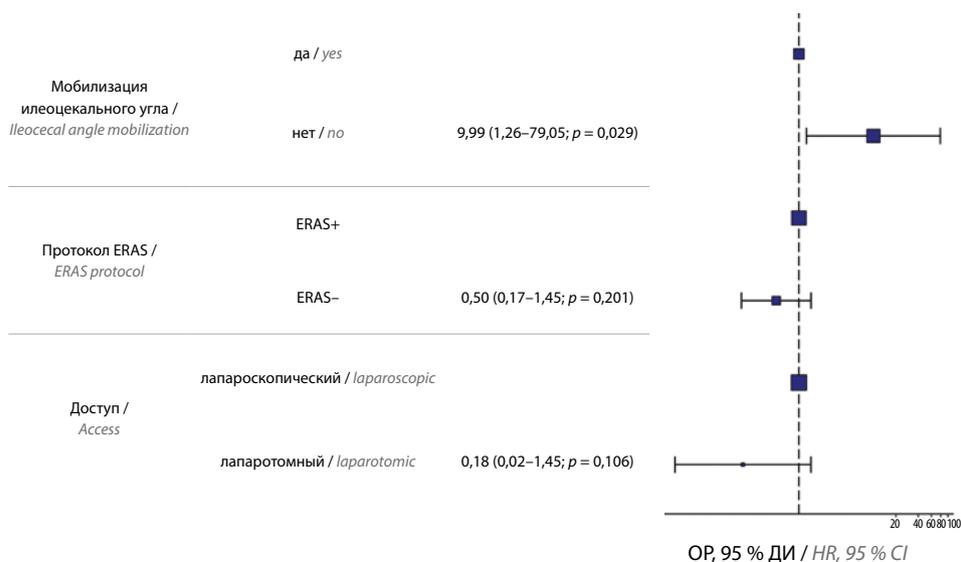


Рис. 3. Регрессионный анализ вероятности развития механической кишечной непроходимости в период 30 дней после радикальной цистэктомии (отсутствие мобилизации илеоцекального угла (отношение рисков (ОР) 9,99; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,26–79,05; p = 0,029)). ERAS – протокол раннего послеоперационного восстановления
Fig. 3. Regression analysis of the risks of mechanical intestinal obstruction in 30 days after radical cystectomy (absence of ileocecal angle mobilization (hazard ratio (HR) 9.99; 95 % confidence interval (CI) 1.26–79.05; p = 0.029)). ERAS – Enhanced Recovery After Surgery

Обсуждение

Частота возникновения ранних осложнений после РЦ, определяемых как возникающие во время госпитализации либо в течение 30 дней после операции, колеблется в пределах от 20,0 до 57,0 % [2–10]. Подобный высокий уровень осложнений делает их учет и оценку влияния на 30-дневную летальность критически важными для дальнейшего планирования лечения, разработки клинических исследований и оценки новых хирургических методик. Кроме того, это важно для периоперационного обучения пациентов в рамках программы ERAS, что способствует более благоприятному прогнозу и повышению качества жизни пациентов.

Несмотря на значимость проблемы, данные обзоров литературы, представленные А. Shabsigh и соавт., D. Mitropoulos и соавт., указывают на недостаточную стандартизацию отчетности осложнений в большинстве наблюдательных исследований в онкоурологии. Часто для оценки осложнений используется лишь общая категоризация на «серьезные» и «незначительные» случаи, что не отражает всей полноты информации [15, 17]. Существующие международные системы оценки нежелательных явлений, такие как СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие критерии токсичности для нежелательных явлений) и NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program, Национальная программа повышения качества хирургического лечения), не получили широкого распространения в связи с отсутствием четких критериев для ряда процедур. В то же время наибольшее признание, в том числе в России, получила система Clavien–Dindo благодаря своей универсальности, простоте и объективности. Шкала Clavien–Dindo оценивает степень тяжести осложнений по пятибалльной системе, что делает ее удобной для использования в клинической практике [18]. В данном исследовании мы также применяли эту шкалу с незначительными модификациями, одобренными EAU, в целях минимизации систематических ошибок [15, 16].

По результатам данного ретроспективного анализа частота 30-дневных осложнений составила 44,6 % (203 из 455 наблюдений). Из них на долю осложнений I–II степеней тяжести пришлось 16,7 % (76 из 455) случаев, тогда как более значительная доля осложнений средней и тяжелой степеней (III–IV) составила 25,7 % (117 из 455). Эти высокие показатели дополнительно подчеркивают, что РЦ остается операцией с относительно высокой морбидностью и смертностью, несмотря на улучшение хирургических методик и периоперационного ухода.

Тем не менее нам удалось продемонстрировать снижение риска развития любых послеоперационных осложнений в 1,40 раза ($p = 0,003$) в группе с системным подходом, основанным на 11 принципах протокола ERAS. Наиболее значительные изменения кос-

нулись осложнений I степени, где внедрение протокола ERAS позволило снизить их риск в 2,82 раза по сравнению с группой стандартного ведения пациентов ($p = 0,011$). В этой категории осложнений, согласно классификации Clavien–EAU, рассматривалось развитие послеоперационной динамической кишечной непроходимости, которая встречалась значительно реже у пациентов, получавших лечение по протоколу ERAS: 3,8 % против 8,1 % в группе стандартного ведения. Что касается осложнений III–IV степеней тяжести, риск также был снижен примерно в 1,50 раза, однако статистически значимых различий не выявлено.

В аналогичном исследовании, посвященном сравнительному анализу эффективности применения протокола ERAS, С.В. Котов и соавт. продемонстрировали несколько более высокие показатели осложнений I–II степеней тяжести у 30,0 % (40 из 132) пациентов, а также сопоставимые значения осложнений III–IV степеней – 22,7 % (30 из 132). По данным авторов, применение протокола ERAS также способствовало снижению числа осложнений I–II степеней по сравнению с группой без применения протокола (21,9 % против 40,6 %; $p < 0,05$) [10].

При анализе первичной серии РЦ в нашем центре в 2015 г. (51 операция) мы уже отмечали, что высокий процент гастроинтестинальных осложнений и, прежде всего, динамической кишечной непроходимости коррелировал с вариантом хирургического доступа: 14,2 % случаев при лапароскопической РЦ против 47,6 % случаев при открытом доступе ($p = 0,02$). Кроме этого, была представлена динамика перевода пациента на обычное энтеральное питание (общая диета) в зависимости от хирургического доступа как элемент, связанный с восстановлением кишечной перистальтики после операции. Так, медиана времени в группе стандартного ведения пациентов после открытой РЦ составила 13,8 сут против 6,6 сут в группе минимально инвазивной хирургии [6]. В аналогичной работе Д.Г. Ворошина и соавт. при сравнении ведения пациентов по стандартной методике периоперационного восстановления ($n = 251$) и применения протокола ERAS ($n = 36$) отмечены более раннее восстановление функции кишечника в виде появления перистальтики кишечника на $1,33 \pm 0,47$ сут ($p < 0,05$) и более ранний перевод на полноценное питание в группе протокола ERAS [19].

В данной работе ввиду анализа 10-летних результатов выполненных РЦ оценить время наступления перистальтики, а также перевода на полное энтеральное питание оказалось достаточно затруднительным, однако удалось провести сравнительный анализ зависимости развития динамической кишечной непроходимости от вида хирургического доступа. На представленной серии операций динамическая кишечная непроходимость чаще возникала при проведении открытого хирургического вмешательства в сравнении с лапароскопичес-

ким доступом ($p = 0,049$). При этом важно отметить, что применение минимально инвазивной хирургической техники является всего лишь одним из 11 компонентов ERAS, и в нашей серии наблюдений лапароскопическая РЦ была выполнена в 89,6 % (408/455) случаев и в 98,5 % (339/344) случаев в группе применения протокола ERAS.

Второй вариант среди гастроинтестинальных осложнений — механическая кишечная непроходимость — был выявлен у 4,8 % (22/455) пациентов. Согласно данным литературы, механическая кишечная непроходимость является достаточно распространенным осложнением, которое возникает с частотой 0,7–11,0 % [20]. К основным причинам развития этого осложнения авторы относят следующие: спаечная болезнь брюшной полости, технические ошибки в ходе хирургического вмешательства (например, нарушение техники формирования межкишечного анастомоза), неправильная хирургическая синтопия органов (перекрут брыжейки илеокондуита, широкое окно в брыжейке) [16]. С другой стороны, помимо технических факторов сам факт выполнения уродеривации неразрывно связан с риском развития механической кишечной непроходимости [16]. В случае гетеротопической деривации, когда для отведения мочи используется подвздошный сегмент кишечника, создаются дополнительные риски возникновения пространств и окон в брыжейке по правому боковому каналу, а методика ортотопической уродеривации требует более сложной реконструкции и большего объема манипуляций с кишечником. Тем не менее, согласно данным метаанализа, проведенного G.R. Situmorang и соавт., при сравнении результатов РЦ с ортотопической ($n = 1203$) и гетеротопической ($n = 1324$) уродеривацией риск развития механической кишечной непроходимости в первой группе был выше на 34 %. Однако при прямом сравнении статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,100$) [20]. Таким образом, опасения хирургов и ограничения в выборе метода деривации, основанные на предполагаемом увеличении риска осложнений, не имеют под собой доказательной базы.

В качестве профилактического мероприятия развития механической кишечной непроходимости, связанной с гетеротопической уродеривацией, в нашей клинике с середины 2018 г. применяется метод широкой мобилизации ИцУ. Появление данного метода было обусловлено чередой случаев нарушения синтопии органов в проекции правого бокового канала и купола слепой кишки, сопровождающихся западением петли тощей кишки в полость малого таза через окно, образуемое между фиксированным куполом слепой кишки и илеостомой (см. рис. 1, а, б). Данный маневр на серии из 170 наблюдений позволил снизить риск развития этого осложнения с 12,6 до 4,7 % ($p = 0,006$). При этом в регрессионном анализе с учетом периоперационных факторов, таких как вариант хирургического доступа,

применение протокола ERAS и выполнение мобилизации ИцУ, только последний показатель оказал значимое влияние на профилактику наступления данного события ($p = 0,029$).

Среди аналогичных хирургических методик нам удалось найти только разработку ортотопической илеоцистопластики, предложенную в Центральном клиническом госпитале Республики Корея. В рамках этой методики операция завершалась техникой «подвешивания кишки» (bowel suspension technique) к передней брюшной стенке. Авторам этого метода удалось продемонстрировать на ретроспективной когорте прямую взаимосвязь между применением данной методики и снижением частоты осложнений (ОР 0,11; 95 % ДИ 0,01–0,85; $p = 0,034$) [21].

В отношении анализа вторичной конечной точки нашего исследования — 30-дневной летальности — она составила 1,9 %, при этом ни один из изучаемых факторов табл. 1 и 2 не оказал значимого влияния на частоту осложнений V степени тяжести. Аналогичные показатели 30-дневной летальности (2,7 %) были продемонстрированы в крупной эпидемиологической работе F. Korke и соавт., включившей результаты хирургического лечения 85 106 пациентов, подвергнутых РЦ в период 1984–2017 гг. Большинство пациентов были мужского пола (74,7 %), а TNM-стадирование и методы отведения мочи не упоминались. По данным этой работы, наиболее высокий показатель 30-дневной летальности (9,3 %) был обнаружен среди пациентов с почечной недостаточностью в США (985 пациентов), при этом 2/3 пациентов не был проведен никакой вариант уродеривации мочи в конце операции [22].

Несмотря на потенциальную клиническую и практическую значимость нашего исследования, необходимо учитывать несколько его ограничений. Во-первых, данная работа является ретроспективной, нерандомизированной и проводилась в одном специализированном центре. Тем не менее наша работа основана на проспективно поддерживаемой базе данных и отражает реальную клиническую практику. Во-вторых, мы не проводили отдельного анализа каждого из 11 пунктов протокола ERAS, что могло косвенно повлиять на некоторые результаты. В-третьих, проверка методики мобилизации ИцУ должна выполняться в рамках хорошо контролируемого крупного проспективного исследования с возможностью сравнения как со стандартным подходом завершения операции, так и с использованием альтернативной методики, например техники «подвешивания кишки».

Заключение

Радикальная цистэктомия с уродеривацией по-прежнему остается одним из наиболее сложных и масштабных хирургических вмешательств в онкоурологии. Внедрение инновационного протокола ERAS стано-

вится неотъемлемой частью периоперационной реабилитации пациента, подвергнутого данной операции. В рамках настоящего ретроспективного анализа именно применение протокола ERAS продемонстрировало значительные преимущества в сравнении с традиционными методами ведения пациентов и позволило снизить

общую частоту осложнений на 16,1 %, сократить среднюю продолжительность госпитализации на 9 дней. Кроме того, одним из ключевых факторов, повлиявших на уменьшение частоты гастроинтестинальных осложнений, стала новая методика мобилизации ИцУ, снизившая риск данных осложнений в 2,68 раза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации. Министрство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
Bladder cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (In Russ.).
2. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2021;79(1):82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
3. Katsimperis S., Tzelves L., Tandogdu Z. et al. Complications after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with a meta-regression analysis. *Eur Urol Focus* 2023;9(6):920–9. DOI: 10.1016/j.euf.2023.05.002
4. Cassim F., Sinha S., Jaumdally S., Lazarus J. The first series of laparoscopic radical cystectomies done in South Africa. *S Afr J Surg* 2018;56(4):44–9.
5. Красный С.А., Шишло И.Ф. Клинические аспекты послеоперационного перитонита, развившегося после цистэктомии. *Онкоурология* 2021;17(3):95–101. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101
Krasny S.A., Shishlo I.F. The clinical aspects of peritonitis developing after cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):95–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-95-101
6. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология* 2015;11(3):71–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78
Nosov A.K., Reva S.A., Dzhaliilov I.B., Petrov S.B. Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):71–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78
7. Мусаев Т.Н. Ранние осложнения радикальной цистэктомии с различными видами отведения мочи: анализ факторов прогноза. *Онкоурология* 2020;16(1):78–89. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-78-89
Musayev T.N. Early complications of radical cystectomy with various types of urine diversion: prognostic factors analysis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):78–89. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-78-89
8. Перепечай А.В., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. *Онкоурология* 2016;12(1):42–57. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57
Perepechai V.A., Vasilyev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):42–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57
9. Даренков С.П., Пинчук И.С., Проскоков А.А. и др. Радикальная цистэктомия: терапевтические аспекты предоперационной подготовки и ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде. *Урология* 2019;(4):44–50. DOI: 10.18565/urology.2019.3.44-50
Darenkov S.P., Pinchuk I.S., Proskokov A.A. et al. Radical cystectomy: Therapeutic aspects of preoperative and early postoperative management. *Urologia = Urology* 2019;(4):44–50. DOI: 10.18565/urology.2019.3.44-50. (In Russ.).
10. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Журавлева А.К., Саргсян Ш.М. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):38–44. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44
Kotov S.V., Khachatryan A.L., Zhuravleva A.K., Sargsyan Sh.M. Comparative analysis of perioperative results of open and laparoscopic radical cystectomy with the formation of ileoconduit. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):38–44. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44
11. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Шманев А.О. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты. *Онкоурология* 2018;14(1):136–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143
Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P., Shmanev A.O. Laparoscopic radical cystectomy: key points. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):136–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143
12. Cerantola Y., Valerio M., Persson B. et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32(6):879–87. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014
13. Lee G., Patel H.V., Srivastava A., Ghodoussipour S. Updates on enhanced recovery after surgery for radical cystectomy. *Ther Adv Urol* 2022;14:17562872221109022. DOI: 10.1177/17562872221109022
14. Носов А.К., Кротов Н.Ф., Пелипас Ю.В. и др. Способ профилактики механической кишечной непроходимости после лапароскопической радикальной цистэктомии с уродеривацией по Bricker. Патент РФ № 2752708 С1. Опубл. 30 июля 2021. EDN DMFHMK. Nosov A.K., Krotov N.F., Pelipas Yu.V. et al. Method for preventing mechanical intestinal obstruction after laparoscopic radical cystectomy with Bricker's uroderivation. Patent RF No. 2752708 С1. Published on July 30, 2021. EDN DMFHMK. (In Russ.).
15. Mitropoulos D., Artibani W., Graefen M. et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol* 2012;61(2):341–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.033
16. Васильев О.Н., Перепечай В.А., Рыжкин А.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря. *Вестник урологии* 2019;7(2):24–50. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50
Vasilyev O.N., Perepechai V.A., Ryzhkin A.V. Radical cystectomy for bladder cancer: early and late postoperative complications. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2019;7(2):24–50. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50

17. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031
18. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111:518–26.
19. Ворошин Д.Г., Хороненко В.Э., Важенин А.В., Карнаух П.А. Особенности послеоперационной реабилитации при радикальной цистэктомии с пластикой мочевого резервуара. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;7(1):14–9. Voroshin D.G., Khoronenko V.E., Vazhenin A.V., Karnaukh P.A. Postoperative rehabilitation after radical cystectomy with urinary reservoir plasty. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;7(1):14–9. (In Russ.).
20. Situmorang G.R., Irdam G.A., Abdullah A. Bowel obstruction incidence in urinary diversion patients: a meta-analysis study. *Urol Ann* 2022;14(4):359–64. DOI: 10.4103/ua.ua_32_21
21. Song W., Yoon H.S., Kim K.H. et al. Role of bowel suspension technique to prevent early intestinal obstruction after radical cystectomy with ileal orthotopic neobladder: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018;55:9–14. DOI: 10.1016/j.ijso.2018.04.044
22. Korke F., Timoteo F., Baccaglini W. et al. Postoperative mortality rate after radical cystectomy: a systematic review of epidemiologic series. *Urol Int* 2023;107(1):96–104. DOI: 10.1159/000524578

Вклад авторов

М.В. Беркут: разработка концепции исследования, анализ данных, написание оригинального текста;
Н.Ф. Кротов: экспертный анализ, консультации по научным аспектам работы;
А.К. Носов: экспертный анализ, редактирование текста, консультации по научным аспектам работы.

Authors' contributions

M.V. Berkut: conceptualization of the study, data analysis, writing original text;
N.F. Krotov: expert analysis, consultation on the scientific aspects of the work;
A.K. Nosov: expert analysis, article editing, consultation on the scientific aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
Н.Ф. Кротов / N.F. Krotov: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>
А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 32/355 от 23.12.2020.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 32/355 dated 23.12.2020.

Статья поступила: 11.10.2024. **Принята к публикации:** 07.03.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 11.10.2024. **Accepted for publication:** 07.03.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Периоперационные результаты и качество жизни при различных методах деривации мочи после робот-ассистированной цистэктомии

М.Б. Зингеренко¹, А.Г. Иванов¹, И.О. Аванесян²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Александр Григорьевич Иванов a.g.ivanov@mknc.ru

Введение. Рак мочевого пузыря занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости среди урологических злокачественных новообразований и является одной из ведущих причин смертности. Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения при мышечно-инвазивной и рефрактерной немышечно-инвазивной формах заболевания. В последние годы робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ) все чаще используется как альтернативный минимально инвазивный метод, при котором отмечаются снижение объема кровопотери и более быстрое восстановление пациентов. Однако вопрос выбора оптимального метода деривации мочи остается предметом дискуссий.

Цель исследования – сравнить периоперационные результаты и показатели качества жизни у пациентов, перенесших РАРЦ с последующей деривацией мочи по методу Брикера или Штудера.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 83 пациента с диагнозом мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Пациентам была выполнена РАРЦ с деривацией мочи по методу Брикера ($n = 66$) или Штудера ($n = 17$) в урологическом отделении Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова с января 2018 г. по октябрь 2023 г. Периоперационные показатели включали длительность операции, объем кровопотери и число койко-дней. Осложнения классифицировали по системе Clavien–Dindo, оценку качества жизни осуществляли с использованием опросника Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-BLM30) через 6 и 12 мес после операции.

Результаты. Длительность операции в группе Штудера была выше ($466,18 \pm 74,64$ мин), чем в группе Брикера ($364,92 \pm 48,85$ мин; $p < 0,001$). Объем кровопотери также оказался выше в группе Штудера ($294,12 \pm 77,51$ мл против $218,94 \pm 105,67$ мл; $p = 0,002$). Частота осложнений и их тяжесть не различались между группами ($p = 0,78$). Через 6 мес у пациентов с ортотопическим неопистисом по Штудеру отмечались более высокие результаты качества жизни ($p < 0,001$), однако через 12 мес различия между группами нивелировались.

Заключение. РАРЦ с деривацией мочи по методу Штудера связана с большей длительностью операции. Несмотря на то что различия в объеме кровопотере были статистически значимыми, эта разница в объеме потерянной крови не имеет клинического значения. Частота осложнений не различается. У пациентов с неопистисом по Штудеру отмечается более высокое качество жизни через 6 мес после операции, однако через 12 мес статистические значимые различия между группами отсутствуют.

Ключевые слова: робот-ассистированная радикальная цистэктомия, операция Штудера, операция Брикера, рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, качество жизни после цистэктомии

Для цитирования: Зингеренко М.Б., Иванов А.Г., Аванесян И.О. Периоперационные результаты и качество жизни при различных методах деривации мочи после робот-ассистированной цистэктомии. Онкоурология 2025;21(2):68–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-68-73>

Perioperative results and quality of life for various methods of urinary diversion after robot-assisted cystectomy

M.B. Zingerenko¹, A.G. Ivanov¹, I.O. Avanesyan²

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Alexander Grigorievich Ivanov a.g.ivanov@mknc.ru

Background. Bladder cancer is one of the leading causes of mortality and morbidity among urologic malignancies. Radical cystectomy remains the “gold standard” of treatment of muscle-invasive and refractory non-muscle invasive forms of the disease. In recent years, robot-assisted radical cystectomy (RARC) has been increasingly adopted as a minimally invasive alternative, offering reduced blood loss and faster recovery times. However, the optimal method of urinary diversion remains a topic of debate.

Aim. To compare perioperative outcomes and quality of life indicators in patients who underwent RARC followed by Bricker ileal conduit or Studer neobladder urinary diversion.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted involving 83 patients diagnosed with muscle-invasive bladder cancer who underwent RARC with Bricker ileal conduit (66 patients) or Studer neobladder (17 patients) urinary diversion at the Urology Department of the A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center from January 2018 to October 2023. Perioperative indicators included operative time, blood loss volume, and length of stay. Complications were classified using the Clavien–Dindo system, and quality of life was assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-BLM30) questionnaire at 6 and 12 months post-surgery.

Results. Operative time was longer in the Studer neobladder group (466.18 ± 74.64 minutes) than in the Bricker ileal conduit group (364.92 ± 48.85 minutes; $p < 0.001$). Blood loss volume was also higher in the Studer group (294.12 ± 77.51 mL versus 218.94 ± 105.67 mL; $p = 0.002$). The rate and severity of complications did not differ between groups ($p = 0.78$). Six months postoperatively, patients with orthotopic neobladders (Studer) reported higher quality of life scores ($p < 0.001$), but by 12 months, the differences between the groups were no longer significant.

Conclusion. RARC with Studer neobladder is associated with longer operative time. Although the difference in blood loss was statistically significant, this difference in the volume of lost blood has no clinical significance. Complication rates do not differ. Patients with Studer neobladders demonstrated higher quality of life at 6 months post-surgery; however, these differences are no longer apparent at 12 months.

Keywords: robot-assisted radical cystectomy, Studer neobladder, Bricker ileal conduit, bladder cancer, muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, quality of life after cystectomy

For citation: Zingerenko M.B., Ivanov A.G., Avanesyan I.O. Perioperative results and quality of life for various methods of urinary diversion after robot-assisted cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):68–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-68-73>

Введение

Рак мочевого пузыря является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований мочевыводящей системы, характеризующихся высокими заболеваемостью и смертностью [1]. Радикальная цистэктомия считается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного и рефрактерного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [2]. Традиционно операция выполнялась открытым способом, однако с развитием технологий все большее распространение получила робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ), которая демонстрирует сопоставимые онкологические результаты с преимуществами минимально инвазивного подхода [3]. В исследованиях показано, что открытая радикальная цистэктомия связана с большим объемом кровопотери и более длительным послеоперационным периодом восстановления по сравнению с РАРЦ [4, 5].

После удаления мочевого пузыря требуется деривация мочи, и выбор оптимальных способов и методов остается предметом обсуждения [6]. Наиболее распространенными вариантами являются операции Штудера и Брикера [7]. Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки, влияя на периоперационные исходы и качество жизни пациентов в отдаленном периоде [8]. Качество жизни после цистэктомии существенно зависит от выбранного метода деривации мочи [9]. Факторы, такие как контроль над мочеиспусканием, риск осложнений и влияние на образ жизни, играют ключевую роль в реабилитации пациентов [10].

Несмотря на это, в литературе недостаточно данных, сравнивающих периоперационные результаты и качество жизни при различных методах деривации после РАРЦ.

Цель исследования — сравнительная оценка периоперационных результатов и качества жизни пациентов

при использовании различных методов деривации мочи после РАРЦ. Полученные данные помогут оптимизировать подходы к выбору метода деривации, улучшая общие исходы лечения и удовлетворенность пациентов.

Материалы и методы

В данном ретроспективном когортном исследовании были проанализированы медицинские истории болезни 83 пациентов, получавших лечение в урологическом отделении Московского клинического научно-го центра им. А.С. Логинова с января 2018 г. по октябрь 2023 г.

Все пациенты были старше 18 лет и имели верифицированный диагноз мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Пациенты с метастатическими поражениями по данным лучевых методов исследования (мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, грудной клетки, малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфии) были исключены из анализа и направлены для проведения тримодальной терапии. Всем участникам исследования была выполнена РАРЦ с последующей деривацией мочи по методу Брикера или Штудера. В результате отобранные пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 66 пациентов, которым выполнена деривация мочи посредством илеокондуита по Брикеру; 2-я группа включала 17 пациентов с ортотопическим нецистисом по Штудеру.

Сбор данных осуществляли путем анализа медицинской документации и он включал периоперационные показатели (длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, число койко-дней), а также информацию об осложнениях, классифицированных по системе Clavien–Dindo. Для оценки качества жизни пациентов использовали опросник Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-BLM30), который заполнялся пациентами через 6 и 12 мес после операции.

Математическую и статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 10. При анализе полученных

результатов вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (m), минимальное и максимальное значения. Для определения статистически значимых различий между группами использовали методы параметрической (t -критерий Стьюдента) и непараметрической (U -критерий Манна–Уитни при равенстве дисперсий сравниваемых выборок) статистики, а также точный критерий Фишера. Полученные различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, а при использовании методов непараметрической статистики – в ряде случаев при $p \leq 0,01$.

Результаты

В группе Штудера средний возраст пациентов составлял $64,11 \pm 4,25$ года, в группе Брикера – $63,85 \pm 5,41$ года. Наблюдалось следующее распределение по полу: в группе Брикера было 48 (72,72 %) мужчин и 18 (27,27 %) женщин, в группе Штудера – 13 (76,47 %) мужчин и 4 (23,52 %) женщины. Индекс массы тела в группе Брикера составлял в среднем $27,62 \pm 3,62$ кг/м², в группе Штудера – $27,74 \pm 4,15$ кг/м².

Среднее время оперативного вмешательства в группе операции Брикера составило $364,92 \pm 48,85$ мин, тогда как в группе Штудера – $466,18 \pm 74,64$ мин; различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Объем интраоперационной кровопотери в группе Брикера составил в среднем $218,94 \pm 105,67$ мл, а в группе Штудера – $294,12 \pm 77,51$ мл; различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,002$). Средняя длительность пребывания в стационаре после операции составила $13,76 \pm 3,73$ дня в группе Брикера и $15,35 \pm 3,71$ дня в группе Штудера; различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,13$).

Общее число осложнений, осложнений I–II степени по системе Clavien–Dindo и осложнений III–IV степеней представлены в табл. 1. Разница в частоте и степени осложнений между группами была статистически незначимой ($p = 0,78$). Среди осложнений I–II степеней отмечались острый пиелонефрит и кишечная непроходимость, разрешенная консервативно. Осложнениями III–IV степеней были несостоятельность уретероилеоанастомоза и кишечная непроходимость, разрешенная

Таблица 1. Осложнения робот-ассистированной радикальной цистэктомии с последующей деривацией мочи по методу Брикера или Штудера, n (%)
Table 1. Complications of robot-assisted radical cystectomy with subsequent urinary diversion using Bricker ileal conduit or Studer neobladder technique, n (%)

Метод деривации мочи Urinary derivation technique	Общее число осложнений Total number of complications	Осложнения I–II степеней Grade I–II complications	Осложнения III–IV степеней Grade III–IV complications
Брикера Bricker	24 (36,4)	18 (27,3)	6 (9,1)
Штудера Studer	7 (41,2)	5 (29,4)	2 (11,8)

оперативным вмешательством. Летальных исходов не зафиксировано.

По данным опросника EORTC QLQ-BLM30, через 6 мес после хирургического вмешательства у пациентов группы Штудера отмечались более высокие показатели качества жизни по сравнению с пациентами группы Брикера. В частности, по шкале физического функционирования средние значения составили $78,12 \pm 10,55$ балла в группе Штудера и $65,44 \pm 12,36$ балла в группе Брикера ($p < 0,001$). По шкале эмоционального благополучия показатели составили $82,52 \pm 9,81$ и $70,17 \pm 11,63$ балла соответственно ($p < 0,001$). Социальное функционирование было выше в группе Штудера – $80,33 \pm 11,27$ балла против $66,78 \pm 13,4$ балла в группе Брикера ($p < 0,001$). Когнитивное функционирование также было выше в группе Штудера – $81,45 \pm 9,12$ балла против $69,67 \pm 10,78$ балла в группе Брикера ($p < 0,001$).

Несмотря на то что в группе с ортотопическим неоцистисом Штудера получены более высокие результаты по качеству жизни, через 12 мес после операции в обеих группах наблюдалось выравнивание этих показателей. По шкале физического функционирования средние значения составили $85,41 \pm 9,22$ балла

в группе Штудера и $82,14 \pm 10,13$ балла в группе Брикера ($p = 0,21$). Эмоциональное благополучие достигло $88,77 \pm 7,54$ и $86,22 \pm 8,34$ балла соответственно ($p = 0,26$). Социальное функционирование было на уровне $87,94 \pm 8,46$ балла в группе Штудера и $85,55 \pm 9,20$ балла в группе Брикера ($p = 0,32$). Средние значения по шкале когнитивной функции составили $87,41 \pm 8,33$ балла в группе Штудера и $85,23 \pm 9,12$ балла в группе Брикера ($p = 0,37$), что указывает на отсутствие статистически значимых различий. Динамика показателей качества жизни представлена на рис. 1.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что время операции в группе Штудера было статистически значимо выше по сравнению с группой Брикера ($p < 0,001$). Это соответствует данным литературы, где отмечается, что создание ортотопического неоцистиса является более сложной и длительной процедурой [11]. Увеличение продолжительности операции связано с техническими особенностями, данное хирургическое вмешательство требует более высокой квалификации хирурга.

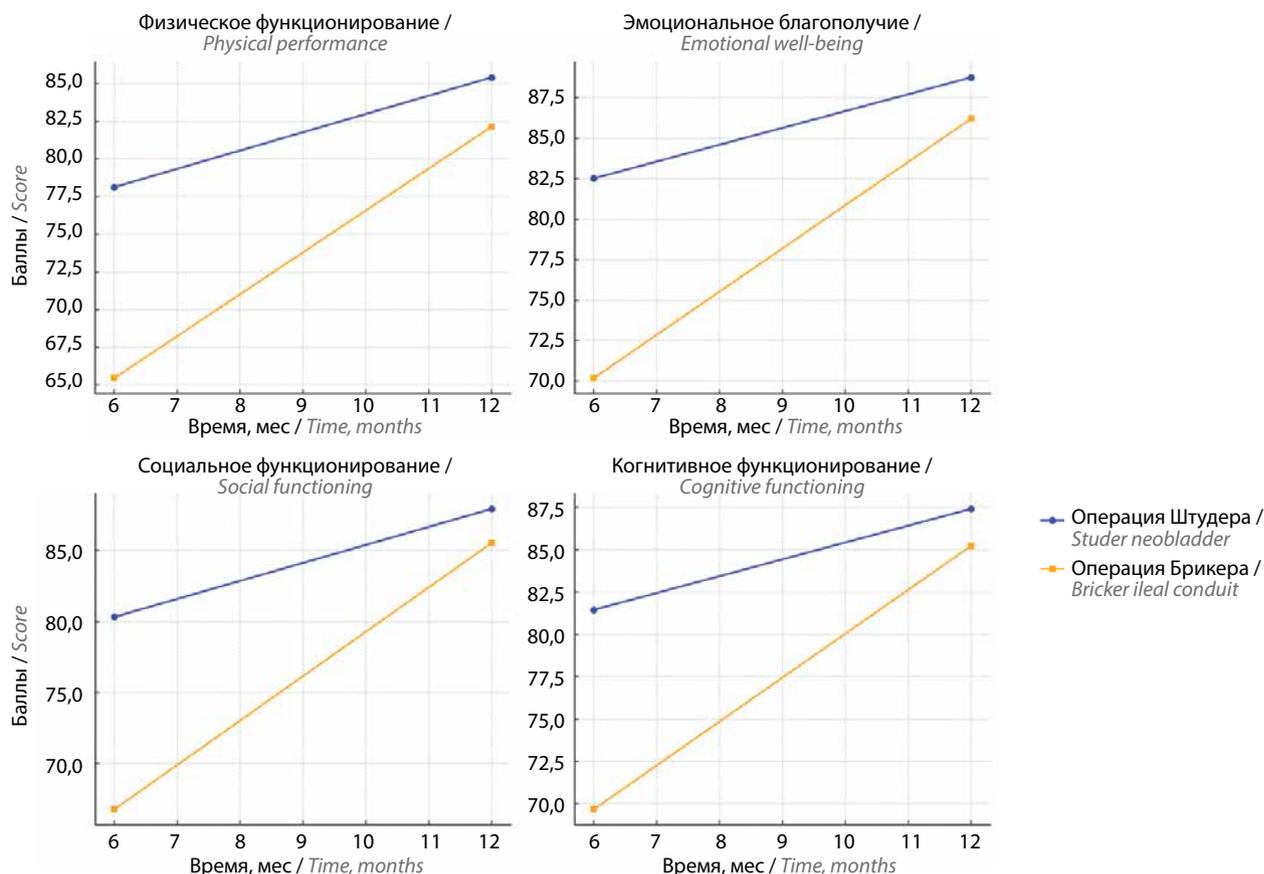


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни пациентов после робот-ассистированной радикальной цистэктомии с последующей деривацией мочи по методу Брикера или Штудера
Fig. 1. Dynamics of quality of life characteristics in patients after robot-assisted radical cystectomy with subsequent urinary diversion using Bricker ileal conduit or Studer neobladder technique

Объем интраоперационной кровопотери также был выше в группе Штудера ($p = 0,002$), что тоже может быть обусловлено большей сложностью оперативного вмешательства. Однако, несмотря на это, общая частота осложнений и их степень по классификации Clavien–Dindo не различались статистически значимо между группами ($p = 0,78$). Это свидетельствует о том, что повышение технической сложности операции не приводит к увеличению риска тяжелых осложнений при условии соблюдения стандартов хирургической техники и послеоперационного ведения пациентов.

Если рассматривать качество жизни, то у пациентов с ортотопическим неоцистисом получены более высокие показатели через 6 мес после операции. Пациенты отмечали лучшее физическое, эмоциональное и социальное функционирование, а также меньшее количество проблем, связанных с образом тела ($p < 0,001$). Это может быть связано с тем, что ортотопический неоцистис обеспечивает более физиологический процесс мочеиспускания, сохраняя возможность контролируемого мочеиспускания через естественные пути [12].

Через 12 мес различия в качестве жизни между группами нивелировались. Выравнивание показателей в группе Брикера может быть связано с адаптацией

пациентов к жизни с илеокондуитом и эффективной реабилитацией. Это указывает на важность долгосрочного наблюдения и обучения пациентов уходу за стомой для улучшения качества их жизни.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный дизайн и неравномерное распределение пациентов между группами, что может влиять на статистическую мощность. Для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие проспективные исследования с большим числом участников.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что РАРЦ с деривацией мочи по методу Штудера связана с более длительным временем операции по сравнению с методом Брикера. Несмотря на то что различия в объеме кровопотери были статистически значимыми, эта разница не имеет клинического значения. Частота и степень осложнений в периоперационном периоде не различаются между группами. Качество жизни пациентов с ортотопическим неоцистисом по Штудеру выше через 6 мес после операции, но через 12 мес показатели в обеих группах сравниваются.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
2. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
3. Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия как современный метод персонализированного лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Уральский медицинский журнал* 2024;23(2):54–64. DOI: 10.52420/umj.23.2.54
Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. Robot-assisted radical cystectomy as a modern method of personalized treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2024;23(2):54–64. (In Russ.). DOI: 10.52420/umj.23.2.54
4. Rai B.P., Bondad J., Vasdev N. et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019(4):CD011903. DOI: 10.1002/14651858.CD011903.pub2
5. Perri D., Rocco B., Sighinolfi M.C. et al. Open versus Robot-assisted radical cystectomy for the treatment of pT4a bladder cancer: comparison of perioperative outcomes. *Cancers (Basel)* 2024;16(7):1329. DOI: 10.3390/cancers16071329
6. Hautmann R.E., Hautmann O., Hautmann S. Complications associated with urinary diversion. *Nat Rev Urol* 2011;8(12):667–77. DOI: 10.1038/nrurol.2011.147
7. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Котова Д.П. и др. Анализ качества жизни пациентов после радикальной цистэктомии с формированием ортотопического необладдера или илеокондуита. *Вестник урологии* 2021;9(1):47–55. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-47-55
Kotov S.V., Khachatryan A.L., Kotova D.P. et al. Analysis of the patients' quality of life after radical cystectomy with the orthotopic neobladder or ileal conduit formation. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(1):47–55. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-47-55
8. Ali A.S., Hayes M.C., Birch B. et al. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(3):295–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.05.006
9. Porter M.P., Penson D.F. Health-related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005;173(4):1318–22. DOI: 10.1097/01.ju.0000149080.82697.65
10. Elbadry M.S., Ali A.I., Hassan A. et al. The relationship between type of urinary diversion and quality of life after radical cystectomy: ileal conduit versus orthotopic bladder. *BJUI Compass* 2020;1(4):133–8. DOI: 10.1002/bco.2.29
11. Chang D.T., Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction. *Urol Ann* 2015;7(1):1–7. DOI: 10.4103/0974-7796.148553
12. Qu L.G., Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction: patient selection and perspectives. *Res Rep Urol* 2019;11:333–41. DOI: 10.2147/RRU.S181473

Вклад авторов

М.Б. Зингеренко: разработка концепции и дизайна исследования;
А.Г. Иванов: сбор материала, редактирование текста статьи;
И.О. Аванесян: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.B. Zingerenko: development of the concept and design of research;
A.G. Ivanov: material collection, article editing;
I.O. Avanesyan: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Б. Зингеренко / M.B. Zingerenko: <https://orcid.org/0000-0002-1322-9862>
А.Г. Иванов / A.G. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-5917-7837>
И.О. Аванесян / I.O. Avanesyan: <https://orcid.org/0009-0009-8542-4243>

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 «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department.

Определение частоты расхождения градирующей группы ISUP после стандартной биопсии предстательной железы и радикальной простатэктомии: мультицентровое исследование

А.Э. Талышинский^{1–3}, А.В. Говоров^{4,5}, И.Г. Камышанская^{1,3,6}, Н.А. Рубцова⁷, О.В. Крючкова⁸, Е.В. Заря⁸, Д.Ю. Пушкарь^{4,5}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

²НАО «Медицинский университет Астана»; Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Бейбитшилик, 49а;

³ООО «Мед-Рей»; Россия, 129343 Москва, пр-д Серебрякова, 11, корп. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

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

⁶ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 5б;

⁷Московский 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;

⁸ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

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

Введение. Стандартная трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем, несмотря на наличие более надежных методов выполнения процедуры, широко используется в клинической практике в России. Тем не менее отсутствуют многоцентровые работы по оценке частоты изменения патоморфологической оценки степени злокачественности опухоли после радикальной простатэктомии (РПЭ) по сравнению с результатом биопсии.

Цель исследования – определить частоту изменения градирующей группы Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) после РПЭ у пациентов, подвергшихся стандартной биопсии при подозрении на рак предстательной железы в популяции мужчин России.

Материалы и методы. Были собраны данные 603 пациентов, перенесших РПЭ в 6 медицинских учреждениях. Стандартная биопсия выполнена 539 из 603 больных. Патоморфологические заключения были стандартизированы согласно группам ISUP. Анализировалась частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также гипер- и гиподиагностики.

Результаты. Совпадение группы ISUP после стандартной биопсии с результатом послеоперационного заключения отмечено в 54,3 % случаев. Общая частота понижения группы ISUP составила 13,1 %. Ложноположительный результат наблюдался в 1 (0,2 %) случае. Гипердиагностика пациентов с клинически незначимой формой рака встречалась с частотой 2,4 %: понижение группы ISUP со значения 2 и 3 до 1 в 2,2 и 0,2 % соответственно. Повышение группы ISUP отмечено в 32,6 % случаев. Ложноотрицательный результат биопсии – у 5 (0,9 %) пациентов. Гиподиагностика пациентов с клинически значимой формой рака наблюдалась в 18,7 % случаев: группа ISUP 1 после биопсии выявлена у 82 (15,2 %), 15 (3 %), 2 (0,4 %) и 2 (0,4 %) пациентов с верифицированной после РПЭ степенью злокачественности ISUP 2, 3, 4 и 5 соответственно.

Заключение. Высокая частота отклонения градирования ISUP после РПЭ от результатов стандартной биопсии является серьезной проблемой, требующей оптимизации диагностики рака предстательной железы и перехода на более современные методы биопсии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия, радикальная простатэктомия, ISUP

Для цитирования: Талышинский А.Э., Говоров А.В., Камышанская И.Г. и др. Определение частоты расхождения градирующей группы ISUP после стандартной биопсии предстательной железы и радикальной простатэктомии: мультицентровое исследование. Онкоурология 2025;21(2):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-74-81>

Determining the frequency of discrepancies in ISUP values for prostate cancer after standard biopsy and radical prostatectomy: multicenter study

A.E. Talyshinskii¹⁻³, A.V. Govorov^{4,5}, I.G. Kamyshanskaya^{1,3,6}, N.A. Rubtsova⁷, O.V. Kryuchkova⁸, E.V. Zarya⁸, D.Yu. Pushkar^{4,5}

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

²Medical University Astana; 49a Beibitshilik St., Astana 010000, Republic of Kazakhstan;

³Med-Ray LLC; Build. 1, 11 Proezd Serebryakova, Moscow 129343, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

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

⁶City Mariinskiy Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia;

⁷P.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;

⁸Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Ali Elmanovich Talyshinskii ali-ma@mail.ru

Background. Despite the availability of more reliable methods for prostate biopsy, standard transrectal ultrasound-guided systematic biopsy remains widely used in the Russian Federation. However, there is a lack of multicenter studies assessing the frequency of discrepancies between pathology results obtained through radical prostatectomy (RP) and systematic biopsy.

Aim. To determine the frequency of changes in the ISUP (International Society of Urological Pathology) group after RP in patients who underwent systematic biopsy for suspected prostate cancer in the Russian Federation male population.

Materials and methods. Data from 603 patients who underwent RP in 6 medical institutions were collected, including 539 patients who underwent systematic biopsy. Pathological conclusions were standardized according to the ISUP grading. The frequencies of false positive and false negative results, as well as over- and underdiagnosis, were analyzed.

Results. Agreement between systematic biopsy and postoperative conclusions was observed in 54.3 % of cases. The overall frequency of lowering the ISUP group was 13.1 %. False positive results were observed in 1 (0.2 %) case. Overdiagnosis of patients with clinically insignificant prostate cancer was 2.4 %, with a decrease in ISUP group from 2 and 3 to 1 in 2.2 % and 0.2 % of cases, respectively. Conversely, ISUP value upgrading was reported in 32.6 % of cases. False negative biopsy results were observed in 5 (0.9 %) cases. Underdiagnosis of patients with clinically significant forms was observed in 18.7 % of cases, with ISUP 1 initially determined after biopsy seen in 82 (15.2 %), 15 (3 %), 2 (0.4 %), and 2 (0.4 %) patients with a verified post-RP malignancy grade of ISUP 2, 3, 4, and 5, respectively.

Conclusion. The high frequency of ISUP value deviations after RP compared to systematic biopsy is a serious problem necessitating the optimization of prostate cancer diagnosis and transition to more modern biopsy methods in the Russian Federation.

Keywords: prostate cancer, biopsy, radical prostatectomy, ISUP

For citation: Talyshinskii A.E., Govorov A.V., Kamyshanskaya I.G. et al. Determining the frequency of discrepancies in ISUP values for prostate cancer after standard biopsy and radical prostatectomy: multicenter study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):74–81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-74-81>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по распространенности онкологическим заболеванием среди мужчин [1]. В связи с наличием широкого спектра методов ведения и лечения пациентов с данной патологией важно обеспечение персонализированного подхода, который значимо зависит от оценки риска прогрессирования и рецидивирования [2]. Клиническое стадирование местного распространения опухоли основано на данных недостаточно точного пальцевого ректального исследования, поэтому для аргументированного уточнения группы риска конкретного пациента требуется проведение мультимодальной диагностики [3].

В настоящее время гистологическая оценка биоптатов, полученных при трансректальной тонкоигольной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ) под контролем ультразвукового исследования, является неотъемлемой частью такой диагностики. Это единственный метод, который позволяет определить степень злокачественности опухоли и входит в большинство актуальных стратификационных шкал и номограмм [4]. Тем не менее данная процедура дает возможность проанализировать лишь часть ткани ПЖ, тогда как важна максимальная приближенность результатов биопсии к реальному состоянию опухоли. В связи с инвазивным и мультифокальным характером

роста РПЖ данный недостаток метода обуславливает высокую частоту отклонения патоморфологической оценки препарата после радикальной простатэктомии (РПЭ) от изначально определенной по шкале Глисона [5].

Несмотря на то что упомянутая проблема давно известна, невозможно оценить ее состояние в России, поскольку в отечественной литературе крайне мало работ на эту тему [6].

Цель исследования – оценка частоты повышения и понижения градирующей группы Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) после РПЭ, изначально определенной при выполнении стандартной биопсии ПЖ у пациентов с подозрением на РПЖ, а также уточнение частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов данной процедуры.

Материалы и методы

В период с января по декабрь 2023 г. в рамках разработки системы поддержки принятия врачебных решений был проведен ретро- и проспективный сбор данных пациентов, перенесших РПЭ. Данные оценивали с помощью искусственного интеллекта в диагностике РПЖ по результатам мультипараметрической магнитно-резонансной томографии. Критериями включения в исследование были:

- наличие данных о возрасте и уровне простатического специфического антигена;
- наличие гистологического заключения после биопсии ПЖ с указанием методики ее выполнения и сроком проведения не более 3 мес перед РПЭ;
- наличие результата патоморфологического исследования макропрепарата после РПЭ;
- отсутствие иных методов лечения РПЖ в анамнезе для избежания ассоциированных с патоморфозом ПЖ изменений в гистологической картине органа;
- наличие данных магнитно-резонансной томографии.

В случае выполнения биопсии по стандартной методике включались лишь пациенты, которым ее проводили из минимум 12 точек.

Стандартизацию и унификацию патоморфологических заключений осуществляли в соответствии с уточненными в 2019 г. группами ISUP. Соответствующие данные вносили в электронную таблицу Excel. Первичной целью работы было определение частоты понижения и повышения группы ISUP, присвоенной опухоли в результате стандартной биопсии, при изучении макропрепарата после РПЭ. Определяли частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов биопсии как наличие признаков опухоли или отсутствие таковых при отрицательном или положительном заключении после РПЭ соответственно. С учетом значения ISUP в определении клинической значимости РПЖ проанализировали частоту гипер- и гиподиагностики как повышение значения ISUP

выше 1-й группы или снижение до таковой после РПЭ соответственно (принимая остальные критерии стратификации как относящиеся к той же группе риска). Несмотря на сделанный в данном исследовании акцент на результаты стандартной биопсии, аналогичным образом в сформированной выборке проанализированы результаты фьюжн-биопсии. Проведено сравнение 2 методов биопсии по частоте понижения и повышения значения ISUP для последующих исследований.

Итоговую электронную базу данных для анализа импортировали в программу SPSS Statistics 26.0. Сравнение номинальных данных проводили с помощью теста χ^2 . Исследование носит описательный характер, в связи с чем методы статистической обработки и сравнений, отличные от заявленных, не применяли.

При анализе каждой группы, присвоенной после биопсии, и принятии числа больных в каждой из них за 100 % определено, что точность верификации >50 % была достигнута в группах ISUP 2–5. Без учета случаев с отрицательным результатом биопсии наибольшая частота понижения градации наблюдалась в группе ISUP 3 (30 %), в то время как повышения – в группах ISUP 1 (48 %) и 2 (19 %) до группы ISUP 2 и 3 соответственно (табл. 2).

Результаты

Собраны данные 603 пациентов 6 медицинских учреждений. Все пациенты соответствовали критериям включения, из них стандартная и фьюжн-биопсия были выполнены 539 и 64 мужчинам соответственно. В группе стандартной биопсии соответствие результатов заключений послеоперационным выявлено в 294 (54,3 %) случаях. Общая частота понижения группы ISUP составила 13,1 %. Ложноположительным оказался 1 (0,2 %) результат биопсии. Гипердиагностика пациентов с клинически незначимой формой рака достигла 2,4 %: понижение группы ISUP со значения 2 и 3 до 1 встречалось у 12 (2,2 %) и 1 (0,2 %) из них соответственно. В свою очередь, повышение группы ISUP наблюдалось в 175 (32,6 %) случаях. Ложноотрицательный результат биопсии отмечен в 5 (0,9 %) случаях. Гиподиагностика пациентов с клинически значимой формой рака наблюдалась у 18,7 %: присвоенное в результате биопсии значение группы ISUP 1 было повышено после РПЭ до 2, 3, 4 и 5 у 82 (15,2 %), 15 (3 %), 2 (0,4 %) и 2 (0,4 %) пациентов соответственно (табл. 1).

При анализе каждой группы, присвоенной после биопсии, и принятии числа больных в каждой из них за 100 % определено, что точность верификации >50 % была достигнута в группах ISUP 2–5. Без учета случаев с отрицательным результатом биопсии наибольшая частота понижения градации наблюдалась в группе ISUP 3 (30 %), в то время как повышения – в группах ISUP 1 (48 %) и 2 (19 %) до группы ISUP 2 и 3 соответственно (табл. 2).

Таблица 1. Количество случаев со значением группы Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP), определенным после стандартной биопсии и радикальной простатэктомии

Table 1. The number of cases with a specific ISUP (International Society of Urological Pathology) value determined after standard biopsy and radical prostatectomy

Группа ISUP после стандартной биопсии ISUP group after standard biopsy	Группа ISUP после радикальной простатэктомии, n (%) ISUP group after radical prostatectomy, n (%)						Всего, n Total, n
	0	1	2	3	4	5	
0	1 (0,2)*	4 (0,7)	1 (0,2)	—	—	—	6
1	1 (0,2)	70 (12,9)*	82 (15,2)	15 (3,0)	2 (0,4)	2 (0,4)	172
2	—	12 (2,2)	118 (21,8)*	33 (6,1)	—	10 (1,8)	173
3	—	1 (0,2)	37 (6,8)	66 (12,2)*	5 (0,9)	14 (2,6)	123
4	—	—	4 (0,8)	8 (1,6)	21 (3,9)*	7 (1,3)	40
5	—	—	2 (0,4)	5 (0,9)	—	18 (3,3)*	25
<i>Всего</i> <i>Total</i>	2	87	244	127	28	51	539

*Случаи совпадения результатов заключений.

*Cases of agreement between the results of the conclusions.

Таблица 2. Анализ отдельных групп Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) в соответствии с заключением после стандартной биопсии. Частоту совпадения внутри групп определяли, принимая количество случаев в каждой группе за 100 %

Table 2. Analysis of ISUP (International Society of Urological Pathology) groups according to conclusions after standard biopsy. Taking the quantity in each group as 100 %, the frequency of agreement within the groups was determined

Группа ISUP после стандартной биопсии ISUP group after standard biopsy	Группа ISUP после радикальной простатэктомии, n (%) ISUP group after radical prostatectomy, n (%)						Всего, n Total, n
	0	1	2	3	4	5	
0	1 (17)*	4 (66)	1 (17)	—	—	—	6
1	1 (0,4)	70 (41)*	82 (48)	15 (9)	2 (0,8)	2 (0,8)	172
2	—	12 (7)	118 (68)*	33 (19)	—	10 (5)	173
3	—	1 (1)	37 (30)	66 (53)*	5 (6)	14 (11)	123
4	—	—	4 (10)	8 (20)	21 (53)*	7 (18)	40
5	—	—	2 (8)	5 (20)	—	18 (72)*	25

*Случаи совпадения результатов заключений.

*Cases of agreement between the results of the conclusions.

Соответствие заключений фьюжн-биопсии и послеоперационного патоморфологического заключения наблюдалось в 46 (73 %) из 63 случаев, что значительно выше такового при выполнении биопсии ПЖ по стандартной методике ($p = 0,0051$). Понижение группы ISUP без учета ложноположительных случаев наблюдалось с частотой 6,4 %. Лишь у 1 (1,6 %) пациента

отмечена гипердиагностика с послеоперационным понижением группы ISUP со значения 2 до 1. Частота повышения значения ISUP в группе фьюжн-биопсии достигла 20,6 %. Ложноотрицательный результат исследования выявлен в 1 (1,6 %) случае с послеоперационным верифицированным клинически незначимым РПЖ (ISUP 1). Гиподиагностика встречалась

Таблица 3. Количество случаев со значением группы Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP), определенной после фьюжн-биопсии и радикальной простатэктомии

Table 3. The number of cases with a specific ISUP (International Society of Urological Pathology) value determined after fusion-biopsy and radical prostatectomy

Группа ISUP после фьюжн-биопсии ISUP group after fusion biopsy	Группа ISUP после радикальной простатэктомии, n (%) ISUP group after radical prostatectomy, n (%)						Всего, n Total, n
	0	1	2	3	4	5	
0	–	1 (1,6)	–	–	–	–	1
1	–	6 (9,5)*	5 (7,9)	1 (1,6)	–	–	12
2	–	1 (1,6)	24 (38,1)*	4 (6,3)	–	–	29
3	–	–	1 (1,6)	11 (17,5)*	1 (1,6)	1 (1,6)	14
4	–	–	1 (1,6)	–	2 (3,1)*	–	3
5	–	–	–	–	1 (1,6)	3 (4,8)*	4
Всего, n Total, n	0	8	31	16	4	4	63

*Случаи совпадения результатов заключений.

*Cases of agreement between the results of the conclusions.

Таблица 4. Анализ групп Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) в соответствии с заключением после фьюжн-биопсии. Частоту совпадения внутри групп определяли, принимая количество случаев в каждой группе за 100 %

Table 4. Analysis of ISUP (International Society of Urological Pathology) groups according to conclusions after fusion-biopsy. Taking the quantity in each group as 100 %, the frequency of agreement within the groups was determined

Группа ISUP после фьюжн-биопсии ISUP group after fusion biopsy	Группа ISUP после радикальной простатэктомии, n (%) ISUP group after radical prostatectomy, n (%)						Всего, n Total, n
	0	1	2	3	4	5	
0	–	1 (100)	–	–	–	–	1
1	–	6 (50)*	5 (42)	1 (8)	–	–	12
2	–	1 (3)	24 (83)*	4 (14)	–	–	29
3	–	–	1 (7)	11 (79)*	1 (7)	1 (7)	14
4	–	–	1 (33)	–	2 (67)*	–	3
5	–	–	–	–	1 (25)	3 (75)*	4

*Случаи совпадения результатов заключений.

*Cases of agreement between the results of the conclusions.

в 6 (9,5 %) случаях: у 5 пациентов значение ISUP было повышено с 1 до 2, у 1 – с 1 до 3 (табл. 3).

Согласно анализу заключений фьюжн-биопсии точность обнаружения рака >50 % была достигнута во всех группах ISUP. Без учета случаев с отрицательным результатом биопсии наибольшая частота понижения группы наблюдалась в группе ISUP 4 (33 %) до значения 2, повышения – в группе ISUP 1 (42 %) до значения 2 (табл. 4).

Обсуждение

Диагностика РПЖ является мультифакториальной и состоит из комплекса клинично-лабораторных и инструментальных методов, необходимых для точного понимания истинной степени распространения и злокачественности заболевания [7]. Одним из ключевых аспектов диагностики является биопсия ПЖ, позволяющая оценить клеточную дифференцировку образования. Последняя основана на градации очага

в соответствии с определенными паттернами, впервые установленными ISUP в 2005 г. и основанными на оценке градации по шкале Глисона и суммировании наиболее частых паттернов [8]. Дальнейшее совершенствование протоколирования гистологической картины РПЖ относится к модификации предложенной в 2005 г. шкалы и формированию отдельных градаций, установленных и уточненных в консенсусах ISUP в 2014 и 2019 гг. В частности, определена необходимость уточнения процентного содержания градации по шкале Глисона 4 в пост-биопсийных заключениях и включения паттерна 5 по шкале Глисона в итоговое определение группы ISUP после простатэктомии при объеме >5 %, что лучше коррелирует с вышеупомянутыми рисками [9]. Гистологическая картина РПЖ в связи со своей прогностической ценностью включена в ряд общепринятых критериев определения группы риска пациентов с РПЖ, таких как классификация D'Amico [10], основанная на клинической стадии, уровне простатического специфического антигена и группе ISUP, и классификация NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [11], дополнительно выделяющая некоторые группы, например высокого и очень высокого риска. Более того, в последнем случае используются и иные параметры биопсии, такие как количество положительных результатов, что подчеркивает ее важность в персонализированном ведении пациентов с РПЖ.

Стратификация пациентов в соответствии с результатами биопсии в первую очередь основана на определении клинической значимости РПЖ. Общепринятым является определение группы ISUP 1 как «клинически незначимой», связанной с низким риском экстрапростатического распространения, инвазии в семенные пузырьки, а также возникновения биохимического рецидива после РПЭ [12]. Также в данной когорте пациентов крайне маловероятным событием являются инвазия в семенные пузырьки и метастатическое поражение лимфатических узлов [13, 14]. Однако вышеперечисленные риски установлены после изучения послеоперационного материала, в то время как определенная после биопсии группа ISUP 1 характеризуется хоть и низкой, но все-таки возможностью их появления. Данный факт связан с возможностью пропуска наиболее агрессивных локусов РПЖ во время биопсии, основанной лишь на частичном анализе очага, особенно при ее проведении по стандартной методике без дополнительного получения биоптатов из проекции подозрительных зон, как в случае фьюжн-биопсии.

Действительно, имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих данную настороженность. В недавнем метаанализе, включившем данные 14 839 пациентов, соответствие результатов стандартной биопсии и послеоперационного патоморфологического заключения наблюдалось лишь в 63 % случаев

[15]. В работе R. Ugalde-Resano и соавт. послеоперационное повышение суммы баллов по шкале Глисона отмечено в 42,1 % случаев, при этом в подгруппе, изначально определенной как 3 + 3, — в 43,2 % [16]. T.F. Hsieh и соавт. выявили частоту повышения суммы баллов по шкале Глисона у 29 % пациентов, в то время как понижение — у 40 % [17].

Одним из способов повышения точности стандартной биопсии является ее таргетное выполнение с учетом данных проведенной до процедуры мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, когда получение биоптатов осуществляется преимущественно из подозрительных зон. Действительно, таргетная биопсия повышает вероятность обнаружения РПЖ группы ISUP >2 и минимизирует частоту гипердиагностики в случае ISUP 1 [18]. При этом значимо снижается частота расхождения результатов с послеоперационным заключением, что было продемонстрировано и в нашей работе. Тем не менее игнорирование стандартной биопсии приводит к пропуску невидимых при мультипараметрической магнитно-резонансной томографии клинически значимых очагов и к недооценке объема поражения ПЖ, в связи с чем вопрос несоответствия результатов стандартной биопсии и послеоперационного заключения остается актуальным, особенно в России, где до сих пор в большинстве профильных медицинских учреждений данная процедура выполняется именно по стандартной методике [19].

Как указано выше, представленная работа выполнена в рамках реализации проекта по разработке системы поддержки принятия врачебных решений с использованием искусственного интеллекта в диагностике РПЖ по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии. Поэтому важным этапом создания подобных систем является определение наиболее достоверной информации касательно состояния органа во время обучающей разметки. Недавний обзор литературы суммировал значительное число публикаций по созданию таких систем [20]. Описано достаточное количество архитектур нейросети, позволяющих достигать точности обнаружения и стратификации РПЖ >90 %. Тем не менее уточнение данных, использованных в качестве референсного показателя при разметке снимков, ставит под сомнение генерализованность получаемых результатов и их достижимость при проведении внешней валидации. Так, S. Yoo и соавт. описали сверточную нейронную сеть для детекции клинически значимого РПЖ по данным диффузионно-взвешенных изображений. Согласно их результатам, при обучении с использованием данных стандартной биопсии достигалась площадь под кривой, равная 0,87 [21]. В работе M. Agif и соавт. представлены результаты обучения сверточной нейронной сети обнаружению РПЖ по T2-взвешенным снимкам, диффузионно-взвешенным изображениям и картам измеряемого коэффици-

ента диффузии с использованием данных таргетной биопсии при обучающей разметке снимков. В этом случае было достигнуто значение площади под кривой 0,89 при размере очага $>0,5 \text{ см}^3$ [22]. Несмотря на заявленные метрики, следует интерпретировать их с осторожностью с учетом ранее указанных в представленной работе причин. В частности, определены потенциальная частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов стандартной биопсии, а также частота гипо- и гипердиагностики клинически значимых форм рака, равные 0,2; 0,9; 2,4 и 18,7 % соответственно, что на популяционном уровне представляет серьезную проблему, требующую оптимизации этапа диагностики РПЖ, в том числе путем разработки соответствующих систем поддержки принятия врачебных решений. Использование результатов биопсии в качестве ориентира при разметке снимков, вне зависимости от методики ее выполнения, приведет к неадекватному обучению нейросети без возможности достижения значимого улучшения показателей выявления и стратификации РПЖ.

Следует указать недостатки представленной работы. Мультицентровый сбор патоморфологических результатов обременен риском смещения истинных значений ISUP в связи с вариабельностью в интерпретации микропрепаратов биоптатов и всей ПЖ между патоморфологами [23, 24]. Данная проблема широко известна и не связана с дизайном представленного исследования. Более того, все заключения были повторно пересмотрены и в случае необходимости скорректированы в соответствии с критериями ISUP 2019 г. [9]. Следует

отметить, что отсутствие указания демографических и клиничко-лабораторных данных пациентов связано с поставленной целью исследования, в соответствии с которой был проведен анализ результатов стандартной биопсии ПЖ для определения корреляции ее результатов с послеоперационными патоморфологическими заключениями в популяции мужчин России. Несмотря на гетерогенность выборки, собранной в 6 профильных учреждениях, она может быть недостаточна для определения истинных значений расхождения значений группы ISUP после биопсии и РПЭ. С целью актуализации вопроса определения преимуществ таргетного выполнения биопсии для последующих исследований в работе, несмотря на чрезвычайно малую выборку, дополнительно рассчитаны метрики фьюжн-биопсии. Наконец, в данном исследовании не определены предикторы выявленных расхождений, чему посвящено достаточное количество исследований. Однако это является целью следующей работы и не реализовано в представленной статье в связи с необходимым дополнительным объемом текста для описания всех результатов и общеустановленным лимитом для оригинальных исследований.

Заключение

С учетом широкой распространенности выполнения стандартной систематической биопсии ПЖ в России высокая частота отклонения значений ISUP при биопсии от заключений после РПЭ является серьезной проблемой, требующей оптимизации диагностики РПЖ и активного перехода на более современные методы выполнения биопсии ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина 2020;23(3):149–55. DOI: 10.17116/profmed202023031149
Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. Profilakticheskaya Meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine 2020;23(3):149–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031149
2. Bagshaw H.P., Martinez A., Heidari N. et al. A personalized decision aid for prostate cancer shared decision making. BMC Med Inform Decis Mak 2021;21(1):374. DOI: 10.1186/s12911-021-01732-2
3. Naji L., Randhawa H., Sohani Z. et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. Ann Fam Med 2018;16(2):149–54. DOI: 10.1370/afm.2205
4. Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В. и др. Гистологические особенности рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2016;4:56–8. Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V., Govorov A.V. et al. Histological features of prostate cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2016;4:56–8. (In Russ.).
5. Sinnott M., Falzarano S.M., Hernandez A.V. et al. Discrepancy in prostate cancer localization between biopsy and prostatectomy specimens in patients with unilateral positive biopsy: implications for focal therapy. Prostate 2012;72(11):1179–86. DOI: 10.1002/pros.22467
6. Геворкян А.Р., Молодцов М.С., Александров Е.В. Диагностика рака предстательной железы в рамках высокотехнологичной специализированной поликлинической медицинской помощи. Вестник урологии 2023;11(1):26–33. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-26-33
Gevorkyan A.R., Molodtsov M.S., Aleksandrov E.V. Prostate cancer diagnosis as part of high-tech advanced outpatient medical care. Vestnik urologii = Urology Herald 2023;11(1):26–33. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-26-33
7. 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
8. Epstein J.I., Allsbrook W.C., Amin M.B. et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29(9):1228–42. DOI: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
9. Van Leenders G.J.L.H., Van Der Kwast T.H., Grignon D.J. et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on grading of prostatic carcinoma.

- Am J Surg Pathol 2020;44(8):87–99. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001497
10. Безруков Е.А., Рапопорт Л.М., Шпотъ Е.В. и др. Рак простаты высокого онкологического риска. Современные тенденции диагностики и хирургического лечения. Урология 2017;4:129–34. DOI: 10.18565/urol.2017.4.129-134
Bezrukov E.A., Rapoport L.M., Shpot E.V. et al. Prostate cancer of high oncological risk. Current trends in diagnostics and surgical treatment. Urologiya = Urology 2017;4:129–34. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.4.129-134
 11. 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
 12. Sauter G., Clauditz T., Steurer S. et al. Integrating tertiary Gleason 5 patterns into quantitative Gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. Eur Urol 2018;73(5):674–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.015
 13. Anderson B.V., Oberlin D.T., Razmaria A.A. et al. Extraprostatic extension is extremely rare for contemporary Gleason score 6 prostate cancer. Eur Urol 2017;72(3):455–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.028
 14. Ross H.M., Kryvenko O.N., Cowan J.E. et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) <6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol 2012;36(9):1346–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd
 15. Cohen M.S., Hanley R.S., Kurteva T. et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. Eur Urol 2008;54(2):371–81. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.049
 16. Ugalde-Resano R., Herrera-Cáceres J.O., Villeda-Sandoval C.I. et al. Improving the prediction of Gleason score upgrading: the role of prostate-specific antigen density. Rev Mex Urol 2016;76(6):339–45. DOI: 10.1016/j.uromx.2016.07.002
 17. Hsieh T.F., Chang C.H., Chen W.C. et al. Correlation of Gleason scores between needle-core biopsy and radical prostatectomy specimens in patients with prostate cancer. J Chinese Med Assoc 2005;68(4):167–71. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70243-6
 18. Drost F.J.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
 19. Oderda M., Albisinni S., Benamran D. et al. Accuracy of elastic fusion biopsy: comparing prostate cancer detection between targeted and systematic biopsy. Prostate 2023;83(2):162–8. DOI: 10.1002/pros.24449
 20. Тальшинский А.Э., Камышанская И.Г., Мищенко А.В. и др. Применение искусственного интеллекта в обнаружении и стратификации рака предстательной железы: обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина 2023;18(2):150–66. DOI: 10.21638/spbu11.2023.204
Talyshinskii A.E., Kamyshanskaya I.G., Mischenko A.V. et al. Application of artificial intelligence in the detection and stratification of prostate cancer: literature review. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine 2023; 8(2):150–66. (In Russ.). DOI: 10.21638/spbu11.2023.204
 21. Yoo S., Gujrathi I., Haider M.A. et al. Prostate cancer detection using deep convolutional neural networks. Sci Reports 2019;9(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-019-55972-4
 22. Arif M., Schoots I.G., Castillo Tovar J. et al. Clinically significant prostate cancer detection and segmentation in low-risk patients using a convolutional neural network on multi-parametric MRI. Eur Radiol 2020;30(12):6582–92. DOI: 10.1007/s00330-020-07008-z
 23. Ozkan T.A., Eruray A.T., Cebeci O.O. et al. Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer. Scand J Urol 2016;50(6):420–4. DOI: 10.1080/21681805.2016.1206619
 24. Singh R.V., Agashe S.R., Gosavi A.V. et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma among general pathologists. Indian J Cancer 2011;48(4):488–95. DOI: 10.4103/0019-509X.92277

Вклад авторов

А.Э. Тальшинский: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, работа с таблицами, анализ данных;

А.В. Говоров: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных;

И.Г. Камышанская: обзор публикаций по теме статьи, работа с таблицами;

Н.А. Рубцова: написание текста статьи, работа с таблицами, анализ данных;

О.В. Крючкова, Е.В. Заря, Д.Ю. Пушкар: написание текста статьи, анализ данных.

Authors' contributions

A.E. Talyshinskii: article writing, reviewing of publications of the article's theme, working with tables, data analysis;

A.V. Govorov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, data analysis;

I.G. Kamyshanskaya: reviewing of publications of the article's theme, working with tables;

N.A. Rubtsova: article writing, working with tables, data analysis;

O.V. Kryuchkova, E.V. Zarya, D.Yu. Pushkar: article writing, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Тальшинский / A.E. Talyshinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>

А.В. Говоров / A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>

И.Г. Камышанская / I.G. Kamyshanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8351-9216>

Н.А. Рубцова / N.A. Rubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>

О.В. Крючкова / O.V. Kryuchkova: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>

Е.В. Заря / E.V. Zarya: <https://orcid.org/0009-0001-4444-8881>

Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках реализации проекта НИОКР «Разработка интеллектуальной поддержки принятия врачебных решений для ранней диагностики рака простаты АПК АрхиМед Aivory AI prostate» № 99 ГРЦЭИИС12-D7/82620 от 23.12.2022.

Funding. The study was performed within the framework of “Development of intellectual support hardware and software complex ArchiMed Aivory AI prostate for medical decision making for early diagnosis of prostate cancer” research and development project No. 99 ГРЦЭИИС12-D7/82620 dated 23.12.2022.

Статья поступила: 13.05.2024. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.

Article submitted: 13.05.2024. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025

Биобанкирование ткани рака предстательной железы

И.В. Асфандиярова, А.О. Власова, Ю.Б. Великомолова, В.С. Щекин, М.Ф. Урманцев, В.Н. Павлов

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

Контакты: Ангелина Олеговна Власова angvlon@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин. Получение высококачественных и диагностически точных образцов тканей имеет первостепенное значение для успеха исследований в области изучения рака предстательной железы. Забор нефиксированной ткани из образцов, полученных при радикальной простатэктомии, для исследовательских целей представляет собой сложную задачу. Карцинома предстательной железы часто не может быть выявлена при «грубом» осмотре, а эта опухоль, как известно, является многоочаговой и неоднородной, что представляет интерес для междисциплинарных исследований.

Цель исследования – разработать протокол, который увеличит точность и количество биобанкированной первичной ткани рака предстательной железы.

Материалы и методы. Удаленную нефиксированную предстательную железу рассекали лезвием на 2 половины по уретре, макроскопически определяли опухолевый очаг, делали 2 среза: 1-й разделяли на фрагменты и переносили в криопробирки и транспортные среды для хранения в биобанке, 2-й заливали гелем, проводили криотомию и гистологическую верификацию опухоли.

Результаты. Опухоль была обнаружена на замороженных срезах в 78,95 % (30/38) случаев. Среднее время от изъятия органа из брюшной полости до макроскопической оценки составило 8–10 мин, а общее время гистологической верификации – 30 мин. Проведенный контроль качества биобанкированного материала подтверждает, что разработанный протокол гарантирует репрезентативность опухолей и нормальных тканей для дальнейших исследований.

Заключение. В данной статье изложен метод биобанкирования свежей ткани предстательной железы, удаленной при радикальной простатэктомии. Преимущество метода состоит в использовании образцов ткани как для диагностики, так и для последующего изучения на клеточном и молекулярном уровнях.

Ключевые слова: биобанкирование, радикальная простатэктомия, рак предстательной железы, свежемороженая ткань

Для цитирования: Асфандиярова И.В., Власова А.О., Великомолова Ю.Б. и др. Биобанкирование ткани рака предстательной железы. Онкоурология 2025;21(2):82–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-82-88>

Biobanking prostate tissue

I.V. Asfandiayarova, A.O. Vlasova, Yu.B. Velikomolova, V.S. Shchekin, M.F. Urmantsev, V.N. Pavlov

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

Contacts: Angelina Olegovna Vlasova angvlon@mail.ru

Background. Prostate cancer is the most common malignant disease in men. Obtaining high quality and diagnostically accurate tissue samples is paramount to the success of prostate cancer research. Collecting unfixed tissues from radical prostatectomy specimens for research purposes is challenging. Prostate cancer often cannot be detected on gross examination, and this tumor is known to be multifocal and heterogeneous making it of interest for interdisciplinary research.

Aim. To develop a protocol that will improve the accuracy and quantity of biobanked primary prostate cancer tissue.

Materials and methods. The removed unfixed prostate gland was dissected with a blade into two halves along the ureter, the tumor lesion was identified macroscopically, two sections were made: the first was separated into fragments and transferred into cryotubes and transport media for biobanking storage; the second was filled with gel, and frozen sectioning and histological verification of the tumor were performed.

Results. Tumor was detected in frozen sections in 78.95 % (30/38) of cases. The mean time from organ removal from the abdominal cavity to macroscopic evaluation was 8–10 minutes, and the total time for histological verification was 30 minutes. The quality control performed on the biobanked material confirms that the developed protocol guarantees that both tumors and normal tissues are represented for further studies.

Conclusion. This paper outlines a method for biobanking fresh prostate tissue removed during radical prostatectomy. The advantage of the method is the use of tissue samples both for diagnosis and for further study at the cellular and molecular levels.

Keywords: biobanking, radical prostatectomy, prostate cancer, frozen tissue

For citation: Asfandiyarova I.V., Vlasova A.O., Velikomolova Yu.B. et al. Biobanking prostate tissue. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):82–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-82-88>

Введение

Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин [1]. В 2022 г. в мире было зарегистрировано 1,4 млн новых случаев этой патологии и 397 тыс. смертей от нее [2], а к 2040 г. прогнозируется увеличение числа случаев до 2,9 млн в год, при этом наибольший рост заболеваемости ожидается в странах с низким и средним уровнями дохода [3]. В 2023 г. рак предстательной железы вышел на 1-е место среди онкологических заболеваний у мужчин в России. Было выявлено более 58 тыс. случаев заболевания, что составляет 19,1 % от всех диагностированных злокачественных новообразований среди мужской популяции. Республика Башкортостан занимает 2-е место в Приволжском федеральном округе по числу заболеваемости (1452 человека в год) [4].

Современные исследования в области изучения рака предстательной железы направлены на своевременное выявление и терапию агрессивных форм, одновременно с этим исключая избыточное лечение пациентов с медленно прогрессирующей опухолью [5]. Достижение этих целей требует междисциплинарного подхода, включая новые вычислительные методы и алгоритмы глубокого обучения для анализа многомерных данных.

С развитием передовых исследовательских технологий увеличивается потребность в образцах нативных тканей. Сохранение таких образцов, взятых во время простатэктомии, представляет значительный интерес по сравнению с опухолями других органов, особенно из-за того, что опухоли предстательной железы часто бывают невидимыми невооруженным глазом. Для целого ряда исследований, включая работы с клеточными культурами, важно, чтобы в образцах содержалось значительное количество опухолевых клеток. В качестве контроля в настоящее время «золотым стандартом» является приготовление замороженных срезов [6]. Различия как в протоколах биобанкирования, так и в методах контроля качества могут ограничивать

сравнения между различными исследовательскими группами, а следовательно, и достоверность любых выводов, сделанных на их основе. Образцы тканей всегда берутся с учетом диагностического процесса, который имеет приоритет перед биобанкированием, и, наоборот, любой образец, хранящийся в биобанке, должен быть доступен для интеграции в диагностический процесс. Стандартные операционные процедуры сбора и хранения образцов должны быть четко определены и строго соблюдаться: образцы обычно отбирают в течение 15–20 мин после операции и немедленно замораживают с добавлением или без добавления различных сред, чтобы избежать высыхания, длительного воздействия комнатной температуры, холодной ишемии и деструкции ткани [7].

За последние 10 лет в радикальной простатэктомии произошел значительный прогресс благодаря внедрению роботизированных платформ. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) в настоящее время является основным методом лечения мужчин с локализованным раком предстательной железы [8]. Этот подход стремится уменьшить количество осложнений и ускорить восстановление пациентов, сохраняя при этом высокие показатели онкологического контроля и функциональных исходов. Переход к РАРП привел к определенным изменениям в процессе сбора тканевых образцов. После освобождения предстательной железы от всех анатомических креплений она остается в организме до завершения последующих этапов операции (включая везикоуретральный анастомоз) [9]. Одной из основных проблем является влияние тепловой ишемии на целостность образцов предстательной железы, которые впоследствии и используются для исследований. Было показано, что предстательная железа исключительно чувствительна к интраоперационным манипуляциям, демонстрируя изменения в экспрессии генов задолго до деваскуляризации железы [10, 11], поэтому для уменьшения деградации нуклеиновых кислот можно использовать холодную фиксацию [12]. Также было высказано

предположение, что дифференцировка образца опухолевой ткани и его расположение могут влиять на качество полученного материала для дальнейшего анализа [13].

Общей проблемой биобанков является разработка схемы защиты данных, которая минимизирует риск повторной идентификации донора и способствует грамотному использованию биоматериала и данных в исследованиях, направленных на изучение различных заболеваний [14]. С одной стороны, должна быть максимальная защита персональных данных, с другой – должна сохраняться возможность повторной идентификации пациента.

Цель исследования – разработка протокола, который улучшит количество и качество биобанкированной первичной ткани рака предстательной железы.

Материалы и методы

Аналитические данные могут меняться в зависимости от различных факторов (времени сбора, хранения и транспортировки). Для того чтобы повысить достоверность аналитических результатов при биобанкировании, необходима жесткая стандартизация преаналитического этапа.

Преаналитический этап включает 3 фазы [15]:

1. Этап, предшествующий сбору биологического материала. Здесь большое значение имеют факторы, связанные с субъектом (генотип, образ жизни, питание, прием лекарств, сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства и др.), условия взятия образцов. Большинство этих переменных невоз-

можно стандартизировать, поскольку они связаны с конкретным субъектом и методами лечения.

2. Этап сбора биологического материала: на состояние образцов влияют условия приготовления, температура и длительность транспортировки до биобанка.
3. Этап после сбора включает регистрацию и правильную маркировку образцов в базе данных биобанка. На данном этапе необходимо отслеживать условия хранения и сроки, проводить контроль хранящихся образцов.

Протокол биобанкирования ткани рака предстательной железы представлен на рис. 1.

1-й этап. Пациент

Все пациенты при поступлении были проинформированы в доступной форме о целях, методах исследования и подписали информированное согласие на биобанкирование образцов крови и тканей, разработанное с учетом современных этических норм [16, 17]. Все исследования проводили в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Образцы, полученные от пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита В или С, не биобанкировались.

Согласно практическим рекомендациям по лечению рака предстательной железы RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) [18], пациенты направляются на радикальную простатэктомию по алгоритму выбора лечения рака предстательной железы:

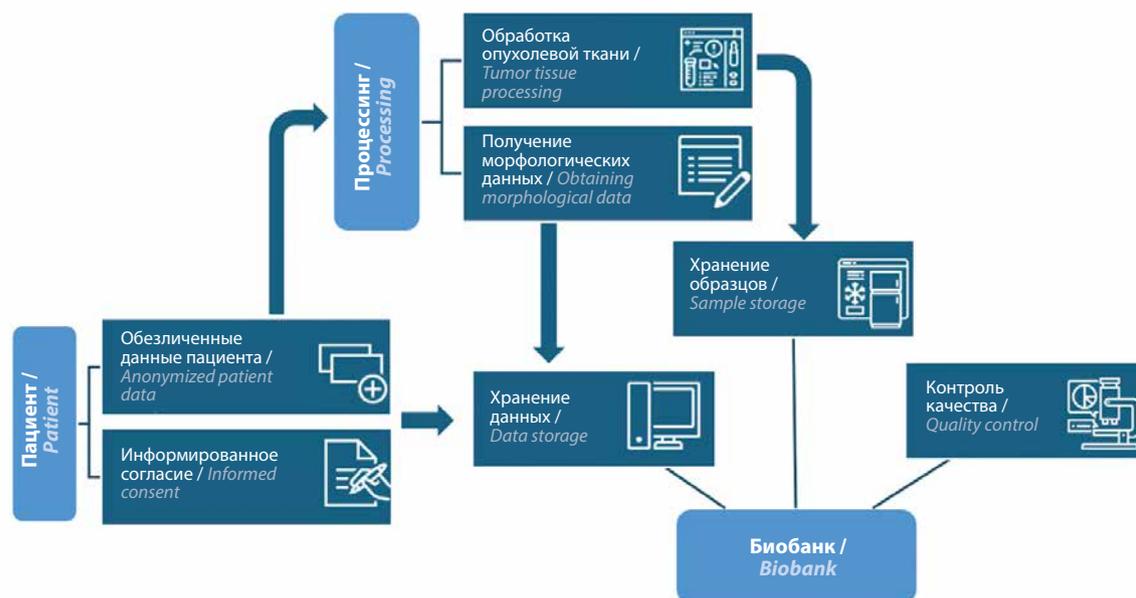


Рис. 1. Протокол биобанкирования первичной ткани рака предстательной железы
Fig. 1. Protocol of biobanking primary prostate cancer tissue

группа промежуточного и высокого риска с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет. После иссечения предстательной железы оперирующий хирург помещает орган в специальный мешок EndoBag™ (Medtronic Inc, США), используемый в лапароскопической хирургии для безопасного извлечения образцов и уменьшения контаминации.

2-й этап. Процессинг

Удаленную нефиксированную предстательную железу переносят в лабораторию интраоперационной морфологии. К образцам прикрепляют направительный документ, в котором указаны фамилия, имя и отчество пациента, его возраст, диагноз, дата операции. Предстательную железу просушивают, взвешивают, после чего лезвием осуществляют продольное рассечение по уретре пополам так, что орган разделяется на левую и правую доли. Доли предстательной железы окрашивают в разные цвета гистологической тушью, после чего тщательно просушивают, что необходимо для последующего определения статуса хирургического края. После маркировки делают 3 поперечных разреза каждой из долей (у основания, средней части и верхушки органа), не рассекая долю органа полностью. Причем часть органа укладывают разрезом вниз во избежание затекания гистологической туши.

При макроскопической оценке ткань осматривают на предмет инфильтративного роста, изменения текстуры, цвета, сравнивая с данными магнитно-резонансной томографии.

При идентификации опухолевого участка делают срезы данной области толщиной 2–3 мм: 1-й помещают в транспортные среды (криопробирки, DMEM/F12, DMEM, ST-100 стабилизатор для РНК) для дальнейшего трансфера в биобанк, 2-й используют для гистологической верификации.

При отсутствии патологической картины в органе забор материала делают с измененных участков согласно данным магнитно-резонансной томографии.

Для криотомии кусочки укладывают в одноразовые пластиковые формы (Styomold, Sakura Finetek, США) и покрывают средой Optimal Cutting Temperature (OCT) (Sakura Finetek, США) перед замораживанием в криостате Cryo3Flex (Sakura Finetek, США) при -30 °C. Далее изготавливают срезы толщиной 4–5 мкм, переносят на предметное стекло и окрашивают гематоксилином и эозином по стандартному протоколу (Бивитрум, Россия). После этого проводят оценку стеклопрепаратов на микроскопе Primostar 3 (Zeiss, Германия) для верификации опухоли (>70 % опухолевой ткани в срезе). При отсутствии макроскопической картины опухолевого роста, но при выявленной при микроскопии делают повторные срезы с идентифицированных участков и помещают в транспортные среды. Рассеченные доли предстательной железы и ткани с замо-

роженных блоков заливают 10 % нейтральным забуференным формалином (Бивитрум, Россия) для изготовления FFPE-блоков.

Таким образом, среднее время от изъятия органа из брюшной полости до макроскопической оценки составляет 8–10 мин, а общее время гистологической верификации – 30 мин.

3-й этап. Биобанк

Некоторые исследователи указывают на то, что при длительном хранении образца определенное влияние оказывает выбор контейнера для хранения, так как неподходящий тип полипропиленовой трубки может снизить выход белка при последующей экстракции [19]. Поэтому образцы опухолевой ткани, помещаемые на длительное хранение в биобанк, размещают в специальных криопробирках (объем 0,5 мл, с 2D штрих-кодом, с внешней резьбой). Для улучшения сохранности образцов и увеличения времени эксплуатации оборудования в помещении биобанка должен соблюдаться определенный температурно-влажностный режим, поэтому в хранилище поддерживаются постоянная температура $+17$ °C и оптимальная влажность (40–50 %). Коллекция образцов хранится в низкотемпературных морозильниках Stirling SU780XLE (США) при температуре -80 °C с системой резервного охлаждения на случай отключения электроэнергии. Образцы, хранящиеся в холодильниках, деперсонализированы, для этого применяется система штрих-кодирования совместно с использованием программы FreezerPro.

Результаты

В период с ноября 2024 г. по январь 2025 г. было выполнено 38 РАРП. На 1-м этапе каждому пациенту присвоен уникальный номер, позволяющий деперсонализировать личные данные. На 2-м этапе на макроскопическом уровне опухолевая ткань была верифицирована в 78,95 % случаев (30 образцов) и подтверждена гистологически.

В среднем с одного образца получалось 4–5 фрагментов опухолевой и нормальной тканей. Контроль качества выделенных из кусочков нуклеиновых кислот осуществляли с помощью спектрофотометра Nabi-UV/Vis (MicroDigital, Южная Корея) для оценки концентрации и чистоты РНК (концентрация варьировалась в диапазоне 152–441 нг/мкл). Количество и качество живых клеток после диссоциации были проверены на анализаторе Biorad TC20 (Biorad, США) (процент живых клеток составил около 70 %). Помимо этого, полученные фрагменты опухолевой ткани высаживали на культуральный флакон T25 (Wuxi NEST Biotechnology Co., Китай) и выращивали в органоспецифической питательной среде с регулируемым составом. Впоследствии монослойные

клеточные культуры были использованы для получения органоидов-сфероидов, и их гистологическая принадлежность подтверждалась иммуногистохимическим окрашиванием (PanCK, PSA, AMACR) и ШИК-реакцией. Часть оставшихся фрагментов помещали в криохранилище при -80°C и часть забирали на изготовление FFPE-блоков.

Разработанный протокол позволяет в течение 8–10 мин поместить образец опухолевой ткани в транспортную среду в достаточном количестве, а также получить иммунологический и молекулярно-генетический профиль карциномы для дальнейших исследований. При разработке стандартного протокола мы руководствовались рекомендациями ISBER (Международного общества биологических и экологических хранилищ), стандартами ISO (International Organization for Standardization) и ГОСТ Р ИСО, а также учитывали опыт стандартизации и усовершенствования общих преаналитических инструментов и процедур для диагностики *in vitro* проекта SPIDIA (Standardization and Improvement of Generic Pre-analytical Tools and Procedures for In Vitro Diagnostics) [20–24].

Обсуждение

Биобанкинг – важнейший инструмент для решения множества вопросов в научных исследованиях. Изучение факторов риска развития рака предстательной железы и поиск новых мишеней для таргетной терапии отнесены к числу наиболее актуальных задач научной повестки [25].

Создание современных биобанков предполагает одновременное решение 3 фундаментальных задач. Во-первых, это организация сбора образцов, во-вторых – сохранение образцов в течение длительного времени, в-третьих – подробное описание происхождения образцов.

Протокол сбора свежей ткани предстательной железы, описанный в данной статье, позволяет сделать опухоль и нормальную ткань из образца доступными для изучения, не ставя под угрозу точность диагностики. При проведении междисциплинарных исследований необходимо соблюсти баланс между получением образца хорошего качества и сохранением гистологической целостности ткани. Большинство методов молекулярных исследований образцов тканей, в которых содержатся ДНК, РНК и/или белок, требует их быстрого и надежного хранения, а для работы с органоидами необходима сохранность клеточной гетерогенности для анализа как опухоли, так и ее микроокружения [13, 26].

Заключение

Биобанкирование рака предстательной железы играет решающую роль в развитии персонализированной медицины и таргетной терапии. Метод биобанкирования опухолевой и нормальной тканей, предложенный в статье, позволит учесть аспекты как макро- и микродиагностики тканей, так и правильного хранения образцов в биобанке, что является важным шагом для последующих исследований в областях молекулярной генетики, иммунологии и клеточных технологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raychaudhuri R., Lin D.W., Montgomery R.B. Prostate cancer: a review. *JAMA* 2025;333(16):1433–46. DOI: 10.1001/jama.2025.0228
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. James N.D., Tannock I., N'Dow J. et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet* 2024;403(10437):1683–722. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2
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 neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
5. Hall R., Bancroft E., Pashayan N. et al. Genetics of prostate cancer: a review of latest evidence. *J Med Genet* 2024;61(10):915–26. DOI: 10.1136/jmg-2024-109845
6. Titze U., Sommerkamp J., Stege C. et al. *Ex vivo* fluorescence confocal microscopy (FCM) ensures representative tissue in prostate cancer biobanking: a feasibility study. *Int J Mol Sci* 2022;23(20):12103. DOI: 10.3390/ijms232012103
7. Annaratone L., De Palma G., Bonizzi G. et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch* 2021;479(2):233–46. DOI: 10.1007/s00428-021-03151-0
8. Castellani D., Perpepaj L., Fuligni D. et al. Advancements in artificial intelligence for robotic-assisted radical prostatectomy in men suffering from prostate cancer: results from a scoping review. *Chin Clin Oncol* 2024;13(4):54. DOI: 10.21037/cco-24-52
9. Ricciardelli C., Bianco-Miotto T., Jindal S. et al. Comparative biomarker expression and RNA integrity in biospecimens derived from radical retropubic and robot-assisted laparoscopic prostatectomies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1755–65. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0059
10. Schlomm T., Näkel E., Lübke A. et al. Marked gene transcript level alterations occur early during radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(2):333–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.075
11. Dev H., Rickman D., Sooriakumaran P. et al. Biobanking after robotic-assisted radical prostatectomy: a quality assessment of providing prostate tissue for RNA studies. *J Transl Med* 2011;9:121. DOI: 10.1186/1479-5876-9-121
12. Berrino E., Annaratone L., Miglio U. et al. Cold formalin fixation guarantees DNA integrity in formalin fixed paraffin embedded tissues: premises for a better quality of diagnostic and experimental pathology with a specific impact on breast cancer. *Front Oncol* 2020;10:173. DOI: 10.3389/fonc.2020.00173

13. Bertilsson H., Angelsen A., Viset T. et al. RNA quality in fresh frozen prostate tissue from patients operated with radical prostatectomy. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(1):45–53. DOI: 10.3109/00365510903540815
14. Müller A., Hovanec J., Josephs B. et al. A two-level biobank data protection concept for project-driven human sample collections. *Biopreserv Biobank* 2019;17(4):312–8. DOI: 10.1089/bio.2018.0112
15. Malsagova K., Kopylov A., Stepanov A. et al. Biobanks – a platform for scientific and biomedical research. *Diagnostics* 2020;10(7):485. DOI: 10.3390/diagnostics10070485
16. Bledsoe M.J. Ethical legal and social issues of biobanking: past, present, and future. *Biopreserv Biobank* 2017;15(2):142–7. DOI: 10.1089/bio.2017.0030
17. Сорокина А.Г., Орлова Я.А., Григорьева О.А. и др. Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021;20(8):3051. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3051
Sorokina A.G. Orlova Ya.A., Grigor'eva O.A. et al. Creation of a collection of different biological sample types from elderly patients to study the relationship of clinical, systemic, tissue and cellular biomarkers of accumulation of senescent cells during aging. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(8):3051. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3051
18. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2021;10(3s2-1):556–72. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations on drug treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors* 2021;10(3s2-1): 556–72. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33
19. Kofanova O.A. Mommaerts K., Betsou F. Tube polypropylene: a neglected critical parameter for protein adsorption during biospecimen storage. *Biopreserv Biobank* 2015;13(4):296–8. DOI: 10.1089/bio.2014.0082
20. ISBER best practices: recommendations for repositories. 5th ed., 2023. Available at: <https://www.ihmt.unl.pt/wp-content/uploads/2024/07/ISBER-Best-Practice-2023-5th-edition.pdf>
21. ГОСТ Р ИСО 20184-1-2021 Молекулярные исследования *in vitro* – Требования к процессам преаналитического этапа исследования замороженных тканей. Часть 1: Выделенная РНК. Доступно по: <https://gostassistant.ru/doc/fbf06485-b3f1-44fc-8142-6d546e2af0c0>
GOST R ISO 20184-1-2021 *In vitro* molecular testing – Requirements for preanalytical processes in frozen tissue testing. Part 1: Isolated RNA. Available at: <https://gostassistant.ru/doc/fbf06485-b3f1-44fc-8142-6d546e2af0c0>
22. ГОСТ Р ИСО 20184-2-2021 Молекулярные исследования *in vitro* – Требования к процессам преаналитического этапа исследования замороженных тканей. Часть 2: Выделенные белки. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200181042>
GOST R ISO 20184-2-2021 *In vitro* molecular testing – Requirements for preanalytical processes in frozen tissues. Part 2: Isolated proteins. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200181042>
23. SPIDIA (Standardization and Improvement of Generic Pre-analytical Tools and Procedures for *In Vitro* Diagnostics) Available at: <https://www.spidia.eu/projects/standard-documents>
24. ГОСТ Р ИСО 20387-2021 Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200181384>
GOST R ISO 20387-2021 Biotechnology. Biobanking. General requirements. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200181384>
25. Cai P.Y., Asad M., Augello M.A. et al. A multidisciplinary approach to optimize primary prostate cancer biobanking. *Urol Oncol* 2022;40(6):271.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.03.015
26. Хабаров О.Р., Сеферов Б.Д., Алиев К.А. и др. Биобанкирование образцов опухолевых тканей для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии. *Исследования и практика в медицине* 2024;11(1):29–39. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-1-3
Khabarov O.R., Seferov B.D., Aliev K.A. et al. Tumor tissue samples collection for scientific research in morphology and molecular oncology. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2024;11(1):29–39. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-1-3

Вклад авторов

И.В. Асфандиярова: обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, анализ данных, написание текста статьи;
А.О. Власова: проведение исследования, написание текста статьи;
Ю.Б. Великомолова, В.С. Шекин, М.Ф. Урманцев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи;
В.Н. Павлов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

I.V. Asfandiyarova: reviewing of publications of the article's theme, conducting research, data analysis, article writing;
A.O. Vlasova: conducting research, article writing;
Yu.B. Velikomolova, V.S. Shchekin, M.F. Urmantsev: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
V.N. Pavlov: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Асфандиярова / I.V. Asfandiyarova: <https://orcid.org/0000-0003-2760-7454>
А.О. Власова / A.O. Vlasova: <https://orcid.org/0009-0002-1818-5077>
Ю.Б. Великомолова / Yu.B. Velikomolova: <https://orcid.org/0009-0002-9786-9126>
В.С. Шекин / V.S. Shchekin: <https://orcid.org/0000-0003-2202-7071>
М.Ф. Урманцев / M.F. Urmantsev: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>
В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке программы «Приоритет 2030».

Funding. The study was performed with financial support from the “Priority 2030” program.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Роль даролутамида в интенсификации лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы: кому нужна тройная комбинация?

М.И. Волкова^{1,2}, К.А. Турупаев³

¹Онкологический центр №1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Статья представляет собой обзор результатов регистрационного исследования даролутамида в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ) и доцетакселом ARASENS. Это единственный триплет, зарегистрированный в России для терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал значимые преимущества в показателях общей выживаемости и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с гормонохимиотерапией в рандомизированном исследовании III фазы ARASENS, а также выигрыш в беспрогрессивной выживаемости по сравнению с дуплетами АДТ и ингибиторов андрогенного сигнала в метаанализах рандомизированных исследований III фаз. Наибольшую клиническую пользу от назначения даролутамида с АДТ и доцетакселом получают пациенты с *de novo* метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, имеющие большую метастатическую нагрузку. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с двойной комбинацией АДТ и доцетаксела.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, ARASENS, даролутамид, доцетаксел, андрогендепривационная терапия

Для цитирования: Волкова М.И., Турупаев К.А. Роль даролутамида в интенсификации лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы: кому нужна тройная комбинация? Онкоурология 2025;21(2):89–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-89-103>

Role of darolutamide in intensification of treatment of patients with hormone-sensitive prostate cancer: who needs the triplet combination?

M.I. Volkova^{1,2}, K.A. Turupaev³

¹Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

The article presents a review of the results of the ARASENS registration study of darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel. This is the only triplet registered in Russia for treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Darolutamide-based triplet showed significant benefits in overall survival and progression-free survival compared to hormone and chemotherapy combination in randomized phase III

trial ARASENS, as well as better progression-free survival compared to ADT and androgen signal inhibitor duplets in meta-analyses of phase III randomized trials. Patients with *de novo* metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high metastatic load receive the highest clinical benefit from darolutamide in combination with ADT and docetaxel. Darolutamide-based triplet demonstrated good safety profile comparable to duplet combination of ADT and docetaxel.

Keywords: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, ARASENS, darolutamide, docetaxel, androgen-deprivation therapy

For citation: Volkova M.I., Turupaev K.A. Role of darolutamide in intensification of treatment of patients with hormone-sensitive prostate cancer: who needs the triplet combination? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):89–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-89-103>

Постоянная длительная андрогендепривационная терапия (АДТ) в течение долгих лет оставалась единственным подходом к лечению метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ), обеспечивая увеличение времени до развития кастрационной резистентности приблизительно до 12 мес, а общей продолжительности жизни – до ~3 лет [1–10]. Появление результатов ряда исследований, доказавших, что комбинированная терапия снижает риск смерти на 24–37 % по сравнению с моно-АДТ, в корне изменило подходы к лечению больных этой категории. Текущие рекомендации предусматривают необходимость назначения комбинированной терапии, включающей АДТ в сочетании с доцетакселом и/или ингибитором андрогенного сигнала (ИАС), всем пациентам с мГЧРПЖ, не имеющим противопоказаний к препаратам комбинации [11–13]. В 2 из 3 завершённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы доцетаксел в сочетании с АДТ по сравнению с моно-АДТ обеспечивал значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) больных мГЧРПЖ [2, 14, 15]. Последующие РКИ III фазы продемонстрировали преимущества АДТ в сочетании с ИАС, включая абиратерона ацетат [5, 6] и антиандрогены 2-го поколения (АА2) (апалутамид и энзалутамид) [7, 8], по сравнению с АДТ и плацебо в отношении ОВ и выживаемости без радиологического прогрессирования при мГЧРПЖ.

В РКИ III фазы, изучавших эффективность тройных комбинаций, основанных на АДТ с доцетакселом и ИАС при мГЧРПЖ, результаты оказались противоречивыми. В исследовании PEACE-1, сравнивавшем комбинацию АДТ, доцетаксела и абиратерона ацетата с комбинацией АДТ и доцетаксела только у пациентов с впервые выявленным мГЧРПЖ, триплет обеспечивал значимое увеличение ОВ [9]. В открытом не регистрационном исследовании ENZAMET, включившем пациентов с мГЧРПЖ, стартовавших терапию доцетакселом до рандомизации в группы АДТ с энзалутамидом или АДТ с антиандрогеном 1-го поколения (АА1), подгрупповой анализ не выявил значимых преимуществ триплета с АА2 по сравнению с АДТ, доцетакселом и АА1 [1].

Последним РКИ III фазы, направленным на изучение эффективности тройной комбинации при мГЧРПЖ, является позитивное исследование ARASENS, сравнивавшее АА2 даролутамид + доцетаксел с плацебо у пациентов, получающих только АДТ с доцетакселом [16, 17].

Даролутамид – АА2, молекула которого имеет структурные отличия от других нестероидных антиандрогенов. Особенности молекулярного строения даролутамида обуславливают его низкую способность к пенетрации гематоэнцефалического барьера и ограниченный потенциал для клинически значимых межлекарственных взаимодействий [18–21]. Даролутамид изучался в 3 позитивных РКИ III фазы: ARAMIS (исследование даролутамида с АДТ при неметастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРПЖ) группы высокого риска), ARANOTE (исследование даролутамида при мГЧРПЖ в составе двойной комбинации с АДТ; схема терапии, изучаемая в РКИ ARANOTE, не зарегистрирована в России) и ARASENS (исследование даролутамида при мГЧРПЖ в составе тройной комбинации с АДТ и доцетакселом). Во всех исследованиях был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности даролутамида, характеризующийся низкой частотой нежелательных явлений (НЯ), специфичных для АА2, и редкой отменой терапии из-за побочных реакций [10, 16, 17, 22].

Исследование ARASENS, сфокусированное на проблеме интенсификации терапии у пациентов с мГЧРПЖ, представляет особый интерес. ARASENS – международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Ключевым критерием включения являлся верифицированный мГЧРПЖ у взрослого мужчины со статусом работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 или 1, являющегося кандидатом для лечения АДТ с доцетакселом. В критерии исключения входили метастазы только в регионарных лимфатических узлах, предшествующая АДТ более чем за 12 нед до рандомизации, ИАС, химиотерапия или иммунотерапия мГЧРПЖ в анамнезе, а также лучевая терапия в течение 2 нед до рандомизации. Всех больных стратифицировали

по категории М (M1a, M1b или M1c), а также сывороточному уровню щелочной фосфатазы (нормальный или выше нормального) и рандомизировали в соотношении 1:1 на терапию даролутамидом (600 мг/сут) или плацебо. Всем пациентам проводилась АДТ (агонистом или антагонистом лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона или путем хирургической кастрации в течение 12 нед до рандомизации) в комбинации с химиотерапией доцетакселом (75 мг/м² в 1-й день цикла, каждый 21 день, 6 циклов) в сочетании с преднизолоном или без него (по решению врача). Пациенты получали даролутамид или плацебо до симптомного прогрессирования заболевания, смены противоопухолевой терапии, непереносимых осложнений, решения пациента или врача, смерти или несоблюдения режима лечения [16].

Первичной конечной точкой исследования ARASENS являлась ОВ, вторичные точки включали время до развития КРПЖ, прогрессирования боли, выживаемость без симптомных скелетных событий, время до первого симптомного скелетного события, время до начала последующей системной противоопухолевой терапии, время до усиления выраженности физических симптомов, связанных с заболеванием, время до начала лечения опиоидами в течение 7 или более последовательных дней, а также безопасность.

В исследование были включены 1306 пациентов: 651 – в группу даролутамида, 655 – в группу плацебо. Медиана возраста популяции исследования составила 67 лет, большинство пациентов (71,1 %) имели статус по шкале ECOG 0, доминировали больные с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 (78,2 %) и метастазами *de novo* (86,1 %). Костные метастазы были выявлены в 79,5 % наблюдений, висцеральные очаги диагностированы в 17,5 % случаев. Лечебные группы были хорошо сбалансированы по демографическим признакам и исходным характеристикам (табл. 1).

На момент окончания сбора данных в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо медиана продолжительности лечения была больше (41,0 мес против 16,7 мес соответственно) и была выше доля пациентов, продолжавших получать исследуемую терапию (45,9 % против 19,1 % соответственно). Все 6 запланированных циклов доцетаксела были завершены у 87,6 % больных группы даролутамида и у 85,5 % пациентов группы плацебо. Медиана последующего наблюдения в группах составила 43,7 и 42,4 мес соответственно.

В РКИ ARASENS была достигнута первичная конечная точка: даролутамид значительно снижал риск смерти на 32,5 % по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,80; $p < 0,001$) (рис. 1, а). Четырехлетняя ОВ составила 62,7 % (95 % ДИ 58,7–66,7) в группе даролутамида и 50,4 % (95 % ДИ 46,3–54,6) в группе плацебо (см. рис. 1, а) [16].

Преимущество даролутамида в отношении ОВ реализовалось в большинстве подгрупп пациентов (рис. 1, б). Для выделения популяции больных мГЧРПЖ, получивших наибольший выигрыш от тройной комбинации с включением даролутамида, в исследовании ARASENS был проведен подгрупповой анализ зависимости результатов лечения пациентов от объема опухолевой нагрузки и группы риска. Опухолевая нагрузка оценивалась по критериям РКИ CHAARTED, считалась большой при наличии более 3 костных метастазов с не менее чем одним очагом за пределами осевого скелета и/или при висцеральных метастазах или малой у пациентов с отсутствием данных признаков [2]. Риск оценивался по критериям РКИ LATITUDE, считался высоким при наличии не менее 2 из 3 неблагоприятных признаков (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , не менее 3 метастазов в костях скелета, наличие висцеральных метастазов) и низким у больных

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в рандомизированное исследование ARASENS

Table 1. Characteristics of the patients included in the ARASENS trial

Характеристика Characteristic	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 651) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 651)	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 654)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 654)*
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	67 (41–89)	67 (42–86)
Возрастная группа, n (%): Age group, n (%):		
<65 лет <65 years	243 (37,3)	234 (35,8)
65–74 лет 65–74 years	303 (46,5)	306 (46,8)
75–84 лет 75–84 years	102 (15,7)	110 (16,8)
≥ 85 лет ≥ 85 years	3 (0,5)	4 (0,6)

Окончание табл. 1
 End of table 1

Характеристика Characteristic	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 651) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 651)	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 654)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 654)*
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance-status score, n (%):		
0	466 (71,6)	462 (70,6)
1	185 (28,4)	190 (29,1)
Раса, n (%): Race, n (%):		
европеоидная white	345 (53,0)	333 (50,9)
монголоидная asian	230 (35,3)	245 (37,5)
негроидная black	26 (4,0)	28 (4,3)
другое other	7 (1,1)	2 (0,3)
нет данных no reported	43 (6,6)	46 (7,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):		
<8	122 (18,7)	118 (18,0)
≥8	505 (77,6)	516 (78,9)
нет данных data missing	24 (3,7)	20 (3,1)
Метастазы на момент диагноза, n (%): Metastasis stage at initial diagnosis, n (%):		
M1	558 (85,7)	566 (86,5)
M0	86 (13,2)	82 (12,5)
Mx	7 (1,1)	6 (0,9)
Метастазы на момент скрининга, n (%): Metastasis stage at screening, n (%):		
M1a (только метастазы в нерегионарных лимфатических узлах) M1a (nonregional lymph-node metastases only)	23 (3,5)	16 (2,4)
M1b (метастазы в костях с/без поражения нерегионарных лимфатических узлов) M1b (bone metastases with or without lymph-node metastases)	517 (79,4)	520 (79,5)
M1c (висцеральные метастазы с/без поражения костей и/или нерегионарных лимфатических узлов) M1c (visceral metastases with or without lymph-node or bone metastases)	111 (17,1)	118 (18,0)
Медиана уровня простатического специфического антигена (min–max), нг/мл Median serum prostate-specific antigen level (min–max), ng/mL	30,3 (0,0–9219,0)	24,2 (0–11947,0)
Медиана сывороточной ЩФ (min–max), Ед/л Median serum ALP level (min–max), IU/L	148 (40–4885)	140 (36–7680)
ЩФ <ВГН ALP <ULN	290 (44,5)	291 (44,5)
ЩФ ≥ВГН ALP ≥ULN	361 (55,5)	363 (55,5)

*Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получал даролутамид, в полном анализе был включен в группу плацебо.
Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы.

*One patient who was randomly assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the placebo group in the full analysis set.
 Note. ADT – androgen-deprivation therapy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ALP – alkaline phosphatase; ULN – upper limit of normal range.

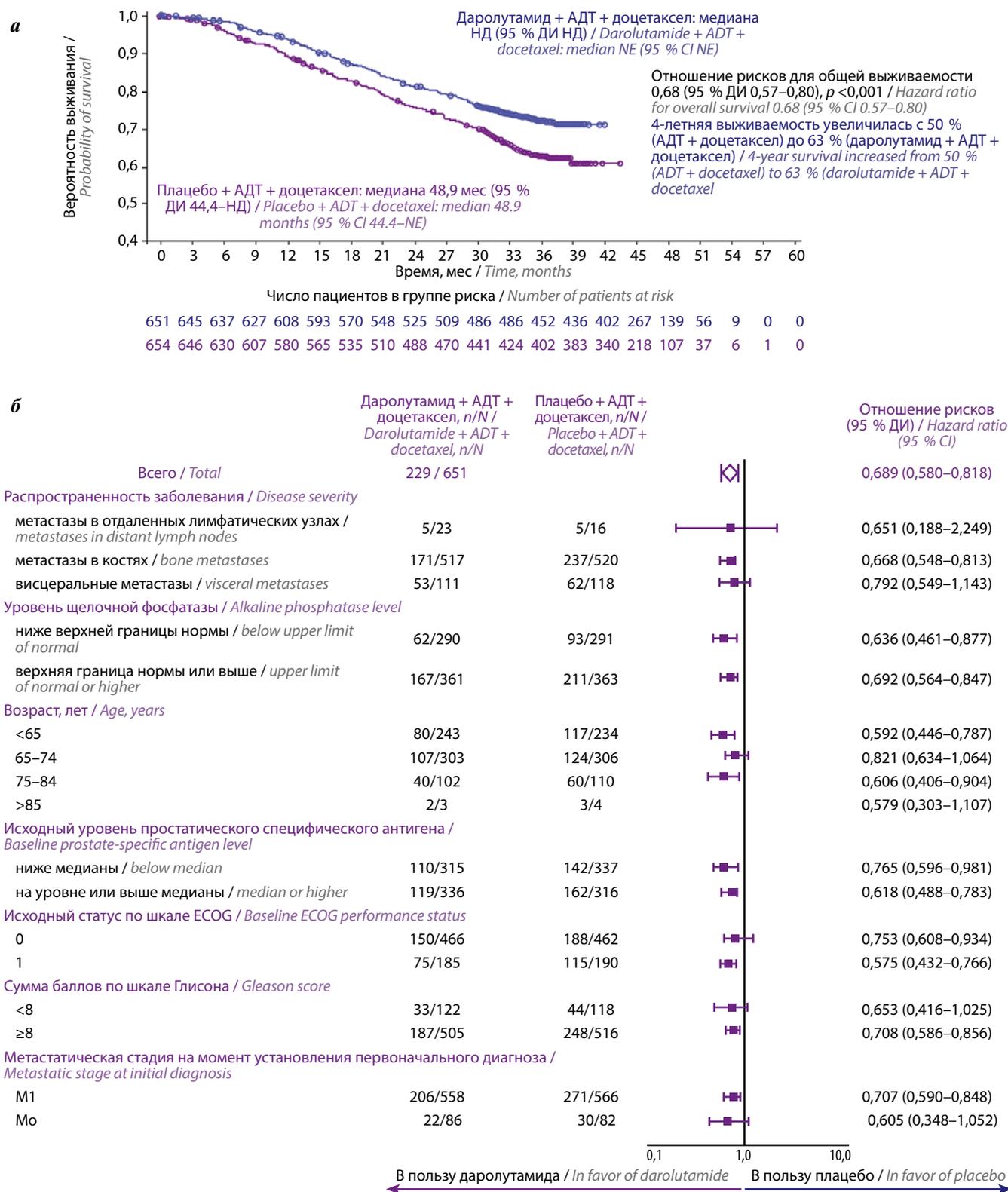


Рис. 1. Общая выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS: а – кривые Каплана–Майера; б – подгрупповой анализ (форест-плот). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа
Fig. 1. Overall survival of patients with metastatic prostate cancer depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial: а – Kaplan–Meier curves; б – subgroup analysis (forest plot). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NE – not estimable; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

с 0—1 неблагоприятным признаком [5]. Из 1305 пациентов, включенных в субанализ, 1005 (77 %) больных имели большую и 300 (23 %) — малую метастатическую нагрузку; 912 (70 %) пациентов были классифицированы в группу высокого и 393 (30 %) — низкого риска. Пациенты подгрупп большой опухолевой нагрузки и высокого риска имели большую частоту диссеминации *de novo*, однако были сходны по остальным характеристикам с подгруппами малой опухолевой нагрузки и низкого риска (табл. 2) [23, 24].

Даролутамид по сравнению с плацебо значимо увеличивал ОВ в подгруппе с большой метастатической нагрузкой (ОШ 0,69; 95 % ДИ 0,57—0,82) (рис. 2, а),

в малочисленной когорте пациентов с малым объемом метастатического поражения разница результатов в пользу тройной комбинации не достигла статистической значимости (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,41—1,13) (рис. 2, б). Преимущество ОВ в группе даролутамида сохраняло статистическую значимость независимо от группы риска (в подгруппе высокого риска ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,58—0,86; в подгруппе низкого риска ОШ 0,62, 95 % ДИ 0,42—0,90) (рис. 2, в, г) [23, 24].

Из 1305 пролеченных пациентов 315 из 651, получавших даролутамид, и 495 из 654, получавших плацебо, были включены в последующее наблюдение, и 57 и 76 % этих пациентов соответственно получили по-

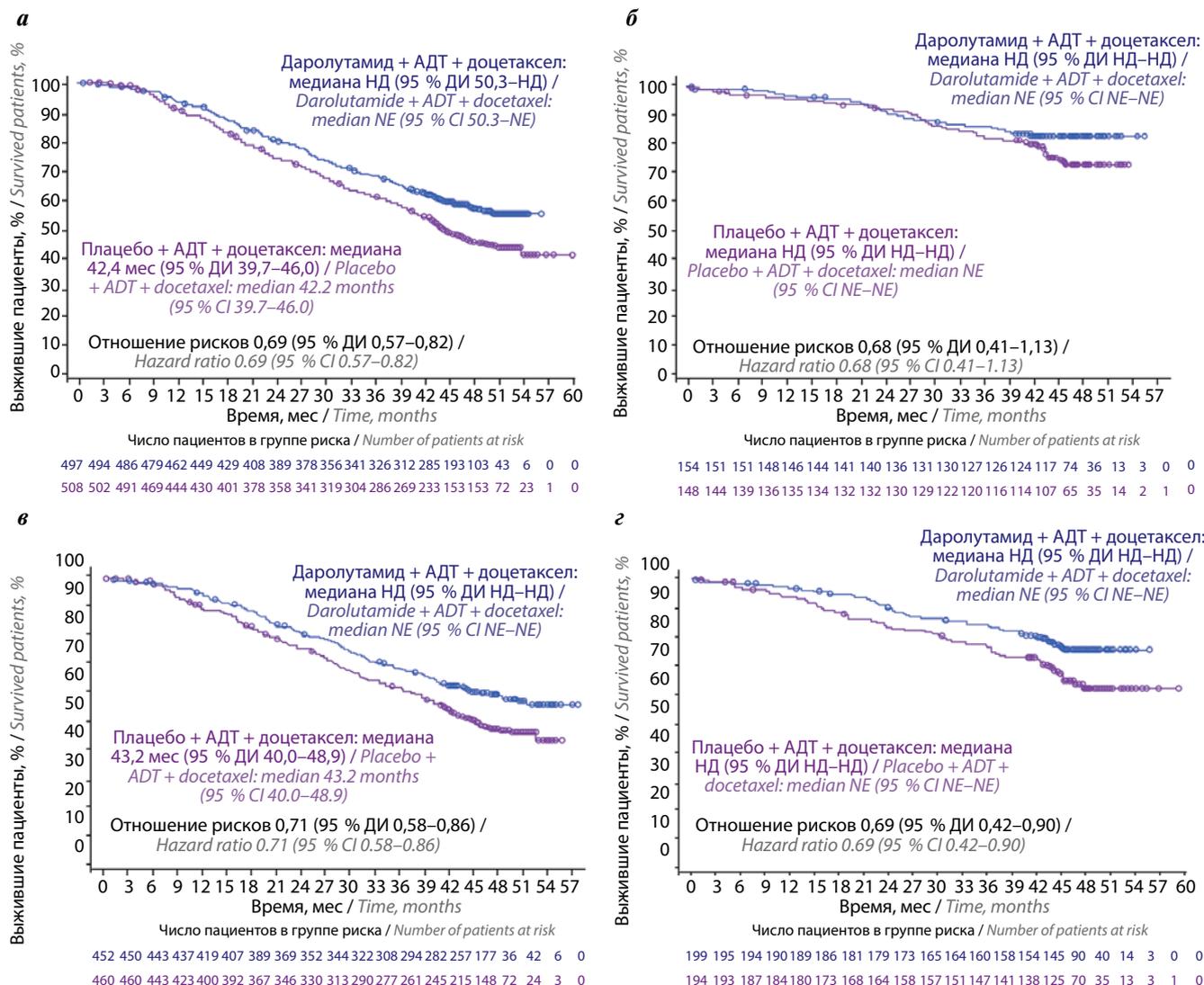


Рис. 2. Общая выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера): а — группа большой метастатической нагрузки CHAARTED; б — группа малой метастатической нагрузки CHAARTED; в — группа высокого риска LATITUDE; г — группа низкого риска LATITUDE. АДТ — андрогендепривационная терапия; ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнуто

Fig. 2. Overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves): а — CHAARTED high metastatic load group; б — CHAARTED low metastatic load group; в — LATITUDE high risk group; г — LATITUDE low risk group. ADT — androgen-deprivation therapy; CI — confidence interval; NE — not estimable

Таблица 2. Характеристики пациентов, включенных в рандомизированное исследование ARASENS, в зависимости от объема опухолевой нагрузки (CHAARTED) и группы риска (LATITUDE)

Table 2. Characteristics of the patients included in the randomized ARASENS trial depending on tumor load (CHAARTED) and risk group (LATITUDE)

Характеристика Characteristic	Объем опухолевой нагрузки (CHAARTED) Tumor load (CHAARTED)				Группа риска (LATITUDE) Risk group (LATITUDE)			
	большой ¹ high ¹		малый ² low ²		высокий ³ high ³		низкий ⁴ low ⁴	
	Даролутамид (n = 497)	Плацебо (n = 508)	Даролутамид (n = 154)	Плацебо (n = 146)	Даролутамид (n = 452)	Плацебо (n = 460)	Даролутамид (n = 199)	Плацебо (n = 194)
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	67,0 (41–89)	67,0 (44–86)	67,0 (41–84)	67,5 (42–81)	67,0 (41–86)	67,0 (44–86)	67,0 (41–89)	67,0 (42–85)
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , n (%) Gleason score ≥ 8 , n (%)	381 (76,7)	403 (79,3)	124 (80,5)	113 (77,4)	428 (94,7)	440 (95,7)	77 (38,7)	76 (39,2)
Метастазы исходно, n (%): Baseline metastases, n (%): <i>de novo</i> рецидив recurrence	432 (86,9) 58 (11,7)	445 (87,6) 59 (11,6)	126 (81,8) 28 (18,2)	121 (82,9) 23 (15,8)	416 (92,0) 33 (7,3)	419 (91,1) 39 (8,5)	142 (71,4) 53 (26,6)	147 (75,8) 43 (22,2)
Исходная локализация метастазов, n (%): Baseline location of metastases, n (%): только нерегистрарные лимфатические узлы only non-regional lymph nodes кости с/без нерегистрарных лимфатических узлов bones with/without non-regional lymph nodes висцеральные с/без поражения костей и/или нерегистрарных лимфатических узлов visceral with/without lesions in the bones and/or non-regional lymph nodes	0	0	23 (14,9)	15 (10,3)	0	0	23 (11,6)	15 (7,7)
386 (77,7)	390 (76,8)	131 (85,1)	131 (89,7)	345 (76,3)	354 (77,0)	172 (86,4)	167 (86,1)	
111 (22,3)	118 (23,2)	0	0	107 (23,7)	106 (23,0)	4 (2,0)	12 (6,2)	
Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (min–max), нг/мл Median baseline prostate-specific antigen level (min–max), ng/mL	38,7 (0–9219,0)	27,9 (0–11947,0)	11,7 (0–3771,0)	14,5 (0–3372,9)	34,0 (0–9219,0)	30,0 (0–11947,0)	19,2 (0–4173,0)	12,4 (0–3372,9)

¹Большой объем — есть висцеральные метастазы и/или ≥ 4 метастазов в костях, включая ≥ 1 костного очага за пределами осевого скелета.

²Малый объем — нет висцеральных метастазов, < 4 метастазов в костях осевого скелета.

³Высокий риск — наличие не менее 2 из 3 неблагоприятных признаков: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , не менее 3 метастазов в костях скелета, наличие висцеральных метастазов.

⁴Низкий риск — наличие 0–1 неблагоприятного признака: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , не менее 3 метастазов в костях скелета, наличие висцеральных метастазов.

¹High load — visceral metastases and/or ≥ 4 metastatic bone lesions including ≥ 1 bone lesion beyond the axial skeleton.

²Low load — no visceral metastases, < 4 metastases in the axial skeleton.

³High risk — presence of at least 2 of 3 unfavorable signs: Gleason score ≥ 8 , at least 3 metastases in the bones, visceral metastases.

⁴Low risk — 0–1 unfavorable sign: Gleason score ≥ 8 , at least 3 metastases in the bones, visceral metastases.

следующую противоопухолевую терапию с доказанным влиянием на ОВ. Самым частым режимом последующей терапии в группе даролутамида была терапия ИАС абиратерона ацетатом и кабазитакселом (35,6 и 18,1 %), а в группе плацебо – ИАС абиратерона ацетатом и энзалутамидом (46,9 и 27,5 %) (табл. 3).

Для изучения влияния последующей терапии на продолжительность жизни цензурированных пациентов был проведен апостериорный анализ чувствительности ОВ, который подтвердил результаты первичного анализа ОВ (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,81; $p < 0,0001$) [25, 26].

Также было продемонстрировано преимущество комбинации с даролутамидом по сравнению с плацебо + доцетаксел по большинству вторичных конечных точек (табл. 4), протестированных иерархически в вышеперечисленном порядке. Даролутамид значимо увеличивал время до развития КРПЖ (ОШ 0,36; 95 % ДИ 0,30–0,42; $p < 0,001$) (рис. 3), время до прогрессирования боли (ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,66–0,95; $p = 0,01$) (рис. 4), выживаемость без симптомных скелетных событий (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,52–0,72; $p < 0,001$), время до первого симптомного скелетного события (ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,54–0,94; $p = 0,02$) и время до последующей противоопухолевой терапии (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,33–0,46; $p < 0,001$) [16].

Даролутамид обеспечивал преимущество результатов по сравнению с плацебо в отношении клинически значимых вторичных конечных точек (время до прогрессирования боли, первого симптомного скелетного события, последующей терапии) независимо от объема метастатической нагрузки и риска, с ОШ, соответствующим диапазону, зарегистрированному в общей популяции исследования ARASENS [23, 24].

Частота НЯ любой степени, НЯ III–V степеней и серьезных НЯ в лечебных группах была схожей (табл. 5). Наиболее распространенные НЯ, зарегистрированные у ≥ 10 % пациентов, являлись хорошо известными осложнениями терапии доцетакселом, имели наибольшую частоту в период проведения индукционной химиотерапии и регистрировались гораздо реже на этапе лечения АДТ с даролутамидом или плацебо. Частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 66,1 % в группе даролутамида и 63,5 % в группе плацебо. Самыми частыми НЯ были алоpecia (40,5 % в группе даролутамида и 40,6 % в группе плацебо), нейтропения (39,3 и 38,8 % соответственно), усталость (33,1 и 32,9 % соответственно) и анемия (27,8 и 25,1 % соответственно). Самым частым НЯ III–IV степеней тяжести оказалась нейтропения (33,7 и 34,2 % соответственно). Серьезные НЯ зарегистрированы у 44,8 % пациентов в группе даролутамида и у 42,3 % – в группе плацебо. Частота

Таблица 3. Последующая противоопухолевая терапия, имеющая влияние на общую выживаемость у пациентов, завершивших лечение по протоколу рандомизированного исследования ARASENS

Table 3. Subsequent antitumor therapy affecting overall survival in patients who completed treatment per the ARASENS randomized trial protocol

Показатель Characteristic		Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 315) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 315)	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 495) Placebo + ADT + docetaxel (n = 495)
Пациенты, получавшие последующую системную терапию, продлевающую жизнь, n (%) Patients who received subsequent systemic therapy increasing lifespan, n (%)		179 (56,8)	374 (75,6)
Первая последующая терапия, n (%) First subsequent therapy, n (%)	Абиратерон Abiraterone	83 (46,4)	193 (51,6)
	Энзалутамид Enzalutamide	29 (16,2)	97 (25,9)
	Абиратерон/энзалутамид Abiraterone/enzalutamide	112 (62,6)	290 (77,5)
	Кабазитаксел Cabazitaxel	26 (14,5)	26 (7,0)
	Доцетаксел Docetaxel	26 (14,5)	45 (12,0)
	Кабазитаксел/доцетаксел Cabazitaxel/docetaxel	52 (29,1)	71 (19,0)
	Радий-223 Radium-223	10 (5,6)	8 (2,3)

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия.
 Note. ADT – androgen-deprivation therapy.

Таблица 4. Эффективность терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в группах исследования ARASENS (вторичные конечные точки)

Table 4. Efficacy of therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the ARASENS trial groups (secondary endpoints)

Вторичные конечные точки Secondary endpoints	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 651) Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 651)		Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 654) Placebo + ADT + docetaxel (n = 654)		Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	p
	Медиана, мес Median, months	n (%)	Медиана, мес Median, months	n (%)		
Время до кастрационной резистентности Time to castration-resistant prostate cancer	НД NR	225 (35)	19,1	391 (60)	0,36 (0,30–0,42)	<0,001
Время до прогрессирования боли Time to pain progression	НД NR	222 (34)	27,5	248 (38)	0,79 (0,66–0,95)	0,01
Выживаемость без симптомного скелетного события Symptomatic skeletal event-free survival	51,2	257 (40)	39,7	329 (50)	0,61 (0,52–0,72)	<0,001
Время до первого симптомного скелетного события Time to first symptomatic skeletal event	НД NR	95 (15)	НД NR	108 (17)	0,71 (0,54–0,94)	0,02
Время до последующей противоопухолевой терапии Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy	НД NR	219 (34)	25,3	395 (60)	0,39 (0,33–0,46)	<0,001
Время до ухудшения связанных с болезнью физических симптомов Time to worsening of disease-related physical symptoms	19,3	351 (54)	19,4	308 (47)	1,04 (0,89–1,22)	0,59
Время до старта опиатов ≥7 последовательных дней Time to initiation of opioid use for ≥7 consecutive days	НД NR	92 (14)	НД NR	117 (18)	0,69 (0,52–0,91)	—

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; НД – не достигнуто.
 Note. ADT – androgen-deprivation therapy; NR – not reached.

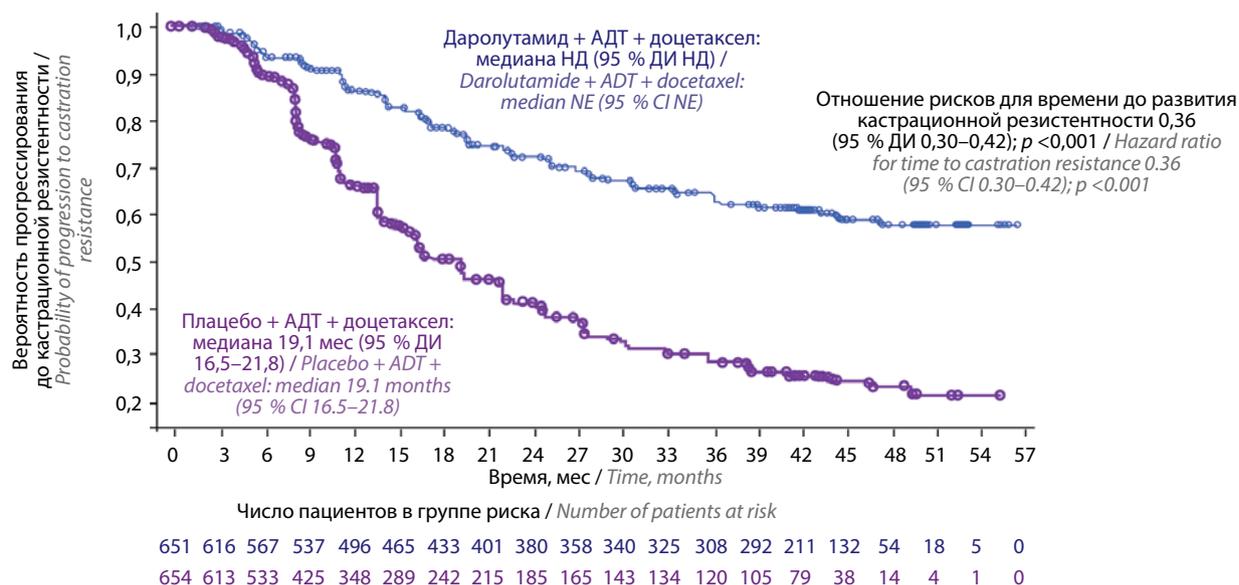


Рис. 3. Время до кастрационной резистентности в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто
 Fig. 3. Time to castration resistance depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NE – not reached

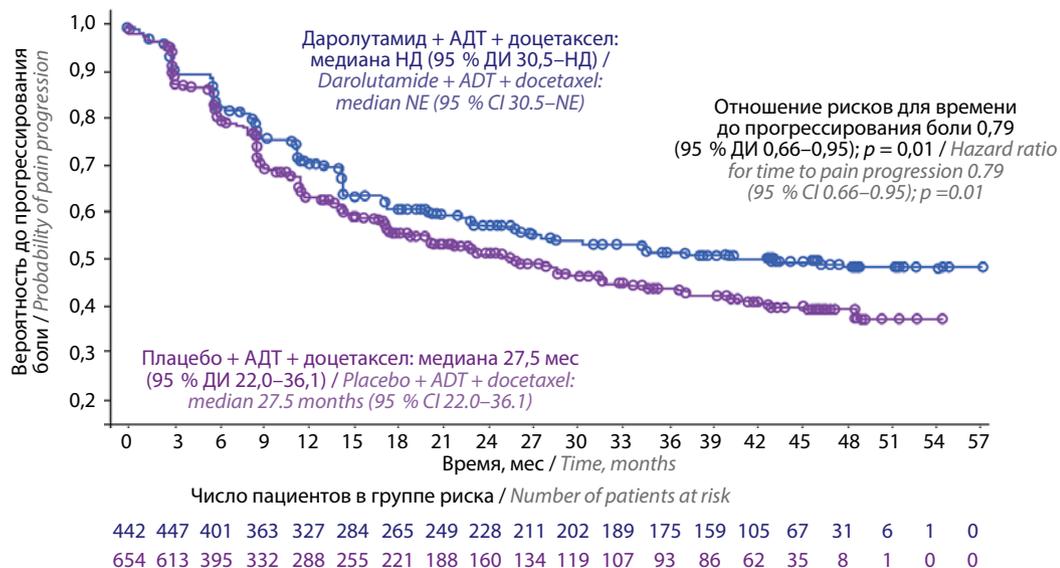


Рис. 4. Время до прогрессирования боли в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто
Fig. 4. Time to pain progression depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NE – not estimable

та смерти из-за НЯ была низкой и не различалась между лечебными группами (4,1 % в группе даролутамида и 4,0 % в группе плацебо). Прекращение приема даролутамида репортировано в 13,5 %, что сопоставимо с группой плацебо – в 10,6 % случаев.

Характерные для АА2 НЯ включают усталость, падения, переломы, умственные нарушения, сыпь, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые НЯ. В ARASENS частота большинства этих НЯ была одинакова для групп даролутамида и плацебо с разбросом частот в лечебных группах не более 2 %. Исключение составляли сыпь (16,6 % в группе даролутамида и 13,5 % в группе плацебо) и артериальная гипертензия (13,7 и 9,2 % соответственно) [16]. Частота НЯ не зависела от объема метастатической нагрузки и группы риска [23, 24].

Значимых изменений фармакокинетики даролутамида или доцетаксела при использовании тройной комбинации в рамках РКИ ARASENS не выявлено [27, 28].

Подходы к лечению мГЧРПЖ за последние годы претерпели значительные изменения. Триплетная терапия, включающая АДТ с ИАС и доцетакселом, стала новым стандартом терапии для пациентов с мГЧРПЖ, обеспечивающим увеличение ОБ по сравнению с АДТ и доцетакселом [9, 17, 29]. Однако ни одно завершённое исследование пока не ответило на вопрос, дает ли введение доцетаксела в комбинацию АДТ и ИАС дополнительные преимущества. В последнем метаанализе, включившем 12 РКИ ($n = 11954$), триплеты обеспечивали значимое увеличение беспрогрессивной

выживаемости по сравнению с двойными комбинациями на основе ИАС (ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,59–0,93; $p = 0,01$), для ОБ разница результатов не достигла статистической значимости (ОШ 0,82; 95 % ДИ 0,67–1,01; $p = 0,059$) [30].

Складывается впечатление, что триплетная терапия обеспечивает клинический выигрыш не всем пациентам с мГЧРПЖ.

Несмотря на несомненный прогресс, лечение мГЧРПЖ по-прежнему основано на обобщенном подходе без учета индивидуальных особенностей пациентов. В целом факторами, которые учитываются при выборе лечебного режима, остаются такие клинические характеристики, как сроки появления метастазов и объем метастатической нагрузки.

В настоящее время объем метастатической нагрузки является наиболее значимым фактором, который следует учитывать при выборе между АДТ с ИАС и триплетной схемой лечения. РКИ III фазы ARASENS и PEACE-1, а также субанализ данных исследования ENZAMET продемонстрировали статистически и клинически значимое увеличение ОБ при использовании триплетов по сравнению с дуплетом доцетаксела у пациентов с большим объемом опухолевого поражения, однако при малой метастатической нагрузке разница результатов в пользу тройных схем оказалась недостоверна [9, 17, 29]. Примечательно, что в метаанализе STOPCAP, включившем индивидуальные данные пациентов из исследований GETUG-15, SCHAARTED и STAMPEDE, дуплет АДТ с доцетакселом также достоверно увеличивал ОБ только у больных с большой

Таблица 5. Безопасность терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в лечебных группах исследования ARASENS, n (%)

Table 5. Safety of therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the ARASENS trial groups, n (%)

НЯ АЕ	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 652)* Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 652)*	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 650)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 650)*	НЯ АЕ	Даролутамид + АДТ + доцетаксел (n = 652)* Darolutamide + ADT + docetaxel (n = 652)*	Плацебо + АДТ + доцетаксел (n = 650)* Placebo + ADT + docetaxel (n = 650)*
Любые Any	649 (99,5)	643 (98,9)	Гипертензия Hypertension	42 (6,4)	21 (3,2)
I степени Grade I	28 (4,3)	35 (5,4)	Анемия Anemia	31 (4,8)	33 (5,1)
II степени Grade II	162 (24,8)	169 (26,0)	Пневмония Pneumonia	21 (3,2)	20 (3,1)
III степени Grade III	248 (38,0)	232 (35,7)	Гипергликемия Hyperglycemia	18 (2,8)	24 (3,7)
IV степени Grade IV	183 (28,1)	181 (27,8)	Повышение уровня АЛТ Increased ALT level	18 (2,8)	11 (1,7)
V степени Grade V	27 (4,1)	26 (4,0)	Повышение уровня АСТ Increased AST level	17 (2,6)	7 (1,1)
Серьезные Serious	292 (44,8)	275 (42,3)	Увеличение массы тела Increased weight	14 (2,1)	8 (1,2)
Окончательная отмена даролутамида или плацебо из-за НЯ Final cessation of darolutamide or placebo due to AEs	88 (13,5)	69 (10,6)	Мочевая инфекция Urinary tract infection	13 (2,0)	12 (1,8)
Окончательная отмена доцетаксела из-за НЯ Final cessation of docetaxel due to AEs	52 (8,0)	67 (10,3)			
Отдельные НЯ III–IV степеней Specific grade III–IV AEs					
Нейтропения Neutropenia	220 (33,7)	222 (34,2)			
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	51 (7,8)	48 (7,4)			

*Три рандомизированных пациента не получили лечения; все 3 пациента находились в группе плацебо. Один пациент, рандомизированный в группу плацебо, но получивший даролутамид, был включен в группу даролутамида в выборку анализа безопасности.

Примечание. НЯ – нежелательное явление; АДТ – андрогендепривационная терапия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

*Three patients who underwent randomization never received the assigned trial treatment; all three patients were in the placebo group. One patient who was assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the darolutamide group of the safety analysis set.

Note. AE – adverse event; ADT – androgen-deprivation therapy; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

метастатической нагрузкой, но не улучшал результаты при малом объеме опухолевого поражения [31]. В то же время в исследованиях дуплетов АДТ с ИАС подобной закономерности не наблюдалось, и двойные комбинации значимо увеличивали ОВ по сравнению с моно-АДТ независимо от метастатической нагрузки [32]. В метаанализе данных 12 РКИ триплеты по сравнению с двухкомпонентной терапией на основе ИАС продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с большим объемом метастатической нагрузки (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,47–0,88; $p < 0,01$), тогда как у пациентов с малым объемом существенной разницы между режимами терапии не наблюдалось (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,45–1,67; $p = 0,7$) [30].

Исследование PEACE-1 включало только пациентов с синхронным мГЧРПЖ и предоставило убедительные доказательства преимуществ эффективности триплетной терапии по сравнению с дуплетом, основанном на доцетакселе, у больных данной категории [9]. В исследовании ARASENS триплет увеличивал ОВ пациентов с синхронными (рис. 5, а) и метасинхронными (рис. 5, б) метастазами. Однако когорта больных рецидивным мГЧРПЖ была малочисленна, разница результатов в пользу триплета при метасинхронных метастазах не достигла статистической значимости [16, 17]. Два метаанализа также подтвердили преимущества ОВ при использовании тройных схем по сравнению с АДТ и ИАС при метастазах, выявленных *de novo*,

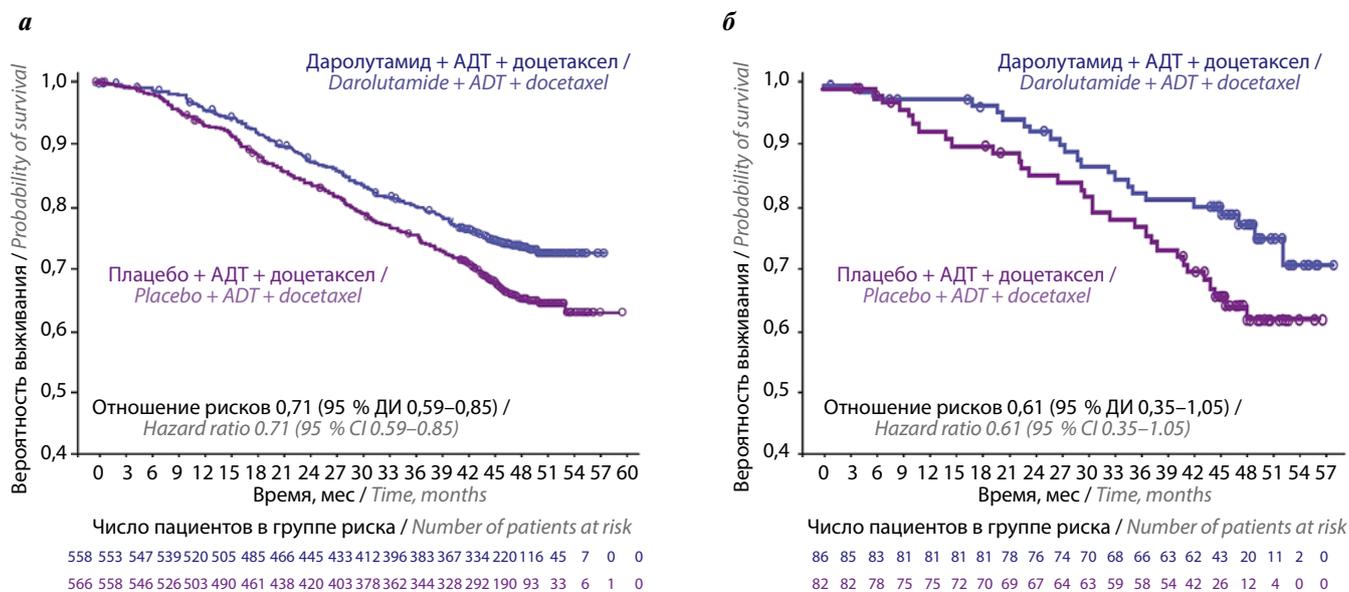


Рис. 5. Общая выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от режима противоопухолевой терапии в рандомизированном исследовании ARASENS (кривые Каплана–Майера): а – пациенты с синхронными метастазами (M1 на момент постановки диагноза; 86,1 % пациентов); б – пациенты с метастазами (M0 на момент постановки диагноза; 12,9 % пациентов). АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал

Fig. 5. Overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer depending on antitumor therapy regimen in the ARASENS randomized trial (Kaplan–Meier curves): а – patients with synchronous metastases (M1 at diagnosis; 86.1 % of patients); б – patients with metachronous metastases (M0 at diagnosis; 12.9 % of patients). ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval

в то время как у больных рецидивным мГЧРПЖ значимых различий в ОВ при назначении триплетов или дуплетов, основанных на ИАС, не отмечено [32, 33]. Объединенный анализ STORCAP показал, что дуплет АДТ с доцетакселом по сравнению с АДТ обеспечивает наибольший выигрыш ОВ при синхронных метастазах ($p = 0,08$), особенно при большой метастатической нагрузке [31].

Еще одним фактором, имеющим значение при выборе лечебной тактики, является соматический и функциональный статус пациента, связанный как с мГЧРПЖ, так и с коморбидным фоном, который может обуславливать противопоказания к назначению доцетаксела, способного индуцировать нейтропению, периферическую нейропатию и усталость. Кроме того, у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями применение большого количества лекарственных препаратов может привести к нежелательным межлекарственным взаимодействиям.

Хотя в целом риск развития любых НЯ при использовании тройных комбинаций оказался сопоставим с дуплетами, основанными на ИАС или доцетакселе, добавление доцетаксела к комбинации АДТ и ИАС увеличивало частоту тяжелых НЯ [30]. Добавление ИАС к комбинации АДТ с доцетакселом не увеличило частоту фебрильной нейтропении и тяжелой нейтропении, но приводило к росту риска развития тяжелой гипертонии (отношение рисков (ОР) 1,96; 95 % ДИ

1,42–2,70; $p < 0,001$). Различий рисков развития других отдельных НЯ при использовании двойных и тройных комбинаций не выявлено [32].

Безопасность тройных комбинаций различается, что связано как с меньшей безопасностью абиратерона по сравнению с даролутамидом, так и с необходимостью введения постоянного приема преднизолона в схему комбинации, основанной на ингибиторе стероидогенеза. Абиратерона ацетат с АДТ и доцетакселом увеличивал риск развития НЯ III степени или выше по сравнению с АДТ в комбинации с доцетакселом (ОР 1,22; 95 % ДИ 1,07–1,39), абиратерона ацетатом (ОР 1,23; 95 % ДИ 1,04–1,47), апалутамидом (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,18–1,78) и энзалутамидом (ОР 1,80; 95 % ДИ 1,39–2,34). Терапия триплетом, основанном на даролутамиде оказалась ассоциирована с более низким риском тяжелых НЯ (ОР 2,2; 95 % ДИ 1,6–3,1) по сравнению с тройной комбинацией с абиратероном (ОР 3,0; 95 % ДИ 2,1–4,4) [32].

Безопасность комбинаций имеет особое значение для пациентов с тяжелым коморбидным фоном, более характерным для больных пожилого и старческого возраста, и отражается на различиях эффективности в разных возрастных подгруппах. Так, ретроспективный анализ данных РКИ РЕАСЕ-1 продемонстрировал, что наибольшее преимущество ОВ от абиратерона в составе тройной комбинации получали мужчины моложе 70 лет. Пациенты старшего возраста получали

меньший клинический выигрыш от введения в схему лечения абиратерона, что было связано с токсичностью терапии [34]. В субанализе данных ARASENS преимущество ОВ от назначения тройной комбинации зарегистрировано во всех возрастных подгруппах, включая больных 75 лет и старше (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,41–0,91), которые имели снижение риска смерти, сопоставимое с таковым у пациентов моложе 65 лет (ОШ 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,79) [16, 35]. Эти данные служат косвенным подтверждением лучшего профиля безопасности триплета, основанного на даролутамиде, и подтверждает возможность его применения у больных 75 лет и старше.

Тем не менее необходимо подчеркнуть, что основное бремя тяжелой токсичности тройных комбинаций обусловлено доцетакселом, а основной причиной отмен терапии являются гематологические НЯ [36]. В связи с этим, принимая клинические решения, следует взвешенно оценивать ожидаемую пользу от интенсификации терапии и потенциальные риски, обусловленные лечением у каждого конкретного пациента с учетом распространенности и проявлений опухолевого процесса, коморбидных состояний и комедикации, личных предпочтений больных и финансового бремени [37].

Заключение

Тройная комбинация даролутамида и АДТ в сочетании с доцетакселом – единственный триплет, зарегистрированный в России для терапии мГЧРПЖ. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал значимые преимущества ОВ и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с гормонохимиотерапией в РКИ III фазы ARASENS, а также выигрыш в беспрогрессивной выживаемости по сравнению с дуплетами АДТ и ИАС в метаанализах РКИ III фазы. Наибольшую клиническую пользу от назначения даролутамида с АДТ и доцетакселом получают пациенты с *de novo* мГЧРПЖ, имеющие большую метастатическую нагрузку. Триплет, основанный на даролутамиде, продемонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с двойной комбинацией АДТ и доцетаксела. Даролутамид, обладающий низкой способностью к пенетрации гематоэнцефалического барьера и межлекарственным взаимодействиям, является прекрасным препаратом-компаньоном для пациентов, в том числе 75 лет и старше, с тяжелым коморбидным фоном и интенсивной комедикацией, обладающим низким потенциалом к индукции риска тяжелых НЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
2. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
3. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel *versus* ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.005
4. James N., Sydes M., Clarke N. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
5. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
6. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
7. Chi K.N., Chowdhury S., Bjartell A. et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294–303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
8. Armstrong A.J. Final overall survival analysis from ARCHES: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide + ADT in men with mHSPC. 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Congress, 2021.
9. Fizazi K., Foulon S., Carles J. et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
10. 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
11. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–69. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):242–69. (In Russ.).
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 1.2025. December 4, 2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
13. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris, 2024.
14. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
15. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results

- from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1992–2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
16. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
 17. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3595–607. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
 18. Zurth C., Koskinen M., Fricke R. et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide: *in vitro* and clinical studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019;44(6):747–59. DOI: 10.1007/s13318-019-00577-5
 19. 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(5):527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0
 20. Williams S., Mazibuko N., O'Daly O. et al. Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. *J Clin Oncol* 2020;38:Suppl:326.
 21. Zurth C., Sandman S., Trummel D. et al. Higher blood–brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol* 2019;37:Suppl:156.
 22. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
 23. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. *J Clin Oncol* 2023;41(6):suppl. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.15
 24. Hussain M., Tombal B.F., Saad F. et al. Efficacy and safety of darolutamide in combination with ADT and docetaxel by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. 2023 Genitourinary (GU) American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Francisco, Thurs, 2023.
 25. Shore N.D. Overall survival with darolutamide *vs* placebo in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel: A sensitivity analysis from ARASENS accounting for subsequent therapy. *J Clin Oncol* 2024;42:166. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.166
 26. Shore N.D. Overall survival with darolutamide *versus* placebo in combination with androgen deprivation therapy and docetaxel: a sensitivity analysis from ARASENS accounting for subsequent therapy 2024 American Society of Clinical Oncology Genitourinary (ASCO GU) Cancers Symposium, San Francisco, CA, 2024. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-prostate-cancer/149314-asco-gu-2024-overall-survival-with-darolutamide-versus-placebo-in-combination-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-a-sensitivity-analysis-from-arasesns-accounting-for-subsequent-therapy.html>
 27. Rezazadeh A., Tombal B.F., Hussain M.H.A. et al. Dosing, safety, and pharmacokinetics (PK) of combination therapy with darolutamide (DARO), androgen-deprivation therapy (ADT), and docetaxel (DOC) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in the ARASENS study. *J Clin Oncol* 2023;41:148.
 28. Rezazadeh A.R. Dosing, safety, and pharmacokinetics of combination therapy with darolutamide, ADT, and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in the ARASENS study. 2023 Genitourinary (GU) American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Francisco, Thurs, 2023. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2023/asco-gu-2023-prostate-cancer/142481-asco-gu-2023-dosing-safety-and-pharmacokinetics-of-combination-therapy-with-darolutamide-adt-and-docetaxel-in-patients-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc-in-the-arasesns-study.html>
 29. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R. et al; ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide *versus* testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(4):323–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
 30. Matsukawa A., Litterio G., Cormio A. et al. An updated systematic review and network meta-analysis of first-line triplet *vs*. doublet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2025;17(2):205. DOI: 10.3390/cancers17020205
 31. Vale C.L., Fisher D., Godolphin P. et al. Defining more precisely the effects of docetaxel plus ADT for men with mHSPC: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *J Clin Oncol* 2022;40:16s (suppl; abstr 5070).
 32. Yanagisawa T., Rajwa P., Thibault C. et al. Androgen receptor signaling inhibitors in addition to docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2022;82(6):584–98. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.002
 33. Riaz I.B., Naqvi S.A.A., He H. et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2023;9(5):635–45. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7762
 34. Mourey L., Boyle H.J., Roubaud G. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone and androgen deprivation therapy +/- docetaxel in older patients (≥ 70 years), with *de novo* metastatic-castration sensitive prostate cancer, compared with younger patients (< 70 years): the PEACE-1 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:6s (suppl; abstr 20).
 35. Carles J. Age-related efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a subgroup analysis of ARASENS. *J Clin Oncol* 2025;43:143.
 36. Swami U., Sinnott J.A., Haaland B. et al. Treatment pattern and outcomes with systemic therapy in men with metastatic prostate cancer in the real-world patients in the United States. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4951. DOI: 10.3390/cancers13194951
 37. Martini A., Mottet N., Montorsi F. et al. A plea for economically sustainable evidence-based guidelines. *Eur Urol* 2022;82(5):449–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.001

Вклад авторов

М.И. Волкова, К.А. Турупаев: написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, K.A. Turupaev: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

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: 31.03.2025. **Принята к публикации:** 15.04.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.

Article submitted: 31.03.2025. **Accepted for publication:** 15.04.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Мутации генов HRR и характеристики опухолевого микроокружения как предикторы ответа на терапию олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы

А.И. Стукань¹⁻³, С.В. Вторушин^{4,5}, А.П. Богдан², Т.Ю. Семиглазова¹, Х.Р. Товбулатова⁶, В.Н. Бодня^{2,7}, В.А. Порханов^{2,7}, А.А. Довлатбекян⁷, М.А. Чагиев^{2,8}, Д.В. Хорева^{2,3}

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

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³Федеральная сеть клиник экспертной онкологии «Евроонко»; Россия, 350015 Краснодар, ул. Северная, 315;

⁴ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

⁵ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 14б;

⁷ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167, корп. 1;

⁸ГБУЗ «Городская поликлиника № 4» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350000 Краснодар, ул. Гоголя, 91

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Цель исследования – определить клинические, молекулярно-генетические и иммунологические предикторы эффективности терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПЖ), имеющих герминальные и соматические мутации генов гомологичной рекомбинационной репарации ДНК (HRR).

Материалы и методы. Проспективно проанализированы данные 39 пациентов с мКРПЖ и мутациями генов HRR (*BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDK12* и др.), получавших терапию олапарибом после предварительной терапии ингибиторами сигнального пути андрогенового рецептора. Верификация диагноза проводилась гистологически в соответствии с актуальной классификацией Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра. Генетический статус определяли методом секвенирования нового поколения. Иммунное микроокружение опухоли оценивали иммуногистохимически по экспрессии маркеров CD4, CD8, CD68, CD163 и уровню опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs). Статистический анализ осуществляли методом регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса и построением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера.

Результаты. Наиболее часто выявляемой оказалась мутация *BRCA2* (61 %), что ассоциировалось с более высоким уровнем экспрессии CD163 и меньшей экспрессией CD68. Наиболее значимые клинические предикторы увеличения выживаемости без прогрессирования на фоне терапии олапарибом включали наличие мутации *BRCA2*, возраст пациентов <64 лет, первично-метастатический характер заболевания и снижение уровня простатического специфического антигена ≥ 90 % через 3 мес терапии. Иммунологическими маркерами благоприятного ответа на терапию были высокий уровень M2-поляризованных макрофагов ($CD163 \geq 30$ %) и высокое соотношение $CD163/CD68 \geq 2,83$. Напротив, выраженный ответ на предшествующую терапию энзалутамидом и применение доцетаксела на этапе гормоночувствительности значимо снижали эффективность олапариба.

Заключение. Терапия олапарибом эффективна у пациентов с мКРПЖ и наличием мутаций в генах HRR, с наибольшим эффектом при наличии мутаций *BRCA2*. Клинические (возраст, характер распространения заболевания, динамика уровня простатического специфического антигена), иммунологические (экспрессия CD163 и соотношение $CD163/CD68$) и молекулярно-генетические характеристики опухоли могут учитываться при селекции пациентов для назначения олапариба для повышения эффективности персонализированного подхода к лечению мКРПЖ.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, олапариб, PARP-ингибитор, мутации HRR, BRCA2, иммуногистохимия, опухоль-инфильтрирующий лимфоцит, CD163, CD68

Для цитирования: Стукань А.И., Вторушин С.В., Богдан А.П. и др. Мутации генов HRR и характеристики опухолевого микроокружения как предикторы ответа на терапию олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкоурология 2025;21(2):104–18.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-104-118>

HRR gene mutations and characteristics of the tumor microenvironment as predictors of response to olaparib therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer

A.I. Stukan^{1–3}, S.V. Vtorushin^{4,5}, A.P. Bogdan², T. Yu. Semiglazova¹, Kh.R. Tovbulatova⁶, V.N. Bodnya^{2,7}, V.A. Porkhanov^{2,7}, A.A. Dovlatbekyan⁷, M.A. Chagiev^{2,8}, D.V. Khoreva^{2,3}

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

²Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofanina Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

³Federal Network of Expert Oncology Clinics “Euroonco”; 315 Severnaya St., Krasnodar 360015, Russia;

⁴Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

⁵Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁷Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; Build. 1, 167 1st May St., Krasnodar 350086, Russia;

⁸City Polyclinic No. 4, Ministry of Health of Krasnodar Region; 91 Gogolya St., Krasnodar 350000, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Aim. To identify clinical, molecular, genetic, and immunological predictors of response to PARP inhibitor olaparib therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring germline and somatic mutations in homologous recombination repair (HRR) genes.

Materials and methods. A prospective analysis was conducted on data from 39 patients with mCRPC and HRR gene mutations (*BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDK12*, among others) receiving olaparib therapy after prior treatment with androgen receptor signaling inhibitors. Diagnoses were histologically verified according to the current WHO classification (5th edition). Genetic status was determined by next-generation sequencing (NGS). The tumor immune microenvironment was evaluated by immunohistochemical analysis assessing expression of CD4, CD8, CD68, CD163 markers and tumor-infiltrating lymphocyte (TILs) levels. Statistical analysis involved Cox proportional-hazards regression and Kaplan–Meier survival analysis.

Results. The *BRCA2* mutation was the most frequently detected alteration (61 %), correlating with increased expression of CD163 and decreased CD68 expression. The most significant clinical predictors associated with improved progression-free survival during olaparib therapy included *BRCA2* mutation positivity, patient age under 64 years, initially metastatic disease presentation, and ≥90 % reduction in prostate-specific antigen levels at 3 months post-treatment initiation. Immunological markers indicative of favorable therapeutic response included elevated levels of M2-polarized macrophages (CD163 ≥30 %) and a high CD163/CD68 ratio (≥2.83). Conversely, robust prior response to enzalutamide therapy and administration of docetaxel during hormone-sensitive stages significantly worsened the prognosis for olaparib efficacy.

Conclusion. Olaparib therapy is effective in patients with HRRm mCRPC, with particularly effectiveness in *BRCA2*m tumors. Clinical (age, disease dissemination pattern, prostate-specific antigen dynamics), immunological (CD163 expression and CD163/CD68 ratio), and molecular and genetic tumor characteristics should be considered when selecting patients for olaparib treatment, enhancing personalized therapeutic strategies in mCRPC management.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, olaparib, PARP inhibitor, HRR mutations, *BRCA2*, immunohistochemistry, tumor-infiltrating lymphocyte, CD163, CD68

For citation: Stukan A.I., Vtorushin S.V., Bogdan A.P. et al. HRR gene mutations and characteristics of the tumor microenvironment as predictors of response to olaparib therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):104–18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-104-118>

Введение

Стратегия ингибирования процесса поли-АДФ-рибозилирования (PARP-ингибирование) продемонстрировала эффективность в клинических исследованиях при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (РПЖ) у больных с мутациями генов репарации повреждения путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). Блокирование этого механизма приводит к гибели опухолевой клетки с дефицитом механизма репарации повреждений путем гомологичной рекомбинации, но не профицитных клеток опухолевого микроокружения. Также не для всех мутаций генов HRR доказана одинаковая эффективность олапариба, что связано с молекулярно-биологическими особенностями опухоли и биаллельной инактивацией гена в опухоли [1]. В дополнение к механизму «синтетической летальности» в опухолевой клетке эта группа препаратов проявляет биохимические иммуномодулирующие способности благодаря ингибированию поли(АДФ-рибозо) полимераз (PARP), которые осуществляют модификации генов-мишеней и белков, влияя на развитие хронических воспалительных заболеваний. Это подтверждается доклиническими данными об увеличении количества инфильтрирующих опухоль CD3⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов, снижении количества макрофагов, миелоидных CD11b⁺Ly6C⁺-клеток (M-MDSCs) в BRCA-дефицитных опухолях на фоне применения олапариба [2–8].

Ингибирование PARP с помощью олапариба клеточной линии моноцитов острого миелолейкоза (THP-1) приводит к снижению экспрессии белков, индуцированной окисленными липопротеинами низкой плотности (oxLDL), включая компонент инфламмосомы нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, содержащий обогащенные лейцином повторы (NLRP3). Олапариб также снижает экспрессию интерлейкина 1β и белка интерлейкина 18, которая повышается под действием oxLDL, и ослабляет активацию ядерного фактора NF-κB. Кроме того, снижается появление активных форм кислорода в митохондриях, вызванное oxLDL. Это указывает на важную роль NF-κB в опосредованной PARP активации инфламмосомы NLRP3 [6]. Нарушение активации PARP приводит к ингибированию NF-κB и увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов [9, 10]. С учетом такого сложного механизма реализации противоопухолевой активности очевидна необходимость выделения предикторов ответа на терапию олапарибом для повышения эффективности лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРППЖ).

Цель исследования — определить клинические, молекулярно-генетические и иммунологические предикторы эффективности терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с мКРППЖ, имеющих герминальные и соматические мутации генов HRR.

Материалы и методы

В проспективном исследовании проанализированы данные 39 пациентов с мКРППЖ, у которых были выявлены герминальные и соматические мутации генов HRR. Все пациенты получали терапию препаратом олапариб. Перед назначением олапариба пациенты получали химиотерапию доцетакселом, а также лечение ингибиторами сигнального пути андрогенового рецептора на фоне кастрационного уровня тестостерона.

Исследование одобрено на внеочередном заседании № 25 комитета по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).

Диагноз РПЖ верифицировали путем гистологического исследования биопсийного материала согласно актуальной классификации Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра. Все случаи были представлены ацинарной аденокарциномой предстательной железы, степень дифференцировки которой оценивали по шкале Глисона.

Собраны данные о герминальных и соматических мутациях генов HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIPI*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*), выявленных методом секвенирования нового поколения (NGS) с 2022 по 2025 г. Мутации выявлялись в рамках программы молекулярно-генетического тестирования Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, а также в коммерческих генетических лабораториях. Для анализа использовали гистологический материал опухоли и/или образцы периферической крови пациентов.

Оценку опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) осуществляли в соответствии с действующими рекомендациями классификации Всемирной организации здравоохранения и TILs Breast International Working Group (<https://www.tilsinbreastcancer.org>). В анализ включали только мононуклеарные воспалительные клетки, расположенные в строме опухоли, исключая перитуморальный лимфоидный инфильтрат. Уровень TILs классифицировали как низкий (0–10 %), промежуточный (11–49 %) и высокий (50–100 %).

Иммуногистохимическое исследование проводили автоматизированным методом на парафиновых срезах опухолевой ткани с использованием моноклональных антител к маркерам CD4 (клон 4B12 Dako, разведение 1:50), CD8 (клон 1448 DBS, разведение 1:100), CD68 (клон KP1 DBS, разведение 1:100) и CD163 (клон 10D6 DBS, разведение 1:200). Экспрессию иммунных маркеров CD4, CD8, CD68 и CD163 определяли как процент окрашенных клеток от общего числа мононуклеарных иммунных клеток в интратуморальной и стромальной областях опухоли.

Иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ и индекс CD68⁺/CD163⁺ рассчитывали как соотношение меди-

анных значений экспрессии соответствующих маркеров в исследуемых подгруппах.

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.22. Для изучения влияния факторов на клинические исходы применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Основным показателем была выживаемость без прогрессирования по простатическому специфическому антигену (ПСА-ВБП). Для оценки показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовали метод построения кривых Каплана–Майера, а статистическую значимость различий определяли с помощью логарифмического рангового критерия (*log-rank*-тест).

Результаты

Клинико-морфологические характеристики и данные о проведенном лечении 39 пациентов с РПЖ, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Большинство пациентов (61 %) имели мутацию гена *BRCA2*, при этом у оставшихся 39 % регистрировались мутации других генов HRR (*BRCA1*, *CDK12*, *ATM*,

CHEK2). Чаще всего выявлялась градация опухоли G₃ (по классификации ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов)), а первично метастатический (M1) характер заболевания имел место у 66 % пациентов.

Радикальная простатэктомия при выявлении первичного заболевания выполнена 6 пациентам. Монохимиотерапия доцетакселом на фоне гормональной кастрации по поводу метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) была назначена в 12 (31 %) случаях. На момент среза данных прогрессирование на фоне лечения олапарибом зафиксировано у 34 (87 %) пациентов (см. табл. 1).

Медиана возраста включенных в исследование больных составила 61 год, медиана исходного уровня простатического специфического антигена (ПСА) при установлении диагноза – 100 нг/мл. Уровень TILs в первичной опухоли в среднем достигал 5 % (интерквартильный размах 3–15). При этом у пациентов с мутацией гена *BRCA2* отмечались статистически значимые различия в показателях моноклеарной инфильтрации по сравнению с группой больных, имевших другие мутации генов HRR. В частности, медиана

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика и подходы к терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получивших олапариб (n = 39)

Table 1. Clinical and morphological characteristics and approaches to therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with olaparib (n = 39)

Характеристика Characteristic	n
Мутированный ген: Mutated gene: <i>BRCA1/BRCA2</i> <i>CDK12/ATM/CHEK2</i>	3/24 6/3/3
Распространенность: Incidence: первичная опухоль: primary tumor: pT3/pT4 cT2/cT3/cT4 метастазы в регионарных лимфатических узлах: metastases in regional lymph nodes: pN0/pN1 cN0/cN1 первично метастатический (M1)/M0 primary metastatic (M1)/M0	6/3 3/15/12 3/3 9/24 26/13
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score: 6 (3 + 3) 7 (3 + 4)/7 (4 + 3) 9 (4 + 5)/9 (5 + 4) 10 (5 + 5)	6 6/12 3/6 6
G (по классификации ISUP): G (according to ISUP): G ₁ /G ₂ /G ₃ /G ₅	6/6/10/15

Характеристика Characteristic	n
Первичная терапия: Primary therapy:	
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	6
доцетаксел + гормональная кастрация docetaxel + hormonal castration	12
гормональная кастрация (аЛГРГ или орхидэктомия) hormonal castration (aLGRG or orchidectomy)	21
Доцетаксел по поводу метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы: Docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer:	
назначен prescribed	12
не назначен not prescribed	27
Назначение кабазитаксела до олапариба Prescription of cabazitaxel prior to olaparib	15
Уровень снижения ПСА на фоне терапии блокаторами сигнального механизма андрогена через 3 мес: Level of decrease in PSA on therapy with androgen receptor pathway inhibitors after 3 months:	
ПСА ≥ 30 % PSA ≥ 30 %	6
ПСА ≥ 50 % PSA ≥ 50 %	6
ПСА ≥ 90 % PSA ≥ 90 %	9
рост уровня ПСА PSA increase	18
Уровень снижения ПСА на фоне терапии олапарибом через 3 мес: Level of decrease in PSA on olaparib therapy after 3 months of therapy:	
ПСА ≥ 30 % PSA ≥ 30 %	6
ПСА ≥ 50 % PSA ≥ 50 %	3
ПСА ≥ 90 % PSA ≥ 90 %	12
рост уровня ПСА PSA increase	18
ПСА-прогрессирование на фоне олапариба на момент среза данных PSA progression on olaparib at the data snapshot date	34

Примечание. ISUP – Международное общество урологических патологов; аЛГРГ – агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона; ПСА – простатический специфический антиген.

Note. ISUP – International Society of Urological Pathology; aLGRG – luteinizing hormone releasing hormone agonists; PSA – prostate-specific antigen.

уровня экспрессии маркера М1-поляризованных макрофагов CD68⁺ была ниже (40 % против 20 %; $p = 0,005$), тогда как значение маркера М2-поляризованных макрофагов CD163⁺ (45 % против 30 %; $p < 0,001$) и соотношение CD163⁺/CD68⁺ (4,5 против 0,5; $p < 0,001$) – выше (табл. 2).

В ROC-анализе выявлены пороговые значения параметров первичной опухоли, влияющих на прогрессирование заболевания при лечении олапарибом: возраст ≥ 64 лет (площадь под кривой (AUC) 0,859; чувствительность 72 %; специфичность 70 %; $p = 0,006$),

ВБП на фоне энзалутамида ≥ 4 мес (AUC 0,900; чувствительность 80 %; специфичность 100 %; $p = 0,024$), уровень клеток с фенотипом CD68⁺ $\geq 17,5$ % (AUC 0,833 \pm 0,089; чувствительность 100 %; специфичность 50 %; $p = 0,016$), уровень макрофагов CD163⁺ < 30 % (AUC 0,833; чувствительность 16 %; специфичность 100 %; $p = 0,016$), соотношение CD163⁺/CD68⁺ $< 2,85$ (AUC 0,958; чувствительность 100 %; специфичность 83 %; $p = 0,001$).

Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса прогрессирования РПЖ

Таблица 2. Экспрессия иммунных маркеров и уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в зависимости от мутированного гена гомологичной рекомбинационной репарации ДНК (HRR) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получивших олапариб

Table 2. Expression of immune markers and the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) depending on the type of mutations in homologous recombination repair (HRR) genes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with olaparib

Показатель Characteristic	Общая группа Total group	<i>BRCA2</i>	Другие мутации HRR Other HRR mutations	<i>p</i>
TILs, Ме [Q25–Q75], %	5 [3–15]	3 [3–15]	6 [5–7]	0,563
CD4 ⁺ , Ме [Q25–Q75], %	3 [2–10]	2 [2–10]	3 [2,5–5]	0,696
CD8 ⁺ , Ме [Q25–Q75], %	1 [1–5]	1 [1–5]	5 [5–5]	0,589
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , Ме [Q25–Q75]	2,6 [0,57–4,5]	0,4 [0,4–10]	1 [0,6–5]	0,692
CD68 ⁺ , Ме [Q25–Q75], %	15 [10–40]	10 [10–15]	40 [10–70]	0,005
CD163 ⁺ , Ме [Q25–Q75], %	40 [40–45]	45 [40–45]	30 [20–35]	<0,001
CD163 ⁺ /CD68 ⁺ , Ме [Q25–Q75]	2,6 [0,57–4,5]	4,5 [2,6–4,5]	0,5 [0,5–0,67]	<0,001

на фоне терапии олапарибом показал снижение риска прогрессирования у пациентов в возрасте <64 лет, при наличии мутации *BRCA2*, снижении уровня ПСА ≥90 % через 3 мес терапии олапарибом, первично метастатическом РПЖ и уровне молекулярных маркеров CD163⁺ ≥30 % (*p* <0,05), CD163⁺/CD68⁺ ≥2,83. Снижение уровня ПСА ≥90 % на фоне терапии энзалутамидом в анам-

незе увеличивало риск прогрессирования более чем в 4 раза (*p* = 0,005), а назначение доцетаксела при мГЧРПЖ – в 4,24 раза (*p* <0,005) (табл. 3).

В многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса включены эпидемиологические, клинические и молекулярные параметры: возраст <64 лет на момент постановки диагноза, наличие мута-

Таблица 3. Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса прогрессирования рака предстательной железы на фоне терапии олапарибом

Table 3. One-factor regression analysis of Cox's proportional risks of prostate cancer progression during olaparib therapy

Показатель Characteristic	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст <64 лет Age <64 years	0,39	0,176–0,862	0,020
Исходный уровень ПСА Baseline PSA level	0,99	0,998–1,015	0,115
G (по классификации ISUP) G (according to ISUP)	0,815	0,414–1,892	0,752
Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии энзалутамидом Progression-free survival on enzalutamide therapy	1,06	0,994–1,135	0,077
Мутация <i>BRCA2</i> <i>BRCA2</i> mutation	0,3	0,122–0,759	0,011
Снижение уровня ПСА ≥90 % на фоне терапии энзалутамидом Decrease in PSA ≥90 % on enzalutamide therapy	4,99	1,779–14,045	0,002
Назначение доцетаксела при мГЧРПЖ Prescription of docetaxel in mHSPC	4,24	1,563–11,537	0,005
Снижение уровня ПСА ≥90 % через 3 мес терапии олапарибом Decrease in PSA ≥90 % after 3 months of olaparib therapy	0,30	0,122–0,759	0,011
Первично метастатический рак предстательной железы Primary metastatic prostate cancer	0,49	0,238–1,024	0,058
TILs	0,97	0,798–1,128	0,549

Показатель Characteristic	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
CD4 ⁺	1,12	0,905–1,609	0,2
CD8 ⁺	1,117	1,010–1,285	0,054
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,9	0,080–16,394	0,920
CD68 ⁺	0,96	0,777–1,133	0,507
CD163 ⁺ <30 %	0,949	0,898–0,988	0,014
CD163 ⁺ /CD68 ⁺ <2,85	0,45	0,176–1,034	0,039

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество урологических патологов; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

Note. PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; TILs – tumor-infiltrating lymphocyte.

ции *BRCA2*, ПСА-ВБП и процент снижения уровня ПСА на фоне предшествующей терапии блокаторами сигнального механизма андрогена, первично метастатическое заболевание, назначение кабазитаксела до олапариба, а также процент снижения уровня ПСА на фоне терапии олапарибом. Снижение уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом ≥ 90 % увеличивает риск прогрессирования в 4,68 раза, назначение доцетаксела при мГЧРПЖ – в 5,18 раза ($p < 0,05$). Уменьшение риска прогрессиру-

ния выявлено при первично метастатическом РПЖ, снижении уровня ПСА ≥ 90 % на фоне терапии олапарибом через 3 мес лечения ($p < 0,05$). Также риск прогрессирования снижали параметры иммунного микроокружения опухоли – маркеры мононуклеаров стромы: CD163⁺ <30 % – на 84 %, соотношение CD163⁺/CD68⁺ <2,83 – на 82 % ($p = 0,028$) (табл. 4). Стромальная и интра-туморальная инфильтрация CD163⁺-макрофагами в опухоли продемонстрированы на рис. 1.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса прогрессирования рака предстательной железы на фоне терапии олапарибом

Table 4. Multifactor regression analysis of Cox's proportional risks of prostate cancer progression during olaparib therapy

Показатель Characteristic	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Снижение уровня ПСА ≥ 90 % на фоне терапии ингибиторами сигнального механизма андрогена Decrease in PSA ≥ 90 % on therapy with androgen receptor pathway inhibitors	0,001	4,68	2,040–17,165
Первично метастатический рак предстательной железы Primary metastatic prostate cancer	0,004	0,23	0,080–0,493
Снижение уровня ПСА ≥ 90 % на фоне терапии олапарибом Decrease in PSA ≥ 90 % on olaparib therapy	0,008	0,19	0,042–0,646
Назначение доцетаксела при мГЧРПЖ Prescription of docetaxel in mHSPC	0,002	5,18	1,179–14,151
CD163 ⁺ ≥ 30 %	0,021	0,16	0,05–0,602
CD163 ⁺ /CD68 ⁺ $\geq 2,83$	0,028	0,18	0,129–0,888

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.

Note. PSA – prostate-specific antigen; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

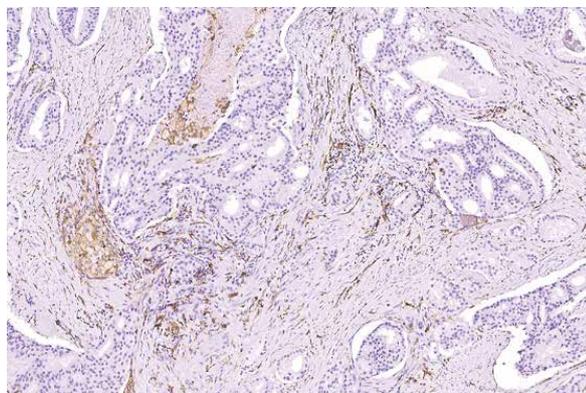
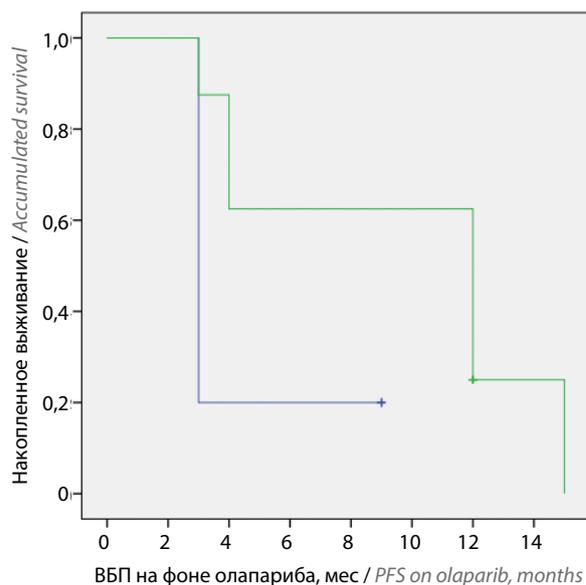
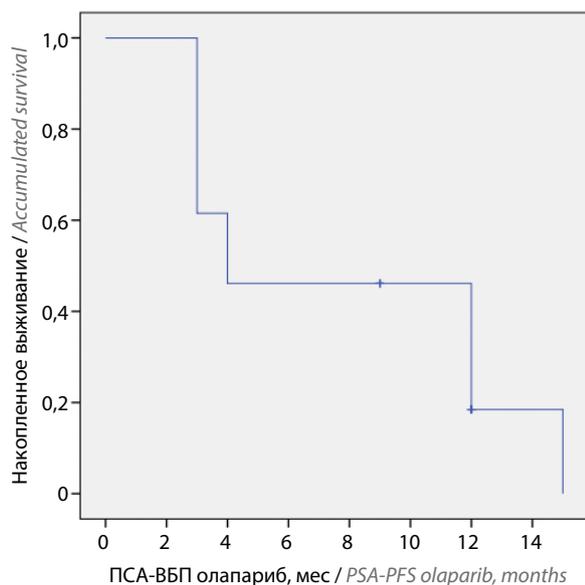


Рис. 1. Стромальная и интратуморальная инфильтрация CD163+-макрофагами в ацинарной аденокарциноме предстательной железы. Иммуногистохимическое исследование, ×200
Fig. 1. Stromal and intratumoral infiltration by CD163+ macrophages in acinar adenocarcinoma of the prostate. Immunohistochemical staining, ×200

При среднем периоде наблюдения 15 мес медиана ПСА-ВБП на фоне терапии олапарибом составила 4 мес. При этом выявлено увеличение ПСА-ВБП у больных с мутациями *BRCA2* по сравнению с пациентами с другими мутациями (медиана 12 мес против 3 мес; *log-rank* $p = 0,001$) (рис. 2), у больных <64 лет (медиана 12 мес против 3 мес; $p = 0,002$), в случае снижения уровня ПСА после 3 мес терапии олапарибом $\geq 90\%$ от исходного значения (медиана 12 мес против 3 мес; $p = 0,001$) (рис. 3).

В случае первично метастатического заболевания (M1) также выявлено увеличение ПСА-ВБП (медиана 12 мес против 3 мес; $p = 0,013$). При снижении уровня ПСА после предшествующей терапии энзалутамидом $\geq 90\%$ отмечено снижение ВБП на фоне терапии олапарибом (медиана 3 мес против 12 мес; $p < 0,001$) (рис. 4). Также выявлено снижение ПСА-ВБП при назначении



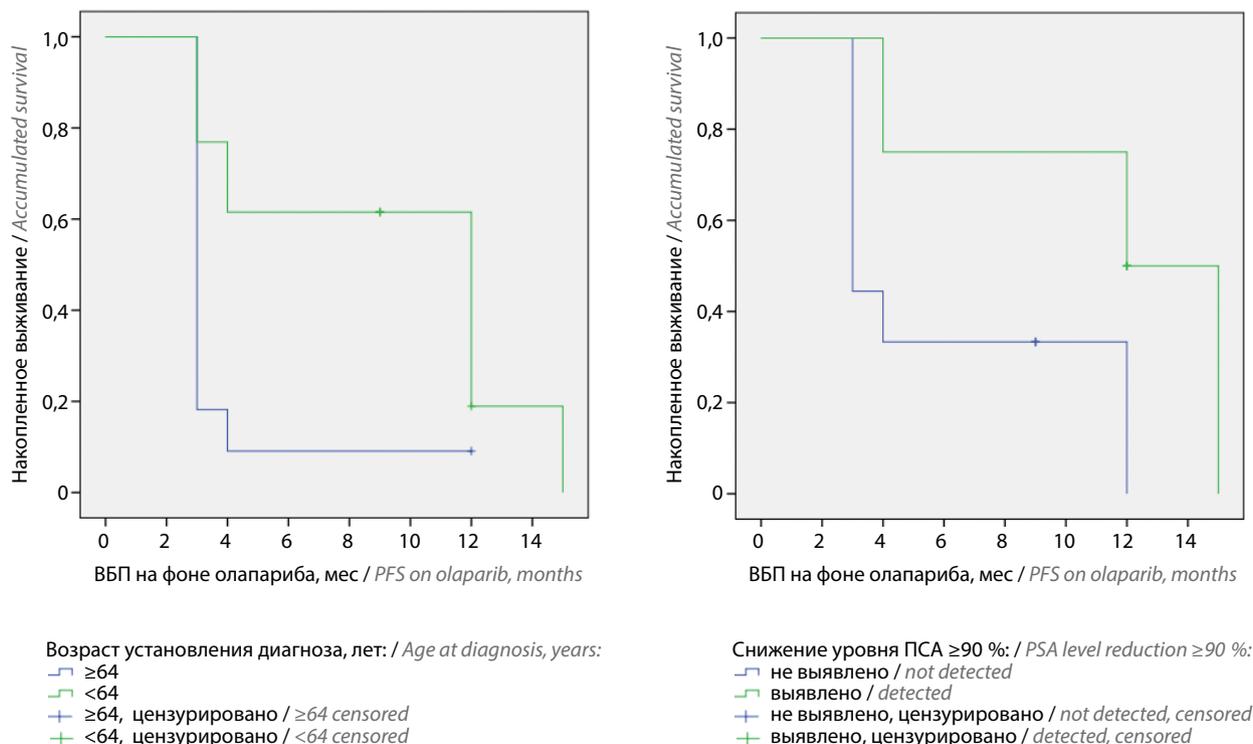
+ Цензурировано / Censored

— Мутации генов HRR / Mutations of HRR genes
 — Мутации *BRCA2* / *BRCA2* mutations
 + Мутации генов HRR, цензурировано / Mutations of HRR genes, censored
 + Мутации *BRCA2*, цензурировано / *BRCA2* mutations, censored

	mHRR (n = 39)	<i>BRCA2</i> (n = 24)	Другие мутации HRR (n = 15) Other HRR mutations (n = 15)
Событие / Event	33	21	12
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	4	12	3
<i>log-rank</i> p			0,001

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования по простатическому специфическому антигену (ПСА-ВБП) в зависимости от типа мутации гомологичной рекомбинационной репарации ДНК (HRR): *BRCA2* против других мутаций

Fig. 2. Progression-free survival according to prostate-specific antigen (PSA-PFS) depending on the type of mutations in homologous recombination repair (HRR) genes: *BRCA2* vs other mutations

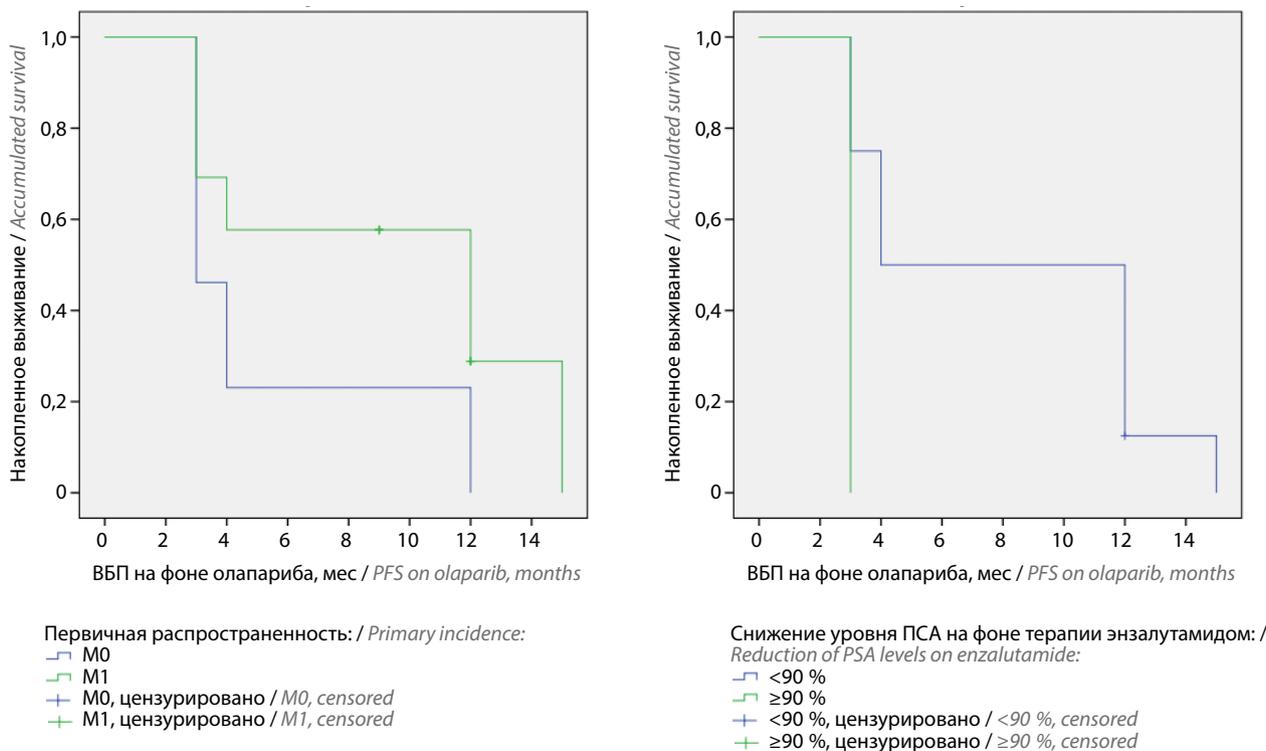


	Возраст, лет / Age, years		Процент снижения уровня ПСА на фоне терапии олапарибом / Level of PSA decrease on olaparib	
	≥ 64 (n = 12)	< 64 (n = 27)	$\ge 90\%$ (n = 12)	$< 90\%$ (n = 27)
Событие / Event	11	22	9	24
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	12	3
log-rank p	0,002		0,001	

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену (ПСА) в зависимости от возраста пациентов и процента снижения уровня ПСА на фоне терапии олапарибом
 Fig. 3. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen (PSA) depending on the age of patients and the percentage of PSA reduction during olaparib therapy

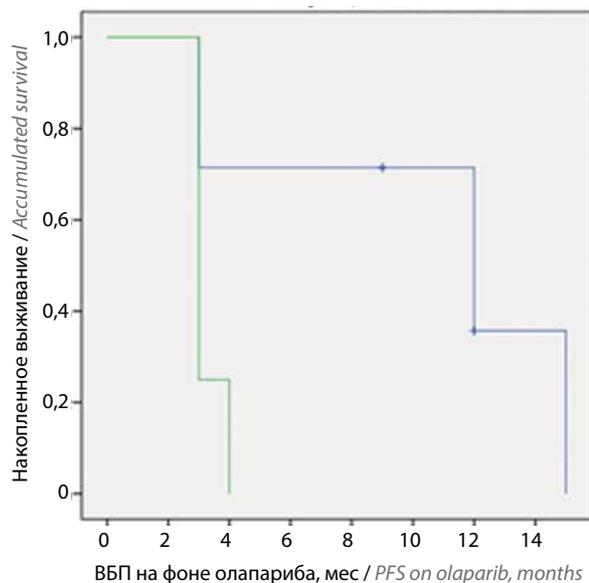
в анамнезе доцетаксела по поводу мГЧРПЖ (медиана 3 мес против 12 мес; $p < 0,001$), при этом наблюдалось ее увеличение в случае предшествующего назначения кабацитаксела до олапариба ($p = 0,004$) (рис. 5).

Молекулярными предикторами увеличения ВБП на фоне терапии олапарибом являются уровень экспрессии CD163⁺ $\ge 30\%$ ($p < 0,001$) и соотношение CD163⁺/CD68⁺ $\ge 2,83$ ($p = 0,033$) (рис. 6).

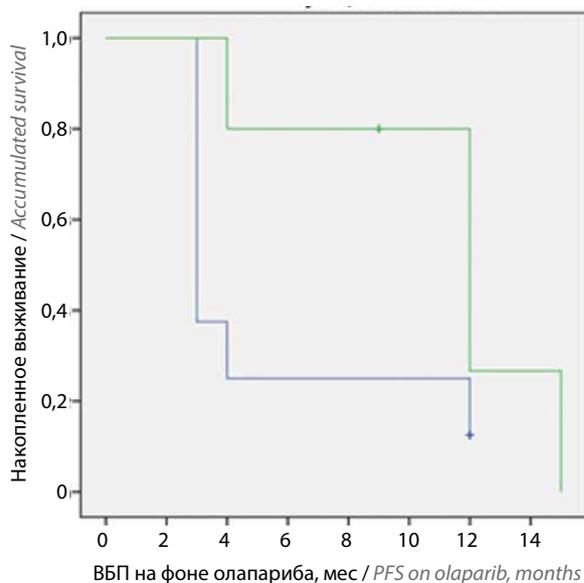


	Первичная распространенность / Primary incidence		Процент снижения уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом / Level of PSA decrease on enzalutamide	
	M0 (n = 13)	M1 (n = 26)	≥90 % (n = 9)	<90 % (n = 30)
Событие / Event	13	20	9	24
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	3	12
log-rank p	0,013		<0,001	

Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену (ПСА) при терапии олапарибом в зависимости от первично метастатического заболевания и процента снижения уровня ПСА на фоне терапии энзалутамидом
Fig. 4. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen (PSA) during olaparib therapy depending on the primary metastatic disease and the percentage of PSA reduction during enzalutamide therapy



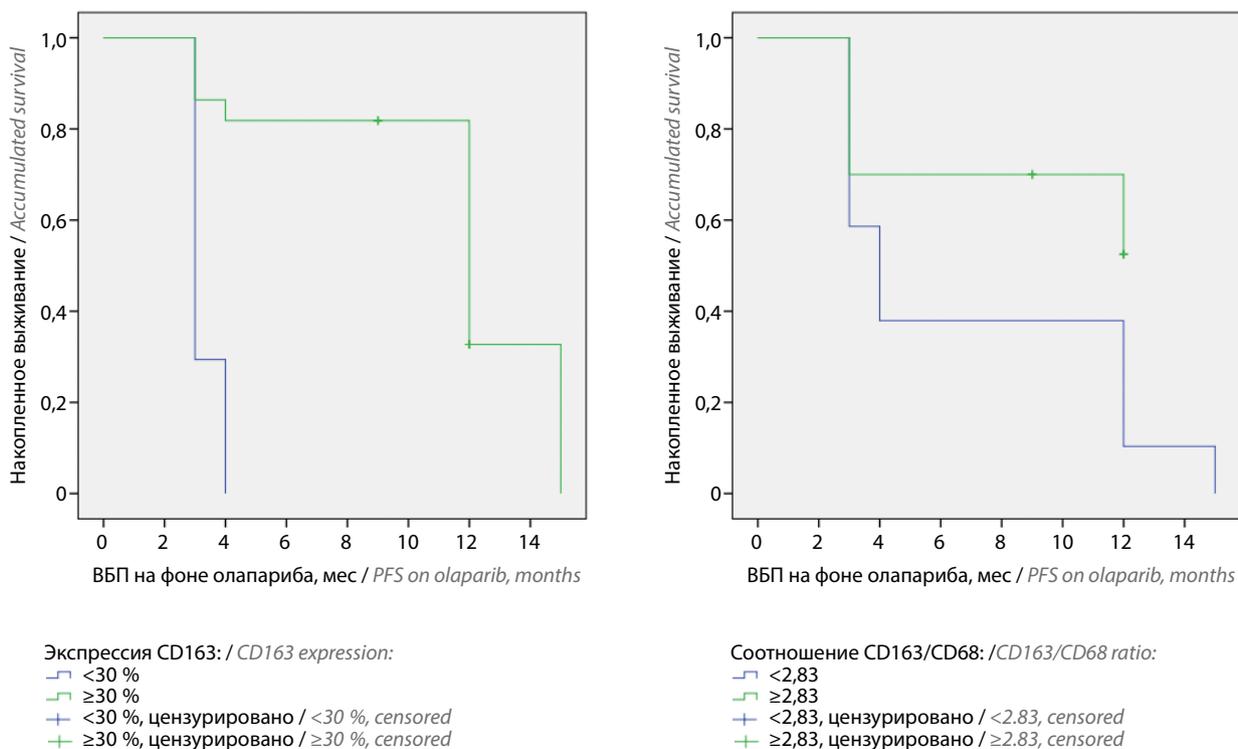
Доцетаксел при ГЧРПЖ: / Docetaxel for HSPC:
 — не назначен / not prescribed
 — назначен / prescribed
 + не назначен, цензурировано / not prescribed, censored
 + назначен, цензурировано / prescribed, censored



Терапия кабазитакселом до олапариба: / Cabazitaxel therapy before olaparib:
 — не назначен / not prescribed
 — назначен / prescribed
 + не назначен, цензурировано / not prescribed, censored
 + назначен, цензурировано / prescribed, censored

	Назначение доцетаксела при ГЧРПЖ / Prescription of docetaxel for HSPC		Назначение кабазитаксела до олапариба / Prescription of cabazitaxel to olaparib	
	назначен (n = 12) / prescribed (n = 12)	не назначен (n = 21) / not prescribed (n = 21)	назначен (n = 24) / prescribed (n = 24)	не назначен (n = 15) / not prescribed (n = 15)
Событие / Event	12	15	21	12
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	12	3
log-rank p	<0,001		0,004	

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену при терапии олапарибом в зависимости от предшествующего лечения (энзалутамид, доцетаксел, кабазитаксел). ГЧРПЖ – гормоночувствительный рак предстательной железы
 Fig. 5. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen during olaparib therapy depending on previous therapy (enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel). HSPC – hormone-sensitive prostate cancer



	CD163 ⁺		Соотношение CD163 ⁺ /CD68 ⁺ / CD163 ⁺ /CD68 ⁺ ratio	
	<30 % (n = 17)	≥30 % (n = 22)	<2,83 (n = 29)	≥2,83 (n = 10)
Событие / Event	17	16	29	4
ВБП, Ме, мес / PFS, Me, month	3	12	4	Не достигнута / Not achieved
log-rank p	<0,001		0,033	

Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по простатическому специфическому антигену при терапии олапарибом в зависимости от уровня количества макрофагов CD163⁺ и соотношения CD163⁺/CD68⁺ в опухолевом микроокружении
Fig. 6. Progression-free survival (PFS) according to prostate-specific antigen during olaparib therapy depending on the level of CD163⁺ macrophages and the CD163⁺/CD68⁺ ratio in the tumor microenvironment

Обсуждение

Кастрационно-резистентный РПЖ характеризуется высокой вариабельностью течения, что затрудняет прогнозирование исходов лечения. Разнородность данной группы обусловлена в том числе существованием различных молекулярно-генетических подтипов опухоли, в частности мутациями генов HRR. Наличие данных мутаций далеко не всегда гарантирует одинаковый ответ на проводимую терапию, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к лечению.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия PARP-ингибитором олапарибом наиболее оправдана при мутации *BRCA2*. В группе с мутацией

BRCA2 медиана ПСА-ВБП достигала 12 мес, что значительно превышало аналогичные показатели у пациентов с другими мутациями. Кроме наличия мутации в гене *BRCA2*, эффективность лечения олапарибом определялась и другими клиническими факторами, среди которых возраст <64 лет на момент постановки диагноза, достижение ПСА-ВБП ≥4 мес, а также снижение уровня ПСА (≥90 %) через 3 мес терапии.

Аналогичные результаты приводятся в китайском исследовании с включением 39 пациентов, в котором для *BRCA2*-ассоциированных опухолей также наблюдалось преимущество в отношении медианы ВБП (9,5 мес) [10]. Подобные результаты можно объяснить тем, что

биаллельная инактивация гена *BRCA2* приводит к выраженному дефициту HRR, что делает опухолевые клетки особенно чувствительными к терапии PARP-ингибиторами [11].

Дополнительное влияние на исход лечения оказывают особенности предшествующей терапии. Так, в нашем исследовании показано, что выраженное ($\geq 90\%$) снижение уровня ПСА на фоне предыдущего лечения энзалутамидом, а также назначение доцетаксела на этапе гормональной чувствительности заболевания в 4,68 и 5,18 раза соответственно повышают риск прогрессирования на фоне терапии олапарибом ($p < 0,05$). Напротив, первично метастатический характер заболевания и снижение уровня ПСА $\geq 90\%$ к 3-му месяцу терапии олапарибом статистически значимо ($p < 0,05$) улучшали прогноз. Вероятно, это обусловлено селекцией более агрессивного и резистентного клона опухолевых клеток на фоне ранее проводившейся терапии, которые характеризуются другими механизмами репарации повреждений ДНК, меньшей зависимостью от HRR и способностью компенсировать блокировку PARP другими молекулярными путями.

Особого внимания заслуживает изучение роли иммунного микроокружения опухоли, в частности мононуклеарной воспалительной инфильтрации (TILs). В ходе работы установлено, что уровень TILs не ассоциирован непосредственно с эффективностью лечения, однако такие показатели, как низкий уровень ($< 30\%$) M2-поляризованных макрофагов ($CD163^+$) и соотношение $CD163^+/CD68^+ < 2,83$, статистически значимо ($p = 0,028$) снижали риск прогрессирования на фоне терапии олапарибом. Важно, что в случае *BRCA2*-мутации опухоли часто демонстрировали более высокие уровни экспрессии M2-макрофагов и сравнительно низкий уровень маркера M1-поляризации $CD68$ [12]. Патогенетически это может быть связано с особенностями взаимодействия опухолевых клеток с микросредой: M2-поляризованные макрофаги поддерживают хроническое воспаление и иммуносупрессию в опухолевом очаге, что, вероятно, делает их восприимчивыми к терапевтическому репрограммированию под воздействием олапариба [13]. Это согласуется с данными других исследований о роли PARP-ингибиторов в репрограммировании опухолевого микроокру-

жения, усилении антигенной презентации и стимуляции противоопухолевого иммунитета прежде всего за счет увеличения инфильтрации $CD8^+$ цитотоксическими лимфоцитами и снижения доли иммуносупрессивных клеточных популяций [14].

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что терапия олапарибом при мКРППЖ демонстрирует наибольшую эффективность у пациентов с мутацией гена *BRCA2*. В данной когорте больных зафиксировано статистически значимое увеличение ПСА-ВБП с медианой 12 мес по сравнению с пациентами, имеющими альтернативные генетические аберрации (медиана 3 мес).

К числу основных клинических предикторов хорошего ответа на терапию олапарибом относятся возраст < 64 лет, первично метастатический РПЖ и выраженное снижение уровня ПСА ($\geq 90\%$) после 3 мес лечения. Одновременно с этим выявлены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом — выраженное снижение уровня ПСА ($\geq 90\%$) на фоне предшествующей терапии энзалутамидом и применение доцетаксела в гормоночувствительной фазе заболевания, что достоверно коррелирует с повышенным риском прогрессирования при приеме олапариба.

Анализ иммунного микроокружения опухоли позволил нам установить дополнительные прогностические маркеры эффективности терапии: высокая концентрация M2-поляризованных макрофагов ($CD163^+ \geq 30\%$) и повышенное соотношение $CD163^+/CD68^+ (\geq 2,83)$ статистически значимо ассоциированы с более благоприятными исходами лечения. Предполагается, что иммуносупрессивный фенотип макрофагальной популяции при определенных условиях может потенцировать терапевтический эффект олапариба посредством репрограммирования воспалительных клеток и усиления противоопухолевой цитотоксичности.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о возможности внедрения комплексного мультипараметрического подхода к отбору пациентов для терапии PARP-ингибиторами, учитывающего молекулярно-генетические, клинические и иммунологические характеристики опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mateo J., de Bono J.S., Fizazi K. et al. Olaparib for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and alterations in *BRCA1* and/or *BRCA2* in the PROfound Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(5):571–83. DOI: 10.1200/JCO.23.00339
2. Heijink A.M., Talens F., Jae L.T. et al. *BRCA2* deficiency instigates cGAS-mediated inflammatory signaling and confers sensitivity to tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *Nat Commun* 2019;10(1):100. DOI: 10.1038/s41467-018-07927-y
3. Reislander T., Lombardi E.P., Groelly F.J. et al. *BRCA2* abrogation triggers innate immune responses potentiated by treatment with PARP inhibitors. *Nat Commun* 2019;10(1):3143. DOI: 10.1038/s41467-019-11048-5
4. Zitvogel L., Galluzzi L., Kepp O. et al. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15 (7):405–14. DOI: 10.1038/nri3845
5. Staniszewskaa A.D., Armenia J., Kinga M., Michalogloua C. PARP inhibition is a modulator of anti-tumor immune response in *BRCA*-deficient tumors. *Oncoimmunology* 2022;11(1):e2083755. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2083755
6. Mustafa K., Han Y., He D. et al. Poly-(ADPRibose) polymerases inhibition by Olaparib attenuates activities of the NLRP3 inflammasome and of NF- κ B in THP-1 monocytes. *PLoS One* 2024;19(2):e0295837. DOI: 10.1371/journal.pone.0295837
7. Pandey N., Black B.E. Rapid detection and signaling of DNA damage by PARP-1. *Trends Biochem Sci* 2021;46:744–57. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.014
8. Zong C., Zhu T., He J. et al. PARP mediated DNA damage response, genomic stability and immune responses. *Int J Cancer* 2022;150:1745–59. DOI: 10.1002/ijc.33918
9. Henning R.J., Bourgeois M., Harbison R.D. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) and PARP inhibitors: mechanisms of action and role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Toxicol* 2018;18:493–506. DOI: 10.1007/s12012-018-9462-2
10. Hassa P.O., Hottiger M.O. The functional role of poly(ADP-ribose) polymerase 1 as novel coactivator of NF- κ B in inflammatory disorders. *Cell Mol Life Sci* 2002;9:1534–53. DOI: 10.1007/s00018-002-8527-2
11. Dong B., Yang B., Chen W. et al. Olaparib for Chinese metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world study of efficacy and gene predictive analysis. *Med Oncol* 2022;39(5):96. DOI: 10.1007/s12032-022-01648-5
12. Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П. и др. Анализ дефицита гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2025;24(1):59–69. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69
Ievleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P. et al. Analysis of homologous recombination deficiency in prostate cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2025;24(1):59–69. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69
13. Tay J.Y., Ho J.X., Cheo F.F. et al. Microenvironment and epigenetic regulation in *BRCA1* pathogenic variant-associated breast cancers. *Cancers* 2024;16:3910. DOI: 10.3390/cancers16233910
14. Wang L., Wang D., Sonzogni O. et al. PARP-inhibition reprograms macrophages toward an anti-tumor phenotype. *Cell Rep* 2022;41(2):111462. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111462

Вклад авторов

А.И. Стукань: написание текста статьи, статистический анализ данных, обзор литературы по теме статьи, сбор данных первичной документации;

С.В. Вторушин: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания;

А.П. Богдан: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи;

Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, анализ критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;

Х.Р. Товбулатова: получение данных для анализа, анализ данных;

В.Н. Бодня, В.А. Порханов: разработка дизайна исследования, анализ данных;

А.А. Довлатбемян: сбор данных первичной документации;

М.А. Чагиев: обзор литературы по теме статьи, сбор данных первичной документации;

Д.В. Хорева: обзор литературы по теме статьи, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.I. Stukan: article writing, statistical data analysis, reviewing of publications of the article's theme, collection of primary documentation data;

S.V. Vtorushin: developing the research design, analysis of critical intellectual content;

A.P. Bogdan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

T.Yu. Semiglazova: developing the research design, analysis of critical intellectual content, final approval of the article;

Kh.R. Tovbulatova: data acquisition, data analysis;

V.N. Bodnya, V.A. Porkhanov: developing the research design, data analysis;

A.A. Dovlatbekyan: collection of primary documentation data;

M.A. Chagiev: reviewing of publications of the article's theme, collection of primary documentation data;

D.V. Khoreva: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

А.П. Богдан / A.P. Bogdan: <https://orcid.org/0000-0002-1786-6906>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Х.Р. Товбулатова / Kh.R. Tovbulatova: <https://orcid.org/0009-0008-3935-251X>

В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

А.А. Довлатбемян / A.A. Dovlatbekyan: <https://orcid.org/0009-0004-1282-0425>

М.А. Чагиев / M.A. Chagiev: <https://orcid.org/0009-0002-5890-3467>

Д.В. Хорева / D.V. Khoreva: <https://orcid.org/0009-0007-0268-867X>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 25 от 24.11.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 25 dated 24.11.2022.

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

Заявление о доступности данных. Данные, представленные в этом исследовании, доступны по запросу у соответствующего автора.

Data availability statement. Data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Поиск новых микроРНК для дифференциальной диагностики тератом

К.С. Немцева¹, В.Б. Матвеев¹, Н.В. Елкина¹, М.Д. Федорова¹, Д.С. Елкин¹, О.А. Халмурзаев¹,
М.И. Бейшембаев², Г.А. Аракелян¹, С.В. Винокурова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720020 Бишкек, Ахунбаева ул., 92

Контакты: Каролина Станиславовна Немцева karoline11111@mail.ru

Введение. На сегодняшний день отсутствуют точные модели для прогнозирования морфологического строения герминогенных опухолей яичек (ГОЯ) до оперативного лечения. По данным литературы, в качестве нового диагностического маркера ГОЯ, а также для дифференциальной диагностики основных гистологических форм после проведенной химиотерапии возможно использование микроРНК.

Цель исследования – поиск новых микроРНК как маркеров для дифференциальной диагностики тератомы и живой опухолевой ткани.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы свежемороженые образцы тканей, полученные после орхифуниктуэктомии ($n = 46$) и забрюшинной лимфаденэктомии ($n = 42$) у пациентов с диагнозом ГОЯ. Из образцов тканей выделяли микроРНК, которые анализировали с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты. В результате изучения материалов Атласа ракового генома выбраны микроРНК-196a-5p и микроРНК-200b-3p с дифференциальной экспрессией в образцах опухолевой ткани различных гистотипов ГОЯ. Данные микроРНК достоверно гиперэкспрессируются в несеминомах, при этом уровни их экспрессии в этих ГОЯ значительно различаются с таковыми как в нормальных тканях, так и в семиномах. Уровень экспрессии микроРНК-196b-5p в тератомах, образцы которых получены после забрюшинной лимфаденэктомии, достоверно выше, чем в семиномах, а уровень экспрессии микроРНК-200b-3p достоверно выше, чем в ткани с некротическими изменениями после терапии. ROC-анализ показал чувствительность 89 % и специфичность 79 % при использовании в качестве диагностического маркера микроРНК-196b-5p. Для микроРНК-200b-3p чувствительность и специфичность составили 75 и 89 % соответственно.

Заключение. В данном исследовании мы впервые продемонстрировали, что микроРНК-196a-5p и микроРНК-200b-3p обладают высоким диагностическим потенциалом в качестве маркеров для выявления различных гистотипов ГОЯ, включая тератому.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, микроРНК, молекулярно-генетический маркер, тератома, диагностика

Для цитирования: Немцева К.С., Матвеев В.Б., Винокурова С.В. и др. Поиск новых микроРНК для дифференциальной диагностики тератом. Онкоурология 2025;21(2):119–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-119-125>

Search for new microRNAs for differential diagnosis of teratomas

K.S. Nemtseva¹, V.B. Matveev¹, N.V. Elkina¹, M.D. Fedorova¹, D.S. Elkin¹, O.A. Khalmurzaev¹, M.I. Beyshembaev²,
G.A. Arakelyan¹, S.V. Vinokurova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 92 Akhunbayev St., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic

Contacts: Karolina Stanislavovna Nemtseva karoline11111@mail.ru

Background. Currently, there are no accurate models for prediction of morphological structure of testicular germ cell tumors (TGCTs) prior to surgical treatment. According to literature data, microRNAs can be used as a new diagnostic marker of TGCT and for differential diagnosis of the main histological forms after chemotherapy.

Aim. Search for new microRNAs as markers for differential diagnosis of teratoma and live tumor tissues.

Materials and methods. In the study, freshly frozen tissue samples obtained after orchifuniculectomy ($n = 46$) and retroperitoneal lymph node dissection ($n = 42$) in patients with TGCT diagnosis were analyzed. MicroRNAs were isolated from tissue samples and analyzed using reverse transcription polymerase chain reaction.

Results. After studying the Cancer Genome Atlas, microRNA-196a-5p and microRNA-200b-3p with differential expression in tissue samples of different histological types of TGCT were identified. These microRNA are significantly overexpressed in non-seminomas, and their expression levels significantly differ from expression levels in normal tissues and seminomas. The level of microRNA-196b-5p expression in teratomas obtained after retroperitoneal lymph node dissection is significantly higher than in seminomas, and microRNA-200b-3p expression level is significantly higher than in tissues with necrotic changes. ROC analysis has shown 89 % sensitivity and 79 % specificity for microRNA-196b-5p as a diagnostic marker. For microRNA-200b-3p, sensitivity and specificity were 75 and 89 %, respectively.

Conclusion. In this study, we have shown for the first time that microRNA-196a-5p and microRNA-200b-3p have high diagnostic potential as markers for identification of various types of TGCTs including teratoma.

Keywords: germ cell tumor, microRNA, molecular and genetic marker, teratoma, diagnosis

For citation: Nemtseva K.S., Matveev V.B., Vinokurova S.V. et al. Search for new microRNAs for differential diagnosis of teratomas. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):119–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-119-125>

Введение

Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) — это основной метод лечения пациентов с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ) после химиотерапии. Показанием к выполнению операции является наличие остаточных опухолевых масс >1 см после 1-й линии системной терапии для несеминомных ГОЯ. При резидуальных семиномах определена тактика наблюдения за пациентами с наличием опухолевых масс <3 см, тогда как тактика ведения пациентов с диаметром опухоли >3 см дискуссионна [1]. По данным морфологического исследования только в 10 % случаев в забрюшинных лимфатических узлах определяется жизнеспособная опухолевая ткань, в 40 % — тератома и в 50 % — фиброз/некроз [2].

Анализ литературы позволяет выделить несколько факторов прогноза некротических изменений опухоли после химиотерапии у пациентов с несеминомной ГОЯ, к которым можно отнести нормализовавшийся уровень опухолевых маркеров, размер резидуальной опухоли <2 см, уменьшение >90 % объема метастазов. Модель линейной регрессии, прогнозирующая некротические изменения забрюшинных метастазов после индукционной терапии и использующая перечисленные факторы, имеет точность 78 % [3].

Стоит отметить, что на сегодняшний день ни одна предиктивная модель, которая способна точно дифференцировать некроз, тератому и жизнеспособную опухоль до операции, в практике не применяется.

Результаты исследований клеточных микроРНК, используемых в качестве биомаркеров при ГОЯ, уже позволяют ответить на ряд вопросов при постановке диагноза, оценке терапии и прогнозе рецидива заболевания.

Ученые из Торонто определяли уровни микроРНК-371-3p в плазме крови 82 пациентов с несеминомной ГОЯ до проведения ЗЛАЭ. В этой работе авторы про-

демонстрировали высокую (100 % ($p = 0,02$)) чувствительность микроРНК-371-3p при выявлении жизнеспособной опухоли среди групп пациентов, у которых забрюшинные лимфатические узлы имели размеры 3 см и более [4].

Однако одним из ограничений использования микроРНК-371-3p в качестве маркера ГОЯ является отсутствие экспрессии в тератомах. При этом выявление в плазме крови микроРНК-371-3p с помощью разнообразных модификаций полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе цифровой ПЦР, демонстрирует высокую точность диагностики и последующего мониторинга пациентов с различными гистотипами ГОЯ, за исключением «чистой» тератомы [5]. Тест обладает чувствительностью >90 % при специфичности 100 % [6]. Следовательно, существует необходимость поиска микроРНК, применение которых могло бы восполнить недостаток в выявлении тератом с помощью малоинвазивных подходов.

В крупном исследовании, включившем 137 пациентов с первичной ГОЯ, в качестве потенциального биомаркера тератомы, опухолей желточного мешка и смешанных опухолей, содержащих эти элементы, была предложена микроРНК-375 [7]. Однако в последующих многочисленных исследованиях не показаны статистически значимые результаты по экспрессии микроРНК-375 в плазме пациентов, что исключает использование этого маркера для выявления тератом [8, 9].

Цель исследования — поиск новых микроРНК для применения как маркеров в дифференциальной диагностике тератомы и живой опухолевой ткани, а также фиброзно-некротических изменений.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 88 пациентов, получавших лечение в НМИЦ онкологии

Таблица 1. Гистологическая характеристика опухолей яичек
Table 1. Histological characteristics of testicular tumors

Гистологическая характеристика Histological characteristic	Количество образцов, n (%) Number of samples, n (%)
Чистая семинома Pure seminoma	20 (43,5)
Несеминозные герминогенные опухоли: Non-seminomatous germ cell tumors:	6 (13,1)
зрелая тератома mature teratoma	2 (4,3)
незрелая тератома immature teratoma	1 (2,1)
эмбриональный рак embryonal cancer	3 (6,5)
Опухоли смешанного строения: Tumors with mixed structure:	19 (41,3)
тератома, эмбриональный рак teratoma, embryonal cancer	2 (4,3)
тератома, опухоль желточного мешка teratoma, yolk sac tumor	2 (4,3)
тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка teratoma, embryonal cancer, yolk sac tumor	4 (8,6)
тератома, эмбриональный рак, хориокарцинома teratoma, embryonal cancer, choriocarcinoma	1 (2,1)
эмбриональный рак, опухоль желточного мешка embryonal cancer, yolk sac tumor	2 (4,3)
эмбриональный рак, хориокарцинома embryonal cancer, choriocarcinoma	1 (2,1)
семинома, тератома seminoma, teratoma	1 (2,1)
семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка seminoma, embryonal cancer, yolk sac tumor	3 (6,5)
семинома, опухоль желточного мешка seminoma, yolk sac tumor	1 (2,1)
семинома, хориокарцинома seminoma, choriocarcinoma	1 (2,1)
семинома, хориокарцинома, тератома seminoma, choriocarcinoma, teratoma	1 (2,1)
Некроз Necrosis	1 (2,1)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	46 (100)

им. Н.Н. Блохина по поводу морфологически верифицированного диагноза ГОЯ. Всем пациентам в зависимости от стадии опухолевого процесса и проведенного лечения выполнены орхифунгулэктомия ($n = 46$) или ЗЛАЭ ($n = 42$), после чего образцы опухолевой и нормальной тканей яичка и удаленных забрюшинных опухолевых масс были заморожены в жидком азоте и хранились при температуре -80°C в специализированных криобриках. Гистологические характери-

Таблица 2. Гистологическая характеристика удаленных забрюшинных лимфатических узлов

Table 2. Histological characteristics of removed retroperitoneal lymph nodes

Гистологическая характеристика Histological characteristics	Количество образцов, n (%) Number of samples, n (%)
Фиброз/некроз Fibrosis/necrosis	14 (33,33)
Тератома Teratoma	14 (33,33)
Тератома, фиброз/некроз Teratoma, fibrosis/necrosis	8 (19,04)
Жизнеспособная опухоль Viable tumor	6 (14,29)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	42 (100)

стики опухолей яичка и удаленных забрюшинных лимфатических узлов представлены в табл. 1, 2.

Выделение микроРНК

МикроРНК из опухолевых и нормальных тканей выделяли с помощью набора SKYamp miRcute miRNA Isolation Kit (SkyGen, Россия) в соответствии с протоколом производителя. МикроРНК растворяли в 50 мкл воды, не содержащей рибонуклеазы, и хранили при -70°C до проведения анализа. Концентрацию выделенных микроРНК в образцах измеряли с использованием набора Qubit™ microRNA Assay Kit (Invitrogen, США), согласно инструкции производителя, на приборе Qubit™ Fluorimeter 2.0 (Invitrogen, США).

Обратная транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция

Для количественного определения исследуемых микроРНК проводили ПЦР с обратной транскрипцией в соответствии с методикой, описанной С. Chen и соавт. [10]. Праймеры и зонды были синтезированы компанией «ДНК-Синтез» (Россия). ПЦР проводили в приборе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Относительный уровень микроРНК в опухолевых и нормальных тканях оценивали с применением $-\Delta\text{Ct}$ -метода [11]. В качестве референсного гена использовали малую ядерную РНК U6.

Статистический анализ

Для анализа значимости различий уровней микроРНК применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни для 2 групп и тест Краскела–Уоллиса с посткритерием множественных сравнений Данна – для 3 и более групп. Статистическую обработку

проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.1.

Результаты

На собственной выборке образцов мы проанализировали известную из литературы микроРНК-375-5р, а также новые перспективные для дифференциальной диагностики тератом микроРНК-196b-5р и микроРНК-200b-3р. Две последние микроРНК были отобраны для работы на основании биоинформатического анализа выборки ГОЯ (Testicular Germ Cell Tumors, TGCTs) из баз данных Атласа ракового генома (Tissue Cancer Genome Atlas, TCGA).

Для оценки экспрессии микроРНК в герминогенных опухолях мы использовали образцы, полученные после орхифунгулектомии (19 парных образцов семинома яичек, 18 парных образцов опухолей с преобладанием несеминома компонента). Образцы с широкой гетерогенностью и преобладанием семинома не оценивались с целью исключения перекрестной экспрессии микроРНК семиномными опухолевыми клетками. Выборка ЗЛАЭ составила 42 пациента (фиброз/некроз – 14, тератома – 14, тератома + фиброз/некроз – 8, жизнеспособная опухоль – 6).

Как видно на рис. 1, а, микроРНК-375-5р характеризуется повышенным уровнем экспрессии в несеминома опухолевой ткани ($n = 18$) по сравнению с таковым в семиномах ($n = 19$). Уровень экспрессии микроРНК-375-5р достоверно не изменялся в тканях тератомы ($n = 14$) в отличие от реакции в некротических тканях ($n = 14$), полученных после ЗЛАЭ (рис.1, б). Можно сделать предположение, что высокий уровень экспрессии микроРНК-375-5р в образцах ГОЯ без семинома компонента связан с присутствием в них других гистотипов, отличных от тератом.

Таким образом, можно сделать вывод, что микроРНК-375-5р гиперэкспрессируется только в несеминомах. Полученные данные об отсутствии экспрессии микроРНК-375-5р в тератомах исключают возможность использовать данную микроРНК в дифференциальной диагностике тератом в забрюшинных лимфатических узлах.

Данные экспрессии кандидатных микроРНК-196b-5р и микроРНК-200b-3р представлены на рис. 2 и 3.

Как видно на рис. 2, а, микроРНК-196b-5р, как и микроРНК-375-5р, достоверно гиперэкспрессируется в несеминомах, при этом наблюдается значимая разница в экспрессии в несеминомах, нормальной ткани и семиномах. Ключевое отличие микроРНК-196b-5р от микроРНК-375-5р – значительно более высокий уровень экспрессии в тканях тератом лимфатических узлов по сравнению с таковым в некротически измененных тканях (рис. 2, б). Также достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-196b-5р выявлено

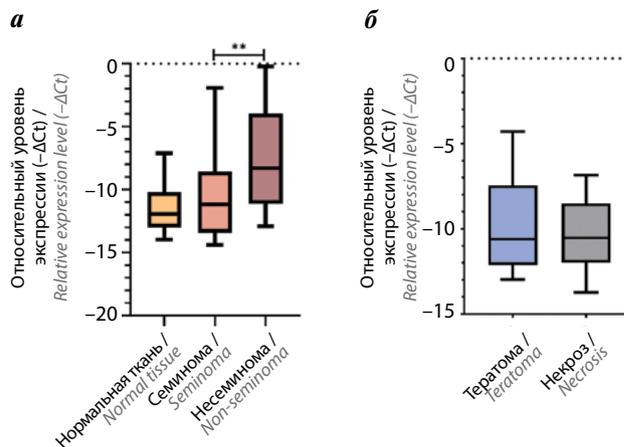


Рис. 1. Диаграммы относительных уровней экспрессии микроРНК-375-5р: а – в тканях опухолей с семиномным и несеминомным гистологическим типом и в нормальной ткани, полученных после орхифунгулектомии; б – в тканях тератомы и некротической ткани, полученных после забрюшинной лимфаденэктомии. $**p < 0,0082$. Здесь и на рис. 2 и 3: указано отрицательное значение разницы экспрессии микроРНК и малой ядерной РНК U6, являющейся нормализатором экспрессии

Fig. 1. Diagrams of relative microRNA-375-5p expression levels: а – in tumor tissues with seminoma and non-seminoma histological type and in normal tissue obtained after orchifuniculectomy; б – in teratoma tissues and necrotic tissues obtained after retroperitoneal lymph node dissection. $**p < 0.0082$. Here and in Fig. 2 and 3: negative value of the difference in expression of microRNA and U6 small nuclear RNA serving as a normalization factor for expression is shown

в тератомах, образцы которых получены после ЗЛАЭ, в сравнении «чистыми» семиномами (рис. 2, в).

Схожие результаты демонстрирует микроРНК-200b-3р, повышенная экспрессия которой также наблюдается в образцах несеминома, среди которых основной вклад вносит гиперэкспрессия в тератомах (рис. 3 а, в). Для образцов лимфатических узлов с метастазами тератом наблюдается аналогичная картина: уровень экспрессии микроРНК-200b-3р достоверно выше, чем в тканях с некротическими изменениями (рис. 3, б).

Для оценки диагностической значимости микроРНК-375-5р, микроРНК-196b-5р и микроРНК-200b-3р мы провели ROC-анализ. При этом сравнивали уровни экспрессии в образцах тератом и некроза в лимфатических узлах. Результаты ROC-анализа представлены на рис. 4.

Результаты ROC-анализа показали, что микроРНК-196b-5р характеризуется наибольшим значением площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) 0,9 (чувствительность 89 %, специфичность 79 %; $p = 3,10 \times 10^{-8}$); для микроРНК-200b-3р AUC 0,86 (чувствительность 75 %, специфичность 89 %; $p = 4,47 \times 10^{-7}$). Такие данные указывают на высокий диагностический потенциал этих микроРНК в отношении тератомы. Что касается микроРНК-375-5р, то она часто исследуется на

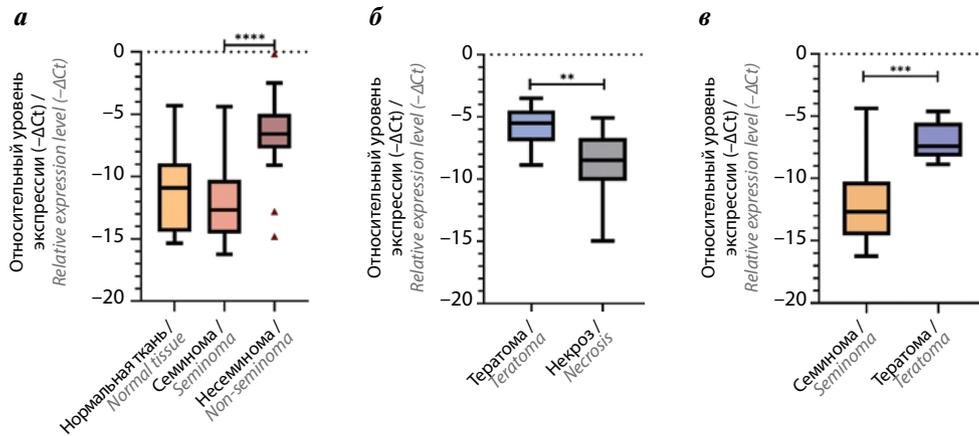


Рис. 2. Диаграммы относительных уровней экспрессии микроРНК-196b-5p: а – в тканях опухолей с семиночным и несеминочным гистологическим типом и в нормальной ткани, полученных после орхифунгулэктомии; б – в тканях тератом и некротической ткани, полученных после забрюшинной лимфаденэктомии; в – в тканях семинома из группы забрюшинной лимфаденэктомии и тератом из группы орхифунгулэктомии. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$. **** $p < 0,0001$

Fig. 2. Diagrams of relative microRNA-196b-5p expression levels: а – in tumor tissues with seminoma and non-seminoma histological type and in normal tissue obtained after orchifuniculectomy; б – in teratoma tissues and necrotic tissues obtained after retroperitoneal lymph node dissection; в – in seminoma tissues from the retroperitoneal lymph node dissection group and teratomas from the orchifuniculectomy group. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$. **** $p < 0.0001$

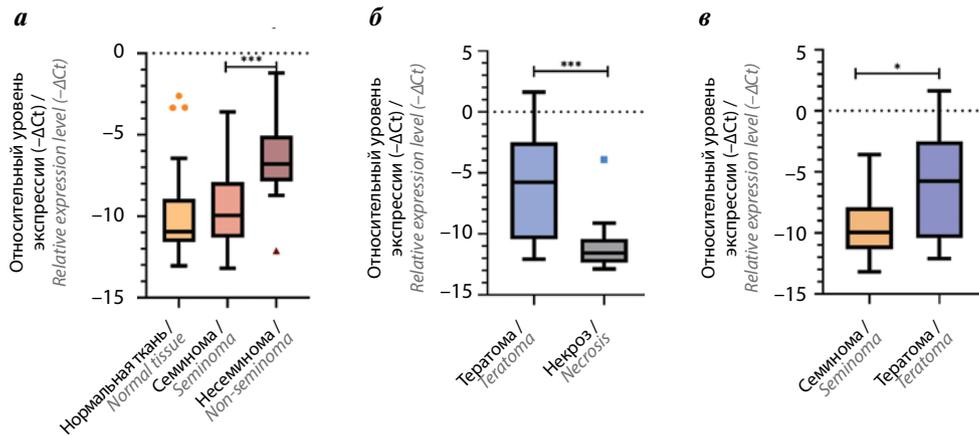


Рис. 3. Диаграммы относительных уровней экспрессии микроРНК-200b-3p: а – в тканях опухолей с семиночным и несеминочным гистологическим типом и нормальной ткани, полученных после орхифунгулэктомии; б – в тканях тератом и некротической ткани, полученных после забрюшинной лимфаденэктомии; в – в тканях семинома из группы забрюшинной лимфаденэктомии и тератом из группы орхифунгулэктомии. * $p < 0,05$. *** $p < 0,001$

Fig. 3. Diagrams of relative microRNA-200b-3p expression levels: а – in tumor tissues with seminoma and non-seminoma histological type and in normal tissue obtained after orchifuniculectomy; б – in teratoma tissues and necrotic tissues obtained after retroperitoneal lymph node dissection; в – in seminoma tissues from the retroperitoneal lymph node dissection group and teratomas from the orchifuniculectomy group. * $p < 0.05$. *** $p < 0.001$

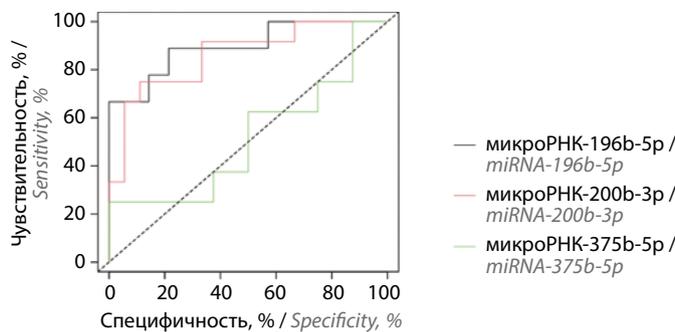


Рис. 4. ROC-кривые, демонстрирующие потенциальную значимость в дифференциальной диагностике микроРНК-196b-5p (черная кривая), микроРНК-200b-3p (красная кривая), микроРНК-375b-5p (зеленая кривая) в отношении тератом против некроза в тканях лимфатических узлов

Fig. 4. ROC curves demonstrating potential significance of microRNA-196b-5p (black curve), microRNA-200b-3p (red curve), microRNA-375b-5p (green curve) for differential diagnosis of teratomas versus necrosis in lymph node tissues

предмет использования в дифференциальной диагностике тератом [8, 9, 12]. Полученные нами результаты не выявили значимого диагностического потенциала данной микроРНК (AUC 0,52; $p = 0,92$), что полностью согласуется с данными литературы [13].

Заключение

Анализ микроРНК-196b-5p и микроРНК-200b-3p показал, что их использование оправдано в диагностике тератомного компонента опухолей в лимфатических узлах после химиотерапии. Обнадуживают высокие

показатели чувствительности и специфичности применения исследованных микроРНК в дифференциальной диагностике тератом и фиброза/некроза.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего исследования микроРНК в качестве диагностических сывороточных биомаркеров для дооперационной дифференциальной диагностики остаточных опухолевых масс. Окончательные выводы возможны после валидации полученных данных в результате анализа плазмы крови пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol* 2015;68(6):1054–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.044
2. Kollmannsberger C., Daneshmand S., So A. et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28:537–42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0755
3. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М. и др. Забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии при диссеминированных несеминозных герминогенных опухолях яичка. *Онкоурология* 2010;6(1):54–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-52-58
Matveev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M. et al. Retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy in metastatic testicular non-seminoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;6(1):52–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-52-58
4. Leão R., van Agthoven T., Figueiredo A. et al. Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular non-seminoma germ cell tumor. *J Urol* 2018;200(1):126–35. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.068
5. Christiansen A., Lobo J., Fankhauser C.D. et al. Integrated expression of circulating miR375 and miR371 to identify teratoma and active germ cell malignancy components in malignant germ cell tumors. *Eur Urol* 2021;1:35–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.032
6. Sequeira J.P., Lobo J., Constâncio V. et al. DigiMir Test: establishing a novel pipeline for MiR-371a quantification using droplet digital PCR in liquid biopsies from testicular germ cell tumor patients. *Front Oncol* 2022;12:876732. DOI: 10.3389/fonc.2022.876732
7. Shen H., Shih J., Hollern D.P. et al. Integrated molecular characterization of testicular germ cell tumors. *Cell Rep* 2018;23(11):3392–406. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.039
8. Lafin J.T., Kenigsberg A.P., Meng X. et al. Serum small RNA sequencing and miR-375 assay do not identify the presence of pure teratoma at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Urol Open Sci* 2021;26:83–7. DOI: 10.1016/j.euros.2021.02.003
9. Moore J.A., Lehner M.J., Anfossi S. et al. Predictive capacity of a miRNA panel in identifying teratoma in post-chemotherapy consolidation surgeries. *BJU Int* 2023;4(1):81–7. DOI: 10.1002/bco2.143
10. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J. et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005;33(20):e179. DOI: 10.1093/nar/gni178
11. Schmittgen T., Livak K. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008;3(6):1101–8. DOI: 10.1038/nprot.2008.73
12. Belge G., Grobelny F., Matthies C. et al. Serum level of microRNA-375-3p is not a reliable biomarker of teratoma. *In Vivo* 2020;34(1):163–8. DOI: 10.21873/invivo.11757
13. Yodkunnatham N., Pandit K., Puri D. et al. MicroRNAs in testicular germ cell tumors: the teratoma challenge. *Int J Mol Sci* 2024;25(4):2156. DOI: 10.3390/ijms25042156

Вклад авторов

К.С. Немцева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, статистический анализ данных, обзор литературы, написание статьи;

В.Б. Матвеев, С.В. Винокурова, М.И. Бейшембаев: разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ данных, редактирование текста статьи;

Н.В. Елкина, М.Д. Федорова, Д.С. Елкин, О.А. Халмурзаев, Г.А. Аракелян: лабораторно-диагностический этап работы, анализ данных.

Authors' contributions

K.S. Nemtseva: concept and design development, data collection, statistical data analysis, literature review, article writing;

V.B. Matveev, S.V. Vinokurova, M.I. Beyshembaev: concept and design development, statistical data analysis, article editing;

N.V. Elkina, M.D. Fedorova, D.S. Elkin, O.A. Khalmurzaev, G.A. Arakelyan: laboratory and diagnostic stage, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Немцева / K.S. Nemtseva: <https://orcid.org/0000-0002-1002-161X>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Н.В. Елкина / N.V. Elkina: <https://orcid.org/0000-0002-0503-6016>
М.Д. Федорова / M.D. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8813-7516>
Д.С. Елкин / D.S. Elkin: <https://orcid.org/0000-0002-4793-6063>
О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>
М.И. Бейшембаев / M.I. Beyshebaev: <https://orcid.org/0000-0002-3396-4047>
Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>
С.В. Винокурова / S.V. Vinokurova: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>

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 этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 11 от 28.11.2024.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 11 dated 28.11.2024.

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

Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с местно-распространенным раком почки и критическим поражением коронарных артерий: клинический случай

З.А. Багателия¹, Д.Н. Греков¹, С.С. Лебедев¹, Н.Ю. Соколов¹, А.Г. Миненкова¹, И.А. Глушенко¹, Н.С. Чибисов¹, Р.М. Медведев², К.Б. Колонтарев^{1,2}, Л.В. Решетов², К.С. Скрупский¹, А.В. Говоров^{1,2}, Д.Ю. Пушкарь^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Роман Михайлович Медведев rmedwedew@gmail.com

На сегодняшний день тактика лечения опухолевых заболеваний мочевыводящих путей в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы является предметом оживленной дискуссии в научном сообществе. В мировых и отечественных источниках литературы встречается небольшое количество клинических случаев или представлены небольшие ретроспективные выборки, проанализированные в условиях одной клинической базы. Задача данной работы – помочь определить правильную очередность этапов лечения и приоритет каждого медицинского вмешательства у больных этой непростой когорты. В статье представлен результат успешного выполнения радикальной нефрэктомии пациенту с папиллярным почечно-клеточным раком стадии pT3aN0M0 через 1 мес после аортокоронарного шунтирования по поводу многососудистого поражения коронарных артерий.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, радикальная нефрэктомия, аортокоронарное шунтирование

Для цитирования: Багателия З.А., Греков Д.Н., Лебедев С.С. и др. Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с местно-распространенным раком почки и критическим поражением коронарных артерий: клинический случай. Онкоурология 2025;21(2):126–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-126-131>

Multidisciplinary approach in treatment of a patient with locally advanced renal cancer and critical coronary artery disease: clinical case

Z.A. Bagatelia¹, D.N. Grekov¹, S.S. Lebedev¹, N. Yu. Sokolov¹, A.G. Minenkova¹, I.A. Glushenko¹, N.S. Chibisov¹, R.M. Medvedev¹, K.B. Kolontarev^{1,2}, L.V. Reshetov², K.S. Skrupskiy¹, A.V. Govorov^{1,2}, D. Yu. Pushkar^{1,2}

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

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Roman Mihaylovich Medvedev rmedwedew@gmail.com

Today, the tactics of treating tumor diseases of the urinary tract with concomitant pathology of the cardiovascular system are the subject of active discussion in the scientific community. There is a small number of published clinical cases, and only small retrospective monocentric series. The goal of this clinical case presentation is to help to establish the correct sequence of treatment steps and determine the priority of each medical intervention in this difficult cohort of patients. The article presents the result of successful radical nephrectomy in a patient with papillary renal cell carcinoma pT3aN0M0 one month after coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease.

Keywords: renal cell carcinoma, radical nephrectomy, coronary artery bypass grafting

For citation: Bagatelia Z.A., Grekov D.N., Lebedev S.S. et al. Multidisciplinary approach in treatment of a patient with locally advanced renal cancer and critical coronary artery disease: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):126–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-126-131>

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются ведущими причинами смертности среди лиц пожилого возраста [1]. Кроме этого, число онкологических пациентов с тяжелыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает по мере увеличения доли пожилых людей в общей популяции [2]. Выбор тактики ведения больных данной группы на сегодняшний день остается дискуссионным. Существует 2 принципиально различных хирургических подхода – simultaneous хирургические вмешательства и этапное лечение. Несмотря на последние достижения хирургической техники, реанимационного и анестезиологического обеспечения [3–6], simultaneous хирургические вмешательства несут более высокий риск развития послеоперационных осложнений, распространения опухолевых клеток, а по данным некоторых авторов, даже приводят к активации роста скрытых злокачественных новообразований [7]. К недостаткам этапного подхода можно отнести риск быстрого прогрессирования онкологического заболевания, что усугубляется еще большим снижением иммунного статуса пациента в связи со значительным хирургическим вмешательством в условиях искусственного кровообращения [2, 8–10].

Количество публикаций по данной теме ограничено. В российских источниках литературы встречаются отдельные сообщения, посвященные лечению сочетанной онкологической и сердечно-сосудистой патологии, где необходимо хирургическое лечение по каждой указанной нозологии [11, 12].

Для выработки правильной тактики нами представлен клинический случай двухэтапного лечения пациента с папиллярным почечно-клеточным раком и сопутствующей тяжелой формой ИБС.

Клинический случай

Пациент К., 67 лет, в марте 2024 г. обратился в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина с жалобами на потерю аппетита, одышку при физической нагрузке. При обследовании по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием визуализировано объемное образование левой почки с неровным контуром, активно накапливающее контрастный препарат, размером 19 × 12 см (рис. 1). Опухоль прорастает к поясничной мышце в проекции нижнего полюса почки. Данных о прорастании в сосуды или опухолевые тромбы не получено.



Рис. 1. Компьютерная томография органов забрюшинного пространства, артериальная фаза 1,25 мм (сверху фронтальная проекция, снизу аксиальная проекция)

Fig. 1. Computed tomography of the retroperitoneal space, arterial phase 1.25 mm (frontal projection on the top, axial projection on the bottom)

Пациенту была выполнена биопсия почки. По результатам иммуногистохимического исследования биопсийного материала морфологическая и иммунологическая картина более всего соответствует папиллярному почечно-клеточному раку III степени клеточной анаплазии по ядерной системе градации.

По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка по Симпсону составила 39 %. Выявлен акцент нижней, задней, боковой стенок и верхушки левого желудочка. Глобальная сократимость левого желудочка умеренно снижена, диастолическая функция нарушена по типу замедленной релаксации. Левые камеры сердца незначительно расширены. Давление в легочной артерии в пределах нормы. Незначительное количество жидкости в полости перикарда. По данным коронарографии у пациента было выявлено критическое многососудистое поражение коронарного русла: стеноз ствола левой коронарной артерии до 90 %, передняя нисходящая артерия

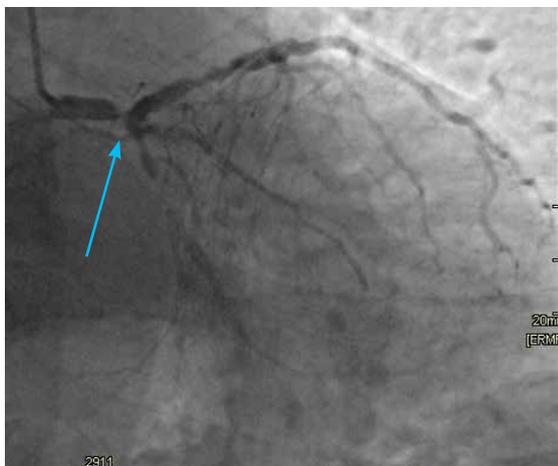


Рис. 2. Коронарография. Окклюзированная левая коронарная артерия (стрелка)

Fig. 2. Coronarography. Occluded left coronary artery (arrow)

окклюзирована в средней трети (рис. 2). Огибающая артерия окклюзирована в средней трети. Ветвь тупого края – в проксимальной трети субтотальный стеноз; правая коронарная артерия окклюзирована в средней трети (рис. 3).

Таким образом, пациенту было показано хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии слева, но с учетом фоновой ИБС, а также низкой фракции выброса анестезиологические риски были расценены как крайне высокие.

На мультидисциплинарном консилиуме с участием врачей-кардиохирургов, специалистов по лекарственному лечению и хирургов-онкоурологов принято совместное решение о проведении хирургического лечения в объеме радикальной нефрэктомии слева после выполнения аортокоронарного

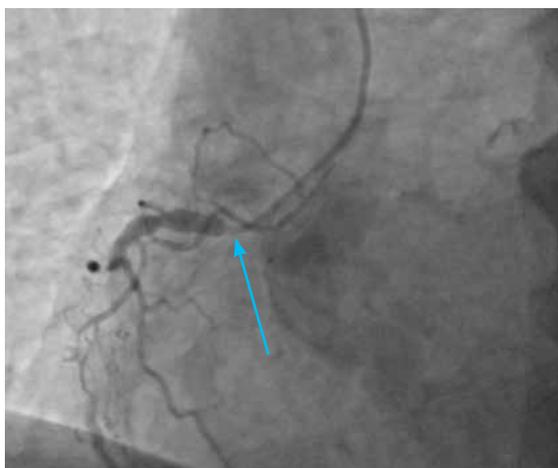


Рис. 3. Коронарография. Окклюзированная правая коронарная артерия (стрелка)

Fig. 3. Coronarography. Occluded right coronary artery (arrow)

шунтирования в условиях искусственного кровообращения в связи с диффузным дистальным поражением коронарного русла и низкой фракцией выброса.

В отделении кардиохирургии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина 09.04.2024 пациенту было проведено маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии, аутовенозное аортокоронарное шунтирование заднебоковой артерии и диагональной артерии Y-образным анастомозом, правой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения (рис. 4). Послеоперационный период протекал без особенностей. На 2-е сутки пациент переведен из реанимации, на 9-е сутки выписан из стационара.

Пациент проходил реабилитацию совместно с врачами лечебной физкультуры амбулаторно по месту жительства. После операции аортокоронарного шунтирования была выполнена контрольная эхокардиография, фракция выброса левого желудочка составила 45 %.

Пациенту в условиях онкоурологического отделения 15.05.2024 было проведено хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. Страховой дренаж и уретральный катетер удалены на 1-е сутки после контрольного ультразвукового исследования.

По результатам послеоперационного морфологического исследования с иммуногистохимическим исследованием у пациента диагностирован папиллярный почечно-клеточный рак pT3aN0M0R0, степень клеточной анаплазии по ISUP 4 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) (рис. 5, 6).

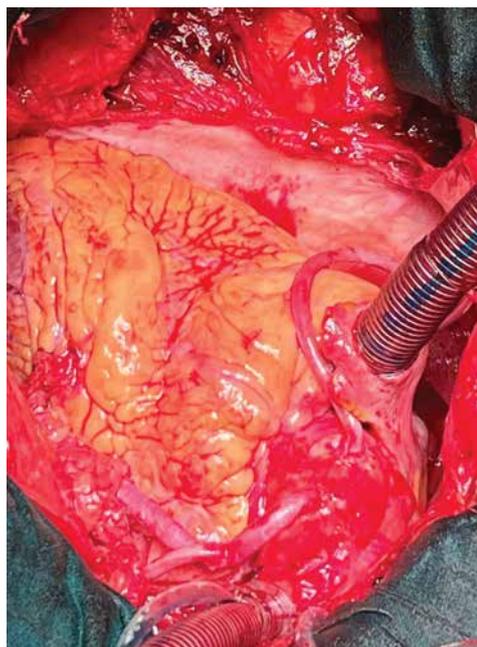


Рис. 4. Интраоперационная фотография. Результат операции аортокоронарного шунтирования

Fig. 4. Intraoperative photo. Result of aortocoronary shunt surgery

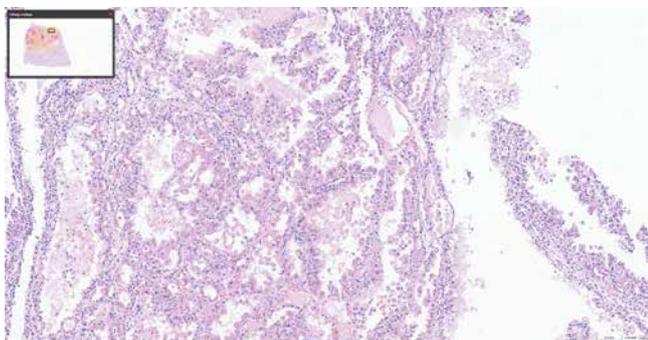


Рис. 5. Морфологическое исследование опухоли
Fig. 5. Morphological examination of the tumor

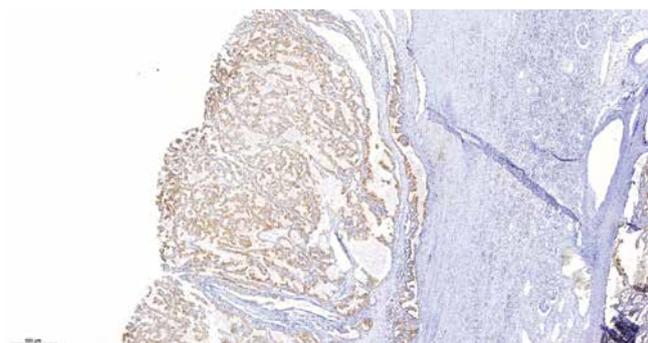


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование опухоли, маркер amacr
Fig. 6. Immunohistochemical examination of the tumor, amacr marker

По результатам морфологического и иммуногистохимического исследований пациенту показано наблюдение у врача-онколога с контрольным обследованием в объеме компьютерной томографии с внутривенным контрастированием через 6, 12, 24 и 36 мес в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов касательно локализованного рака почки высокого риска.

Обсуждение

Вопрос выбора лечебной тактики у больных раком почки с тяжелой кардиологической патологией остается открытым. В докладе академика РАН И.Е. Хатькова на общем собрании Отделения медицинских наук РАН 27.05.2024 были представлены данные Московского онкологического регистра, согласно которым более 40 % зарегистрированных больных являются лицами старше 70 лет. Большинство пациентов имеют сопутствующие заболевания, в частности болезни системы кровообращения, что говорит о высоких анестезиологических рисках, а также невозможности в ряде случаев начать специализированное лечение без коррекции сердечно-сосудистой патологии [13]. По данным некоторых авторов, в ряде наблюдений были продемонстрированы результаты симультанных операций с небольшим количеством осложнений и минимальной летальностью. А применение кардио-

хирургических оперативных вмешательств без экстракорпорального кровообращения, таких как коронарное шунтирование по методике off-pump, позволило снизить тяжесть сердечно-сосудистого этапа, а значит, и риск послеоперационных осложнений и 30-дневной летальности одномоментного хирургического лечения больных с сочетанными заболеваниями [14–18].

Стратегия лечения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований зависит от множества факторов. Пациентам с острым коронарным синдромом, нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда на 1-м этапе показана реваскуляризация миокарда, после чего необходимо планировать 2-й этап [19]. С другой стороны, стабильные формы ИБС рекомендуется корректировать медикаментозно перед хирургическим вмешательством по поводу онкологического заболевания [19].

Природа злокачественного образования также влияет на принятие решений. В случае новообразований почек и мочевого пузыря важное значение приобретает предоперационная визуализация. Большое образование с местной инвазией диктует необходимость более радикального хирургического вмешательства с последующим проведением адьювантной химиотерапии и/или лучевой терапии, что определенно требует компенсированного коронарного кровообращения. В данных случаях восстановление коронарного кровотока имеет первостепенное значение.

На сегодняшний день многие авторы в качестве коронарной реваскуляризации отдают предпочтение коронарному шунтированию по методике off-pump [16, 17, 20]. Положение Тренделенбурга и внутривенное введение растворов являются двумя основными мерами предосторожности для обеспечения гемодинамической стабильности во время данной процедуры [17, 20]. В предоперационном периоде авторы также рекомендуют поддерживать уровень калия выше 4,5 мэкв/л в целях снижения риска развития аритмии [20]. Однако в нашем клиническом случае у пациента имелось многососудистое поражение, что увеличивало риск развития инфаркта миокарда интраоперационно при использовании методики off-pump.

В нашей клинике выбор тактики ведения больных данной группы основывается в первую очередь на соматическом статусе пациента с использованием шкал для расчета операционного риска у коморбидных больных, на тяжести конкурирующего заболевания, а также на персонализированной оценке злокачественного образования — факторах неблагоприятного прогноза, биологическом статусе опухоли и особенностях метастазирования. В данной работе мы продемонстрировали пример успешного и безопасного двухэтапного подхода к лечению большого почечно-клеточным раком на фоне тяжелой коронарной недостаточности.

Заключение

Хирургическое лечение тяжелой сопутствующей ИБС у больных раком почки является эффективным методом профилактики развития инфаркта миокарда, а также других послеоперационных осложнений во время и после оперативного вмешательства по поводу онкологического

заболевания. Окончательный выбор хирургической тактики должен определяться на междисциплинарном консилиуме с применением персонализированного подхода к пациенту с учетом не только операционного и анестезиологического рисков, но и особенностей конкретного злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zielinski J., Jaworski R., Pawlaczyk R. et al. Simultaneous surgery for critical aortic stenosis and gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol* 2010;16(9):1161–4. DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1161
2. Takahashi T., Nakano S., Shimazaki Y. et al. Concomitant coronary bypass grafting and curative surgery for cancer. *Surg Today* 1995;25:131–5. DOI: 10.1007/BF00311084
3. Watanabe S., Shimokawa S., Sakasegawa K. et al. Simultaneous operation for lung tumor and cardiovascular disease. *Kyobu Geka* 2000;53:353–7.
4. Moertel C.G. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer* 1977;40:1786–92. DOI: 10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2
5. Чисов В.И., Трахтенберг А.К. Множественные первичные злокачественные опухоли. М.: Медицина, 2000. Chissov V.I., Trakhtenberg A.K. Multiple primary malignant tumors. Moscow: Meditsina, 2000.
6. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. М.: Медицина, 1994. Kharchenko V.P., Kusmin I.V. Lung cancer. Moscow: Meditsina, 1994.
7. Darwazah A.K., Shehata S. Detrimental effect of cardiopulmonary bypass (CPB) on malignant disease. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:13. DOI: 10.1186/1749-8090-6-13
8. Litmathe J., Atmaca N., Mengheshha D., Krian A. Combined procedures using the extracorporeal circulation and urologic tumor operation – experiences in six cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:132–5. DOI: 10.1016/s1569-9293(03)00236-6
9. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S. et al. Simultaneous operations in thoraco-abdominal clinical oncology. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1020–4. DOI: 10.1016/s0169-5002(00)80468-7
10. Hill G.E., Whitten C.W., Landers D.F. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:367–75. DOI: 10.1016/s1053-0770(97)90107-5
11. Peeters B., Moreels N., Vermassen F., van Herzele I. Management of abdominal aortic aneurysm and concomitant malignant disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2019; 60(4):468–75. DOI: 10.23736/s0021-9509.19.1094
12. Давыдов М.И., Акчури Р.С., Герасимов С.С. и др. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2010;(8):4–10. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S. et al. Simultaneous surgery of competing cardio-vascular and malignant diseases of lungs and mediastinum. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2010;(8):4–10. (In Russ.).
13. Хатьков И.Е. Доклад на общем собрании ОМедД РАН от 27.05.2024. Khatkov I.E. Presentation at the general meeting of the Medical Sciences Division of the Russian Academy of Sciences from 27.05.2024. (In Russ.).
14. Лищук А.Н., Кохан Е.П., Илюхин М.А. и др. Аортокоронарное шунтирование и нефрэктомия у больного раком почки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2013;(7):52–4. Lishchuk A.N., Kokhan E.P., Iliukhin M.A. et al. The simultaneous aortocoronary by-pass and nephrectomy for the renal cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2013;(7):52–4. (In Russ.).
15. Островский Ю.П., Суконко О.Г., Жарков В.В. и др. Симультанное хирургическое лечение больных почечноклеточным раком с конкурирующей патологией сердца. *Онкоурология* 2006;2(1):10–2. DOI: 10.17650/1726-9776-2006-2-1-10-12 Ostrovsky Yu.P., Sukonko O.G., Zharkov V.V. et al. Simultaneous surgical treatment of patients with renal cell carcinoma concomitant with heart disease. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2006;2(1):10–2. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2006-2-1-10-12
16. Dedeilias P., Roussakis A., Koletsis E.N. et al. Simultaneous off-pump coronary artery bypass graft and nephrectomy. *J Card Surg* 2008;23(6):750–3. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00663.x
17. Fujiwara K., Naito Y., Komai H. et al. Combined coronary artery bypass with right nephrectomy in a patient with left main lesion, calcified ascending aorta, pelvic carcinoma and liver cirrhosis. *Kyobu Geka* 1998;51(7):570–4.
18. Давыдов М.И., Акчури Р.С., Герасимов С.С. и др. Хирургическое лечение больных раком почки и мочевого пузыря с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2014;(9):4–16. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S. et al. Surgical treatment of patients with kidney and bladder cancer in case of severe concomitant cardiovascular diseases. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2014;(9):4–16. (In Russ.).
19. Darwazah A.K. Surgical management of coronary artery disease associated with malignancy. *J Card Surg* 2012;27:581–8. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2012.01514.x
20. Cetin E., Ozyuksel A., Akay F. Staged off-pump coronary artery bypass grafting and radical nephrectomy in a patient with multivessel coronary artery disease and a renal tumour. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2013202481. DOI: 10.1136/bcr-2013-202481

Вклад авторов

З.А. Багателья, Д.Н. Греков, С.С. Лебедев, Д.Ю. Пушкар: написание резюме статьи, разделов «Введение» и «Заключение»;
Н.Ю. Соколов, А.Г. Миненкова, И.А. Глушенко: написание раздела «Обсуждение»;
Н.С. Чибисов, Л.В. Решетов: подборка морфологических иллюстраций, адаптация гистологического заключения;
Р.М. Медведев, К.Б. Колонтарев, К.С. Скрупский, А.В. Говоров: подготовка основной описательной части.

Authors' contributions

Z.A. Bagatelia, D.N. Grekov, S.S. Lebedev, D.Yu. Pushkar: writing a summary of the article, the Introduction and Conclusion sections;
N.Yu. Sokolov, A.G. Minenkova, I.A. Glushenko: writing the Discussion section;
N.S. Chibisov, L.V. Reshetov: selection of morphological illustrations, adaptation of the histological report;
R.M. Medvedev, K.B. Kolontarev, K.S. Skrupskiy, A.V. Govorov: preparation of the main descriptive part.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Медведев / R.M. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0003-1059-583X>
К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: <https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>
К.С. Скрупский / K.S. Skrupskiy: <https://orcid.org/0000-0001-6651-8142>
А.В. Говоров / A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>
Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

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

Финансирование. 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.

Инвертированная уротелиальная папиллома мочевого пузыря с сопутствующей гиперплазией предстательной железы и камнями мочевого пузыря: клиническое наблюдение

Т.Х. Назаров, Е.С. Шпиленя, И.В. Рычков, А.Д. Красильников, Е.С. Кривоносов, С.А. Винничук

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

Контакты: Тоирхон Хакназарович Назаров tair-nazarov@yandex.ru

Инвертированная уротелиальная папиллома – редко встречающаяся неинвазивная эндофитная уротелиальная опухоль мочевого пузыря, составляющая менее 1 % уротелиальных новообразований. Анализ доступных научных работ показывает, что необходимо более углубленное изучение данной нозологии. Был проведен анализ статей, которые посвящены данному заболеванию, в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science в период с 1997 по 2018 г.

Для улучшения тактики лечения пациентов с инвертированной уротелиальной папилломой мочевого пузыря в статье представлено клиническое наблюдение. По результатам обследования пациенту выполнены оперативные вмешательства: трансуретральная лазерная цистолитотрипсия, резекция образования мочевого пузыря и гиперплазии предстательной железы. Инвертированная уротелиальная папиллома мочевого пузыря периодически встречается в практике уролога, что требует дальнейшего изучения и наблюдения за больным с данной патологией.

Ключевые слова: инвертированная уротелиальная папиллома, гиперплазия предстательной железы, камни мочевого пузыря, трансуретральная резекция мочевого пузыря

Для цитирования: Назаров Т.Х., Шпиленя Е.С., Рычков И.В. и др. Инвертированная уротелиальная папиллома мочевого пузыря с сопутствующей гиперплазией предстательной железы и камнями мочевого пузыря: клиническое наблюдение. Онкоурология 2025;21(2):132–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-132-137>

Inverted urothelial papilloma of the bladder with concomitant benign prostate hyperplasia and bladder stones: case report

T.Kh. Nazarov, E.S. Shpilenya, I.V. Rychkov, A.D. Krasilnikov, E.S. Krivonosov, S.A. Vinnichuk

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

Contacts: Toirkhon Khaknazarovich Nazarov tair-nazarov@yandex.ru

Inverted urothelial papilloma is a rare non-invasive endophytic urothelial tumor of the bladder accounting for less than 1 % of urothelial neoplasms. Analysis of the available scientific papers shows that a more in-depth study of this nosology is necessary. An analysis of available articles in the PubMed, Scopus, Web of Science databases published between 1997 and 2018 on the topic was performed.

The article presents a clinical observation to improve the treatment tactics of patients with inverted urothelial papilloma of the bladder. Based on the examination results, the patient underwent surgical interventions: transurethral laser cystolithotripsy, resection of the bladder lesion and prostatic hyperplasia. Inverted urothelial papilloma of the bladder, although a rare disease, is still periodically encountered in the practice of a urologist and requires further study and observation of the patient with this pathology.

Keywords: inverted urothelial papilloma, benign prostatic hyperplasia, bladder stones, transurethral resection of the bladder

For citation: Nazarov T.Kh., Shpilena E.S., Rychkov I.V. et al. Inverted urothelial papilloma of the bladder with concomitant benign prostate hyperplasia and bladder stones: case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025; 21(2):132–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-132-137>

Введение

Опухоли мочевыводящих путей продолжают оставаться одной из самых актуальных проблем современной медицины в связи с большой частотой встречаемости. Однако существуют опухоли, частота которых составляет менее 1 случая на 100 тыс. населения. К ним относятся опухоли полового члена и инвертированная уротелиальная папиллома (ИУП), которая встречается еще реже [1].

Инвертированная уротелиальная папиллома – редко встречающаяся неинвазивная эндофитная уротелиальная опухоль мочевого пузыря, составляющая менее 1 % уротелиальных новообразований. Данное заболевание встречается как у детей от 9 лет, так и у пациентов пожилого возраста. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, опухоль чаще встречается у мужчин, чем у женщин, с соотношением заболеваемости в диапазоне от 5,8:1 до 7,3:1 [2]. В 1927 г. Пашкис описал 4 случая аденомоподобных полипов в мочевом пузыре. Гистологически эти образования были идентичны поражению, которое Поттс и Херст описали как инвертированную папиллому мочевыводящих путей в 1963 г. [3]. Клинико-эндоскопические признаки ИУП мочевого пузыря не специфичны, а окончательный диагноз ставится на основании результатов гистопатологического исследования.

Этиология ИУП мочевого пузыря остается неизвестной. По предложенным теориям данное образование возникает в результате реакции на воспаление, хроническую инфекцию, курение, обструкцию или воздействие канцерогенов [4]. Есть утверждение, что ИУП возникает при гиперплазии эпителиальных гнезд фон Бруна [5]. Ряд авторов сообщают о выявлении вируса папилломы человека 16-го типа у больных ИУП при выполнении полимеразной цепной реакции, что позволяет предположить возможную взаимосвязь между инфицированием вирусом папилломы человека и возникновением ИУП, хотя при выполнении флуоресцентной гибридизации *in situ* не было обнаружено ДНК вируса папилломы человека в тканях папилломы [6].

Выделяют 2 основных подтипа ИУП: трабекулярный (классический) и железистый (морфологически схожий с железистым циститом) [7].

Клиническая картина ИУП мочевого пузыря не имеет каких-либо специфических черт. Заболевание протекает бессимптомно или у пациента может возникать одна или несколько жалоб [3]. Самым часто встречающимся симптомом является гематурия, к редким

проявлениям относят дизурию, боль в боку, боль в пояснице или периодическую пиурию [8].

Наиболее часто ИУП возникает в мочевом пузыре. Обнаруживается случайно при визуализирующих исследованиях или цистоскопии во время оценки других патологических состояний.

Представляем клиническое наблюдение, в котором ИУП была выявлена при обследовании пациента с гиперплазией предстательной железы и камнями мочевого пузыря, возникшими вследствие хронической задержки и изменений физико-химических свойств мочи, приводящих к нарушению литогенности [9].

Клинический случай

Пациент Б.А.А., 67 лет, 31.10.2023 в связи с острой задержкой мочи в экстренном порядке был госпитализирован в отделение урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Пациенту в приемном отделении с помощью уретрального катетера Нелатона эвакуирована моча в объеме 400 мл темно-желтого цвета, назначена консервативная терапия препаратом тамсулозин 0,4 мг.

Из анамнеза известно, что в течение года пациента беспокоили учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, у уролога ранее не наблюдался, консервативное лечение не проводилось. Уровень общего простатического специфического антигена (от 17.08.2023) составлял 2,930 нг/мл.

Данные трансректального ультразвукового исследования предстательной железы и мочевого пузыря (от 31.10.2023): мочевой пузырь наполнен достаточно; контур ровный, четкий; форма правильная, стенки не утолщены. В полости мочевого пузыря отмечаются 2 конкремента размерами 14 и 17 мм. Предстательная железа увеличена, симметричная, лоцируются боковые и средняя доли; объем железы составляет 54,3 см³; интравезикальная простатическая протрузия 17 мм; контур железы ровный, четкий; структура неоднородная; эхогенность повышена; в проекции боковых долей лоцируются изоэхогенные узлы диаметром до 13 мм. Паренхиматозный кровоток не изменен. В проекции переходной зоны парауретрально лоцируются единичные точечные кальцинаты и кисты диаметром до 4 мм. Периферическая зона: структура однородная, без очаговых изменений. Парарпростатическое венозное сплетение не расширено. Семенные пузырьки не увеличены. Контур четкие. Структура однородная, гипозоногенная. Объемные образования не выявлены. Мочевой пузырь опорожняется

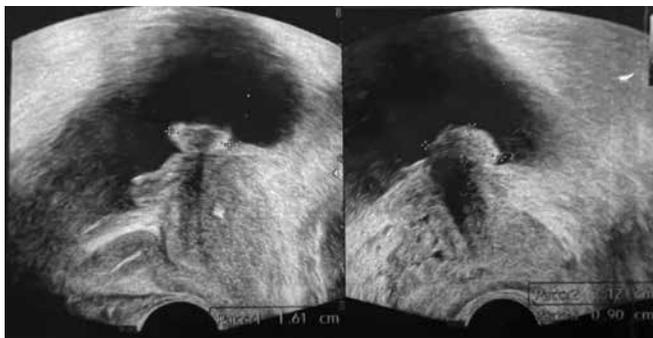


Рис. 1. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы
Fig. 1. Transrectal ultrasonography of the prostate

не удовлетворительно, объем остаточной мочи 171 см³. В области шейки мочевого пузыря лоцируется пристеночное образование размерами 16 × 21 × 9 мм, контур четкий, волнистый, структура неоднородная, средняя эхогенность, аваскулярное при цветовом доплеровском картировании (сгусток?) (рис. 1).

Данные обзорной рентгенограммы органов мочевыделительной системы (от 31.10.2023): контуры почек достоверно не визуализируются, перекрыты кишечным содержимым. Подозрение на слабоконтрастные конкременты в области мочевого пузыря. В малом тазу флеболиты (рис. 2).

По данным лабораторных и инструментальных исследований установлен клинический диагноз: образование шейки мочевого пузыря.

Конкурирующий диагноз: доброкачественная гиперплазия предстательной железы II стадии; мочекаменная болезнь; конкременты мочевого пузыря; хронический цистит.

Осложнение: острая задержка мочи.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов мочевыделительной системы
Fig. 2. X-ray of the urinary system

По результатам проведенного обследования пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме: трансуретральная лазерная цистолитотрипсия, резекция образования мочевого пузыря и гиперплазии предстательной железы.

Протокол оперативного вмешательства от 02.11.2023.

Под эндотрахеальным наркозом, после обработки операционного поля тубус цистоскопа свободно проведен по уретре до простатического отдела, где визуализируются гиперплазированные доли предстательной железы, при входе в мочевой пузырь определяется образование в виде клапана. При осмотре мочевого пузыря: слизистая оболочка гиперемирована, визуализируются 2 конкремента размерами 14 и 17 мм, сферической формы, темно-желтого цвета. Смена инструмента. Выполнена лазерная цистолитотрипсия в режиме распыления, фрагменты отмыты. Далее введен резектоскоп по уретре до ее простатического отдела, образование по правой стенке шейки мочевого пузыря в виде клапана резецировано, затем выполнена трансуретральная резекция предстательной железы. Гемостаз ложа предстательной железы. Резецированные фрагменты отмыты и направлены на патогистологическое исследование. Установлен катетер Фолея Ch24, баллон раздут на 30 мл, ирригационная система функционирует удовлетворительно, перфузат незначительно окрашен кровью. Объем кровопотери минимальный (рис. 3).

Продолжительность операции составила 90 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. После удаления катетера на 3-и сутки мочеиспускание восстановлено самостоятельное, удовлетворительное. Контрольные анализы крови и мочи перед выпиской без отклонений. Пациент был выписан на 5-е сутки после оперативного вмешательства на амбулаторное наблюдение.

Результат патогистологического исследования 2 макропрепаратов (от 08.12.2023):

- Препарат № 1. Макро: множество фрагментов ткани общими размерами 2,0 × 1,5 × 1 см, плотноэластической консистенции, белесовато-серого цвета, с участками кровоизлияний. Микро: доброкачественная опухоль из гиперплазированного уротелия: эпителиоциты преимущественно веретеновидной формы, без признаков атипичии, полиморфизма и митозов, инвагинаты и погружные комплексы в подслизистую основу, представленные 5 и более слоями клеток без признаков стромальной инвазии, а также экзофитные папиллярные структуры. В строме лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов. Заключение: ИУП (рис. 4).
- Препарат № 2: Макро: множество фрагментов ткани предстательной железы общими размерами 4 × 4 × 1 см, плотноэластической консистенции, белесовато-желтого цвета, с участками кровоизлияний.

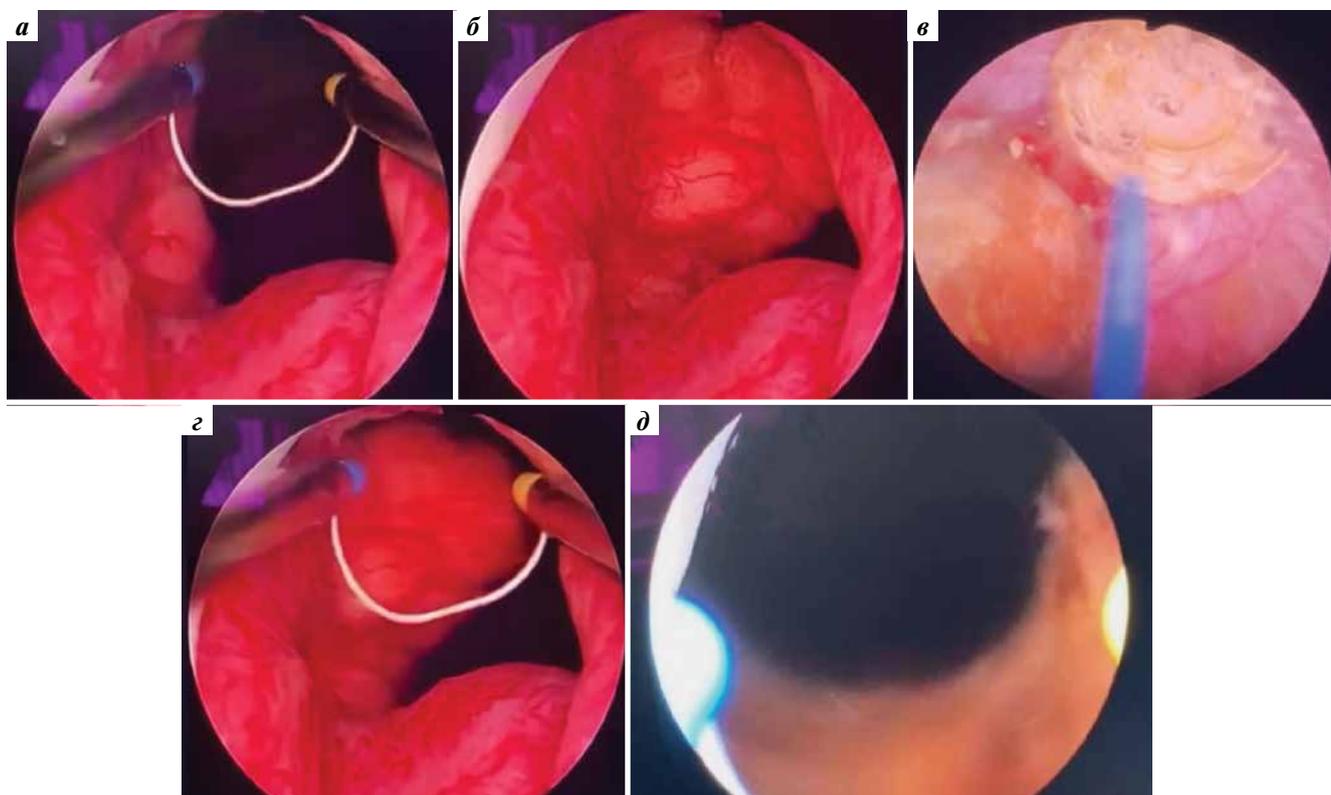


Рис. 3. Ход операции: а–в – инвертированная уротелиальная папиллома; г – цистолитотрипсия лазерной энергией; д – простатический отдел уретры после трансуретральной резекции

Fig. 3. Progress of the operation: а–в – inverted urothelial papilloma; г – cystolithotripsy with laser energy; д – the prostatic urethra after transurethral resection

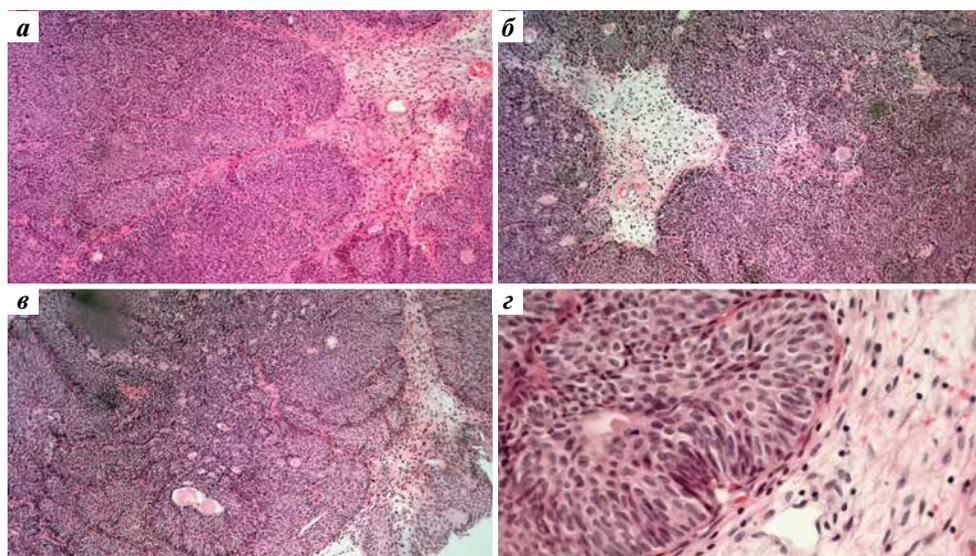


Рис. 4. Фотографии микропрепаратов: а–в – инвертированная уротелиальная папиллома мочевого пузыря: инвагинаты и погружные комплексы в подслизистой основе (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); г – инвертированная уротелиальная папиллома мочевого пузыря: отсутствие стромальной инвазии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 4. Photos of microslides: а–в – inverted urothelial papilloma of the urinary bladder: intussusceptions and submerged complexes in the submucosa (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$); г – inverted urothelial papilloma of the urinary bladder: absence of stromal invasion (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

Микро: множественные фрагменты ткани предстательной железы с ацинусами разных размеров, гиперплазией, местами, с атрофией эпителия, формированием псевдососочков, кистозным расширением части протоков, перидуктальной лимфоплазматической инфильтрацией, фиброзом и гиперплазией мышечного компонента стромы, полнокровием сосудов. Внутри желез застой простатического секрета с формированием амилоидных телец. Участки кровоизлияний. Заключение: аденоматозно-фиброзно-мышечная гиперплазия предстательной железы; хронический простатит в стадии обострения.

Обсуждение

В настоящее время не существует алгоритма диагностики и лечения ИУП, тем не менее, по данным литературы, становится очевидным, что в лечении этой нозологии методом выбора является трансуретральная резекция ввиду отсутствия у данной опухоли склонности к инфильтрации [5].

На основе недавних публикаций ИУП следует рассматривать как доброкачественное новообразование, хоть и с минимальной атипией, в связи с чем его можно считать фактором риска развития уротелиальной карциномы. Следовательно, клинически разумно исключить уротелиальную карциному при диагностике ИУП и разработать план последующего наблюдения, если гистологический диагноз подтвердился. В исследованиях, проанализированных в обзоре S. Picozzi и соавт., из общего числа 348 пациентов при отсутствии предшествующей уротелиальной карциномы у 4 (1,15 %) пациентов с ИУП впоследствии развилась уротелиальная карцинома мочевого пузыря. Также авторы рекомендуют выполнять цистоскопию каждые 4 мес в течение первого года, а затем каждые 6 мес в течение последующих 3 лет [8].

M.K. Sweeney и соавт. также считают, что ИУП мочевого пузыря является фактором риска развития уротелиальной карциномы мочевыводящих путей. При наблюдении у 2,5–10 % пациентов с ИУП мочевого пузыря в течение последующих 9–96 мес развилась уротелиальная карцинома [3].

Напротив, некоторые авторы не рекомендуют частое и долгосрочное наблюдение из-за гистологического вида, редкости множественных очагов, очень низкой частоты рецидивов (<5 %) и отсутствия прогрессирования, только неполная резекция опухоли способствует ее высокой частоте рецидивов [5]. Так, J.A. Witjes и соавт. пришли к выводу, что ИУП не является фактором риска уротелиальной карциномы мочевых путей и частое и долгосрочное наблюдение не требуется, если гистологический диагноз был окончательным [4].

Хроническое раздражение слизистой оболочки мочевого пузыря камнями и воспаление могут стать триггерами пролиферации уротелия, повышая риск развития ИУП. Хотя ИУП обычно не связана с малигнизацией, длительное воздействие раздражителей (камни, инфекции) теоретически может способствовать ее возникновению. Прямых эпидемиологических данных недостаточно, но отдельные клинические наблюдения и патогенетические механизмы поддерживают эту гипотезу.

Такие опубликованные результаты предоставляют практикующим урологам противоречивую информацию, что порождает неопределенность относительно злокачественного потенциала ИУП.

Заключение

Несмотря на то что ИУП является редким заболеванием, все же она периодически встречается в практике уролога, что требует дальнейшего изучения и наблюдения за пациентами с данной патологией. Клинически целесообразно исключить уротелиальный рак при диагностике ИУП мочевого пузыря и спланировать тщательное последующее наблюдение. Дифференциальная диагностика между ИУП и инвертированной карциномой низкой степени злокачественности требует комплексного подхода, включающего патоморфологическое исследование, оценку клинической картины и в отдельных случаях проведение иммуногистохимического исследования. Междисциплинарное взаимодействие между патологами и урологами критически важно для минимизации диагностических ошибок.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Назаров Т.Х., Щеплев П.А., Наумов Н.П. и др. Особенности клинического течения рака полового члена. Андрология и генитальная хирургия 2024;25(2):133–44. DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-133-144
Nazarov T.Kh., Shcheplev P.A., Naumov N.P. et al. Features of the clinical course of penile cancer. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2024;25(2):133–44. (In Russ.). DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-133-144
2. Ho L., Jones E., Kavanagh A. Benign inverted papilloma at bladder neck causing acute urinary retention. *J Surg Case Rep* 2018;2018(6):rjy125. DOI: 10.1093/jscr/rjy125
3. Sweeney M.K., Rais-Bahrami S., Gordetsky J. Inverted urothelial papilloma: a review of diagnostic pitfalls and clinical management. *Can Urol Assoc J* 2017;11(1–2):66–9. DOI: 10.5489/cuaj.4136
4. Witjes J.A., van Balken M.R., van de Kaa C.A. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 1997;158(4):1500–5. PMID: 9302151

- Sung M.T., Maclennan G.T., Lopez-Beltran A. et al. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* 2006;107(11):2622–7. DOI: 10.1002/cncr.22311
- Alexander R.E., Davidson D.D., Lopez-Beltran A. et al. Human papillomavirus is not an etiologic agent of urothelial inverted papillomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37(8):1223–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182863fc1
- El Bote H., Atik S., Fares R., Hage E. Papillome inverse de la vessie: une tumeur bénigne rare: à propos d'un Cas [Inverted papilloma of the bladder: a rare benign tumor: a case report]. *Pan Afr Med J* 2017;26:204. (In French). DOI: 10.11604/pamj.2017.26.204.12266
- Picozzi S., Casellato S., Bozzini G. et al. Inverted papilloma of the bladder: a review and an analysis of the recent literature of 365 patients. *Urol Oncol* 2013;31(8):1584–90. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.03.009
- Назаров Т.Х. Физико-химические основы камнеобразующих свойств мочи. *Урология* 2007(5):75–8. Nazarov T.Kh. Physicochemical bases of lithogenic properties of urine. *Urologiia = Urology* 2007(5):75–8. (In Russ.).

Вклад авторов

Т.Х. Назаров: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических операций, написание текста статьи;
Е.С. Шпилея: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
И.В. Рычков: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;
А.Д. Красильников: написание текста статьи;
Е.С. Кривоносов: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
С.А. Винничук: проведение патогистологического исследования, предоставление рисунков микропрепаратов.

Authors' contributions

T.Kh. Nazarov: development of the concept and design of the study, performing surgical operations, article writing;
E.S. Shpilena: development of research design, article editing;
I.V. Ryckov: development of the concept and design of the study, article editing;
A.D. Krasilnikov: article writing;
E.S. Krivonosov: data collecting and processing, article writing;
S.A. Vinnichuk: carrying out pathohistological examination, providing drawings of microslides.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Х. Назаров / T.Kh. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>
Е.С. Шпилея / E.S. Shpilena: <https://orcid.org/0000-0003-0479-6555>
И.В. Рычков / I.V. Ryckov: <https://orcid.org/0000-0001-9120-6896>
Е.С. Кривоносов / E.S. Krivonosov: <https://orcid.org/0009-0008-6051-3541>
А.Д. Красильников / A.D. Krasilnikov: <https://orcid.org/0009-0004-4192-5576>
С.А. Винничук / S.A. Vinnichuk: <https://orcid.org/0000-0002-9590-6678>

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: 17.10.2024. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 17.10.2024. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Саркома Юинга почки: клинический случай и обзор литературы

А.К. Заренкова, Ф.И. Салимзянов, М.Е. Абрамов, М.С. Гилева, К.А. Фирсов, А.А. Румянцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анастасия Константиновна Заренкова nastua-zar@mail.ru

В статье представлен клинический случай лечения пациентки с саркомой Юинга почки. В силу редкости этой патологии на настоящий момент стандартов лечения не разработано. Нами описан собственный опыт лекарственного лечения рецидива саркомы Юинга почки после хирургического этапа.

Ключевые слова: саркома Юинга, почка, EWSR1-FLI1

Для цитирования: Заренкова А.К., Салимзянов Ф.И., Абрамов М.Е. и др. Саркома Юинга почки: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2025;21(2):138–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-138-144>

Ewing sarcoma: Clinical case and literature review

A.K. Zarenkova, F.I. Salimzyanov, M.E. Abramov, M.S. Gileva, K.A. Firsov, A.A. Romyantsev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anastasiya Konstantinovna Zarenkova nastua-zar@mail.ru

This article presents a clinical case of treatment of a female patient with Ewing Sarcoma of the kidney. Currently, treatment standards haven't yet been developed due to the rarity of this pathology. We describe our own experience of drug treatment of Ewing sarcoma of the kidney recurrence after surgery.

Keywords: Ewing sarcoma, kidney, EWSR1-FLI1

For citation: Zarenkova A.K., Salimzyanov F.I., Abramov M.E. et al. Ewing sarcoma: Clinical case and literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):138–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-138-144>

Введение

Саркома Юинга (СЮ) — высокозлокачественная опухоль, относящаяся к группе недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком костей и мягких тканей (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г.). Впервые СЮ описана Т.А. Сеетмауер и соавт. в 1975 г. [1]. Чаще болеют мужчины, средний возраст на момент установления диагноза составляет 28–30 лет [2].

Основной локализацией СЮ является осевой и добавочный скелет, однако в 30 % случаев среди взрослой популяции возможна внескелетная локализация [3, 4]. Внескелетная СЮ развивается преимущественно в тазовице и конечностях, также описаны случаи локали-

зации опухоли в забрюшинном пространстве, голове и шее, орбите, мочеполовой системе, конском хвосте спинного мозга, плевре и др. [5–9]. Одной из наиболее редких локализаций внескелетной СЮ является первичная СЮ почки, которая составляет менее 1 % всех опухолей почек и характеризуется агрессивным течением с тенденцией к частому метастазированию [10]. На момент установления диагноза у 25–50 % пациентов с данной патологией отмечается наличие отдаленных метастазов, преимущественно в лимфатических узлах, легких, печени, костях [11]. Факторами неблагоприятного прогноза являются распространение опухоли за пределы капсулы почки, наличие опухолевого тромба в почечной, нижней полой венах и отдаленные

метастазы [12]. При локализованном процессе 5-летняя общая выживаемость составляет 60–70 %, а при диссеминированном – не более 20–30 % [13]. Клиническими проявлениями заболевания на поздних стадиях могут быть боль в животе, пальпируемое образование и гематурия, возникающие, как правило, при больших размерах опухоли. Данные инструментальной визуализации новообразования неспецифичны и могут совпадать с результатами визуализации других опухолей почек, включая почечно-клеточный рак, опухоль Вильмса и саркому почки [14]. Таким образом, по данным лучевых методов исследования дифференциальная диагностика является крайне затруднительной.

В связи с редкостью данной патологии, отсутствием специфической клинической картины и инструментальной визуализации основными методами, подтверждающими диагноз, являются морфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое исследования. Микроскопически СЮ представлена скученными слоями однообразных мелких круглых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. С помощью ИГХ-исследования оценивается экспрессия маркера CD99. Однако данный маркер также определяется при синовиальных и стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта, что не делает его патогномичным для СЮ почки [15]. Наиболее специфическим признаком СЮ является aberrантное слияние гена СЮ (*EWSR1*) с одним или несколькими факторами транскрипции. Хромосомная транслокация с участием длинных плеч хромосом 11 и 22 ($t(11;22)(q24;q12)$) – наиболее распространенная транслокация, приводящая к слиянию белка *EWSR1-FLI1* в 85 % случаев. Второй распространенной транслокацией является $t(21;22)(q22;q12)$, что приводит к слиянию *EWSR1-ERG* в 10 % случаев [16].

В настоящее время не разработано стандартов лечения СЮ почки, поэтому экстраполяция опыта лечения СЮ других локализаций, мультимодальный подход, включающий радикальную нефрэктомия с последующей химиотерапией и далее с возможной лучевой терапией, остаются наиболее оптимальной стратегией лечения [10]. Определенным стандартом в химиотерапевтическом лечении СЮ костной и внекостной локализаций является комбинация препаратов винкристин, доксорубицин и циклофосфамид (VAC), чередующаяся с ифосфамидом и этопозидом (IE), позволяющая достичь ремиссии у большинства пациентов [17]. В целях локального контроля адъювантная лучевая терапия может быть проведена при наличии резидуальной опухоли и положительных краях резекции, а также при неполном патоморфологическом ответе [18].

Несмотря на агрессивный подход к лечению диссеминированной СЮ, прогноз остается неутешительным. По данным проанализированной литературы, после 5–6 курсов химиотерапии у пациентов могут

наблюдаться прогрессирование опухолевого процесса, а также развитие ранних рецидивов (менее 12 мес от окончания лечения) [19]. В исследование N. Tarek и соавт. были включены 30 больных СЮ почки, 4-летняя безрецидивная и общая выживаемость пациентов с локализованной формой заболевания составила 54 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 27–81) и 85 % (95 % ДИ 65–100) соответственно по сравнению с пациентами с диссеминированной формой заболевания – 35 % (95 % ДИ 13–58) и 47 % (95 % ДИ 23–71) соответственно [12].

В данной статье мы представляем собственный опыт лечения пациентки с СЮ правой почки.

Клинический случай

Пациентка Г., 33 лет, в октябре 2023 г. была госпитализирована по скорой медицинской помощи в районную больницу в связи с впервые возникшей макрогематурией. При дообследовании заподозрена злокачественная опухоль правой почки. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от 20.11.2023 выявлено новообразование верхнего сегмента правой почки с инвазией в паранефральную клетчатку и синус почки размерами до 7 × 7 см, гиповаскулярной структуры, прилежащее к диафрагме и висцеральной поверхности правой доли печени без явных признаков инвазии. Также выявлен опухолевый тромбоз правой почечной и нижней полой вен (верхняя граница на 5–7 см ниже впадения главных печеночных вен) (рис. 1, 2).

Для исключения опухоли лоханки правой почки пациентке 13.12.2023 были выполнены уретеропиелоскопия, биопсия слизистой оболочки лоханки правой почки (участка с буллезно измененной слизистой оболочкой). По результатам морфологического исследования данных о наличии опухолевой патологии не обнаружено.



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, аксиальная проекция
Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography of the abdomen in the axial plane

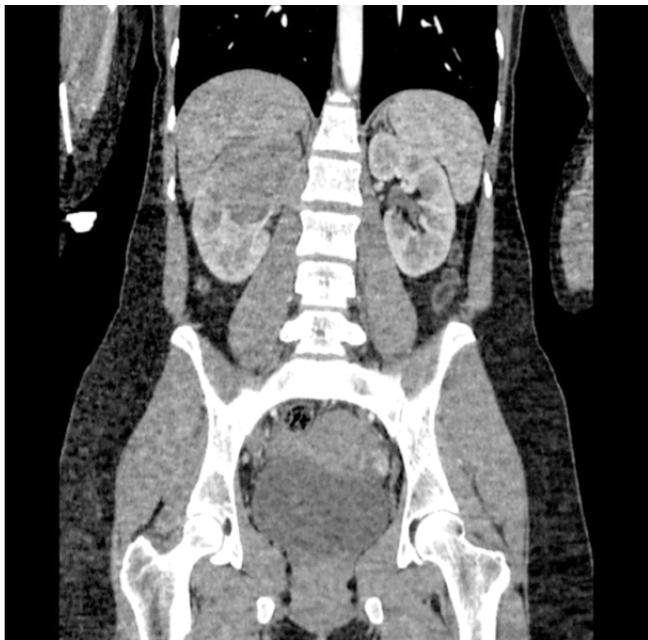


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, сагитальная проекция
Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography of the abdomen in the sagittal plane

15.12.2023 была выполнена робот-ассистированная радикальная нефрадреналэктомия справа. Данные морфологического исследования: макропрепарат представлен почкой с паранефральной клетчаткой размерами $13 \times 8 \times 8$ см и надпочечником размером 1,2 см, который в опухолевый процесс не вовлечен. На разрезе узел рыхлой консистенции, размером 7 см, макроскопически с инвазией в почечный синус и почечную вену. При микроскопическом исследовании в опухоли определяются крупные клетки с гиперхромными полиморфными ядрами, с кровоизлия-

ниями и некрозом, с опухолевыми эмболами в просвете сосудов, без признаков периневральной инвазии.

При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках определяются экспрессия маркеров CD99 и виментин, отсутствие экспрессии маркеров CD10, EMA, p63, PAX8, RCC, CD34, CD45, CD56, хромогранин А, CK7, десмин, PCK (AE1/AE3), синаптофизин, TLE1. Иммуноморфологическая картина опухоли соответствует мелкокруглоклеточной саркоме (СЮ) pT2N0(0/4)R0 Lvi+ Pni-. Молекулярно-генетическое исследование на наличие транслокаций EWSR не проводилось. Послеоперационный период протекал без осложнений.

15.02.2024 выполнено плановое контрольное обследование. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза заподозрено прогрессирование заболевания — множественные мягкотканые образования в околокишечной клетчатке: в подвздошной области слева до 1,5 см и в околокишечной клетчатке в проекции удаленной правой почки до 0,9 см. В головном мозге и легких данных о наличии очаговой патологии не обнаружено.

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Она предъявляла жалобы на периодические боли в поясничной области справа, дискомфорт в мезогастрии, субфебрильную температуру.

Данные магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 14.03.2024 (рис. 3): на уровне тела позвонка L4, справа от поясничной мышцы определяется опухолевое образование солидной структуры, с неровным, четким контуром, размерами до $2,4 \times 2,5$ см. Объемное образование схожей структуры размерами до $2,4 \times 2,3$ см располагается слева вдоль косых мышц живота. Справа на уровне тела позвонка S1, латеральнее поясничной мышцы определяются 2 новообразования схожей структуры размерами до $2,0 \times 1,5$ см.

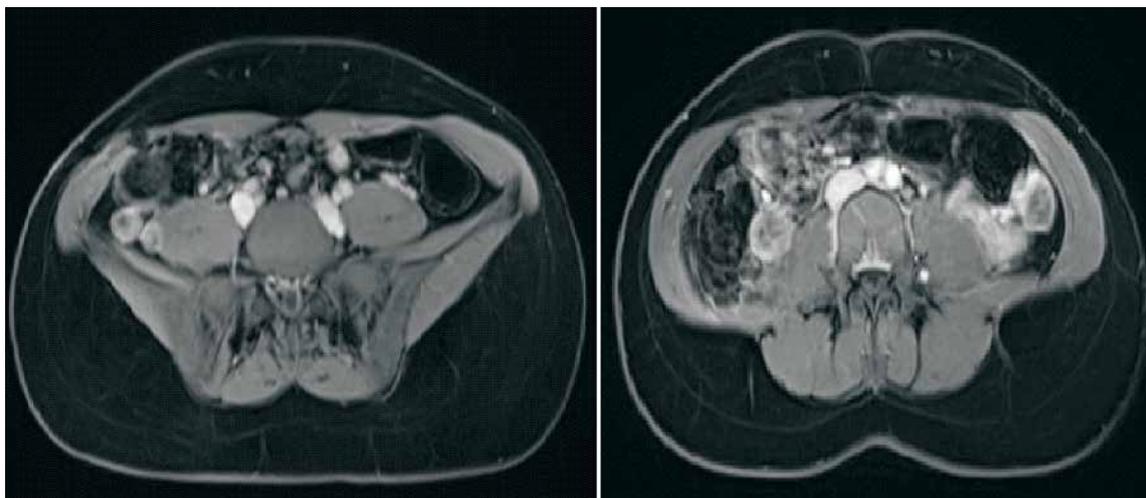


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, аксиальная проекция
Fig. 3. Contrast-enhanced magnetic resonance images of the abdomen in the axial plane

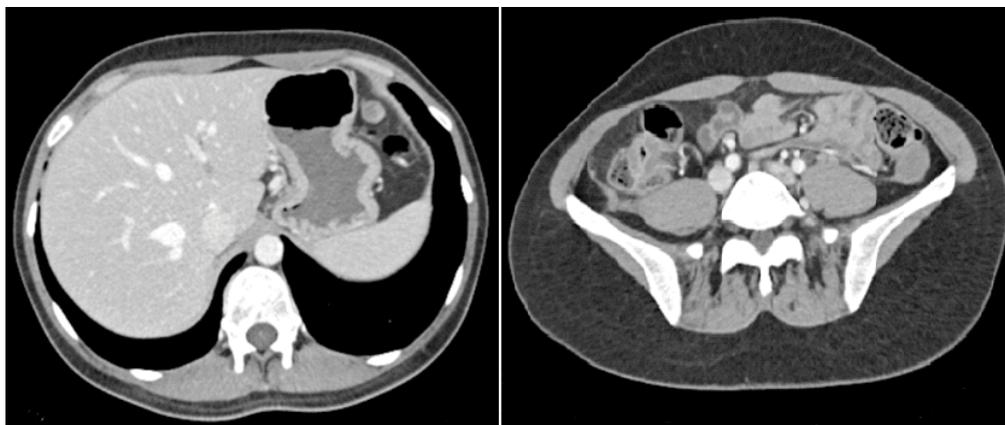


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, аксиальная проекция
Fig. 4. Contrast-enhanced computed tomography of the abdomen in the axial plane

По данным пересмотра готовых гистологических препаратов в опухолевом узле определяются солидные комплексы клеток с гиперхромными полиморфными ядрами с очагами некроза. В готовых ИГХ-препаратах в клетках опухоли выявлены экспрессия маркеров CD99 и виментин, отсутствие экспрессии следующих маркеров: CD10, EMA, p63, PAX8, RCC, CD34, CD45, CD56, хромогранин А, CK7, десмин, PCK (AE1/AE3), синаптофизин, TLE1. По результатам флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в гистологическом материале при использовании пробы EWSR1 Break Apart FISH Probe Kit в 60 % опухолевых клеток обнаружена транслокация участка 22q12, характерная для СЮ. Заключение: СЮ правой почки R0 Lvi+ Pni-, EWSR+.

Таким образом, на основании клинических, морфологических и лабораторных данных установлен клинический диагноз: С64 СЮ правой почки; состояние после радикальной нефрадrenaлэктомии справа от 15.12.2023; прогрессирование в феврале 2024 г. (метастазы по брюшине).

В апреле 2024 г. после полного дообследования пациентки было принято решение о проведении 6 курсов индукционной химиотерапии по схеме VAI (винкристин 2 мг внутривенно капельно в день 1, доксорубицин 25 мг/м² внутривенно капельно в дни 1–3, ифосфамид 2500 мг/м² внутривенно капельно в дни 1–4, месна 2500 мг/м² в дни 1–4; курсы каждый 21 день, с профилактикой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ)) с последующим решением вопроса о выполнении хирургического лечения.

Пациентке проведено 3 курса химиотерапии по вышеуказанной схеме. В интервале после каждого курса химиотерапии отмечались фебрильная нейтропения, анемия III степени, тромбоцитопения IV степени, эпизоды гипотонии, что потребовало неоднократного редуцирования дозы препаратов. Кумулятивная доза доксорубицина за 3 курса лечения составила 195 мг/м². По данным контрольных обследований (компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости

и малого таза, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 26.06.2024), выполненных после 3-го курса химиотерапии, зарегистрирован частичный ответ: в левой подвздошной области очаги уменьшились с 2,4 × 2,5 до 2,4 × 1,9 см и с 2,3 × 2,2 до 1,5 × 1,3 см; по брюшине правого латерального канала узелковые уплотнения до 0,3–0,6 см; ранее определяемый опухолевый очаг между восходящей ободочной кишкой и большой поясничной мышцей уменьшился с 2,5 до 1,6 см (рис. 4).

В связи с выраженным эффектом планировалось проведение дополнительных 3 курсов химиотерапии по прежней схеме с последующим решением вопроса о возможности оперативного лечения. Однако при поступлении на 4-й курс химиотерапии пациентка предъявила жалобы на появление одышки. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечено снижение фракции выброса левого желудочка на 12 % за 3 мес. NT-proBNP, тропонин I в пределах референсных значений. При повторной ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка составила 54 % (в сравнении с ЭхоКГ до начала лечения – снижение фракции выброса на 11 %). По данным электрокардиографии патологии не выявлено. Кардиологом установлен диагноз антрациклиновой кардиомиопатии, назначена кардиопротективная терапия, рекомендовано проведение последующих курсов химиотерапии без антрациклинов в связи с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

На онкологическом консилиуме принято решение о проведении хирургического лечения. С учетом сроков планируемого оперативного вмешательства в целях сохранения эффективности противоопухолевой лекарственной терапии было принято решение о проведении курса химиотерапии по схеме IE (ифосфамид 1600 мг/м² в дни 1–4, месна 1600 мг/м² в дни 1–4, этопозид 100 мг/м² в дни 1–4 с редуцией доз препаратов на 25 %). Режим изменен в связи с развитием кардиомиопатии и выраженной гематологической токсичностью проводимого

ранее лечения. Однако, несмотря на редуцированные дозы, после курса химиотерапии отмечена значимая гематологическая токсичность: анемия III степени, тромбоцитопения IV степени, фебрильная нейтропения. С учетом непереносимой токсичности проводимого лечения принято решение о выполнении хирургического вмешательства.

Пациентке 05.08.2024 выполнены перитонэумэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия, резекция мочевого пузыря, удаление всех видимых опухолевых очагов — без остаточной опухоли. Данные гистологического исследования послеоперационного материала: морфологическая картина соответствует метастазам опухоли с признаками полного патоморфоза.

В связи с крайне высоким риском рецидива принято решение о проведении послеоперационной химиотерапии. По данным повторного обследования фракция выброса левого желудочка составила 65 %, NT-proBNP, тропонин I в пределах референсных значений. Проведено 2 курса химиотерапии по схеме VAC с инициальной редуцией доз препаратов с последующей профилактикой Г-КСФ (винкристин 1 мг/м² внутривенно в день 1, доксорубицин 40 мг/м² 24 ч в день 1, циклофосфамид 650 мг/м² в день 1, Г-КСФ в дни 2–6; курсы каждые 14 дней). В интервале после 2-го курса отмечено развитие гематологической токсичности IV степени (тромбоцитопении, нейтропении). По данным ЭхоКГ выявлено снижение фракции выброса левого желудочка на 13 % за 1 мес. С учетом развития значимой токсичности, потенциальных рисков, превышающих пользу от проводимого лечения, принято решение о завершении лекарственного лечения.

По данным контрольного обследования признаков прогрессирования не выявлено. Пациентка направлена под динамическое наблюдение.

Обсуждение

Саркома Юинга почки — крайне редкая злокачественная опухоль с высоким метастатическим потенциалом, клиническая картина и инструментальная визуализация которой неспецифичны. Основной метод диагностики — гистологическое и ИГХ-исследование. Однако морфологическая структура СЮ почки имеет схожие характеристики с другими опухолями почек, такими как опухоль Вильмса, синовиальная саркома, альвеолярная рабдомиосаркома, светлоклеточная саркома почки и др. [20]. Таким образом, дифференциальная диагностика представляется крайне затруднительной. В связи с этим ключевой момент установления диагноза СЮ почки — ИГХ и молекулярно-генетические методы исследования.

Агрессивность течения СЮ почки подтверждает необходимость применения мультимодального подхода к терапии, обязательными компонентами которой является комбинация химиотерапевтического и хирургического методов лечения, а также по показаниям

лучевой терапии [21]. Применение лучевой терапии является одной из опций локального контроля над заболеванием при наличии таких факторов, как близкий и/или положительный край резекции, остаточная опухолевая ткань, неполный патоморфологический ответ, а также локальной опцией при диссеминированном процессе и в самостоятельном виде при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [22–25].

В 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного одноцентрового исследования MD Anderson Cancer Center за 23-летний период наблюдения 30 пациентов в возрасте 8–69 лет с СЮ почки. Наиболее благоприятный прогноз имели пациенты с локализованной формой заболевания, которые получили комбинацию химиотерапевтического и хирургического методов лечения, а также лучевой терапии (при наличии вышеупомянутых факторов). Местно-распространенный процесс, опухолевый тромбоз нижней полой вены, инвазия капсулы или инвазия в околопочечную клетчатку, лимфоваскулярная инвазия, а также локальный процесс без адьювантной терапии (либо ее неполноценный объем) ассоциированы с ранним развитием рецидива. Опухолевый тромбоз нижней полой вены, как было показано в исследовании, ассоциирован с высоким риском развития метастазов в легких. Первично-диссеминированный процесс ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [12].

A. El Weshi и соавт. провели анализ лечения и наблюдения 57 пациентов с локализованным, местно-распространенным и диссеминированным процессом внескелетной СЮ; средний возраст установления диагноза составил 20 (15–57) лет, медиана периода наблюдения — 49 мес. В исследовании представлены различные локализации внескелетной СЮ, в том числе случай СЮ почки. Всем пациентам проведено многокомпонентное лечение, включающее хирургическое, химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию (при наличии факторов раннего рецидива). При 5-летней медиане наблюдения многофакторный анализ выявил, что группа пациентов без отдаленных метастазов (M0), с размером опухоли ≤10 см, получивших радикальное хирургическое лечение (R0), химиотерапевтическое лечение в объеме 8 циклов и более (VAIA (винкристин, дактиномицин, ифосфамид, доксорубицин)), с частичным или полным патоморфозом после проведенной индукционной химиотерапии имеет более благоприятный прогноз в рамках общей и безрецидивной выживаемости. Проведенная лучевая терапия показала благоприятное влияние на выживаемость без прогрессирования, однако не повлияла на общую выживаемость. Группа пациентов с диссеминированным опухолевым процессом имела наихудший прогноз [26].

Схема химиотерапии VAC/IE на сегодняшний день является стандартом 1-й линии при СЮ различных локализаций. По результатам рандомизированного

исследования Н.Е. Григ и соавт. было доказано, что добавление ифосфамида и этопозид к стандартной схеме лечения винкристином, доксорубицином и циклофосфамидом значительно улучшает результаты лечения пациентов с локализованной и местно-распространенной формой СЮ костей [27]. По данным разных авторов, опыт применения схемы VAC/IE возможно использовать в лечении внескелетных СЮ. В исследовании Eugo-EWING99-R1 изучался вопрос возможности замены циклофосфамида на ифосфамид (винкристин, дактиномицин и циклофосфамид против винкристина, дактиномицина и ифосфамида) после индукционной химиотерапии, включающей винкристин, ифосфамид, доксорубицин и этопозид (VIDE), при локализованной СЮ. Авторы пришли к выводу, что режим винкристин + дактиномицин + циклофосфамид статистически не хуже режима винкристин + дактиномицин + ифосфамид, но приводит к незначительному снижению 3-летней выживаемости на 2,8 % [28].

В нашем клиническом случае представлен успешный опыт лечения СЮ почки комбинированным ме-

тодом, включающим хирургическое и химиотерапевтическое лечение. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала после проведения химиотерапии получен полный патоморфоз опухоли.

Заключение

Мультимодальный подход с включением хирургического и химиотерапевтического методов, а также по показаниям лучевой терапии в лечении СЮ костной и внескелетной локализаций является наиболее эффективным. Из-за низкой частоты встречаемости данной патологии на настоящий момент отсутствуют определенные стандарты лечения внескелетной СЮ, в связи с чем необходимо проведение многоцентровых исследований, которые могут дополнительно включать сравнительную оценку таких схем химиотерапии, как VAI, и альтернирующего режима VAC/IE. Лечение и последующее наблюдение за пациентами с данной опухолевой патологией должны проводиться в специализированных онкологических центрах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seemayer T.A., Thelmo W.L., Bolande R.P. et al. Peripheral neuroectodermal tumors. *Perspect Pediatr Pathol.* 1975;2:151–72. PMID: 1129029.
- Bing Z., Zhang P., Tomaszewski J.E. et al. Primary Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney. *J Urol* 2009;181(3):1341–2. DOI: 10.1016/j.juro.2008.12.029
- Strauss S.J., Frezza A.M., Abecassis N. et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(12):1520–36. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995
- Geens L., Robays J.V., Geert V. et al. An unusual location of extrasosseous Ewing's sarcoma. *Case Rep Oncol* 2013;6(2):293–302. DOI: 10.1159/000351836
- Xiao Y., Zhi Y., Cao G. et al. Primary Ewing's sarcoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150(5):267. DOI: 10.1007/s00432-024-05698-2
- Krouma M., Farah K., Choucha A. et al. Primary intradural Extrasosseous Ewing's sarcoma of the cauda equina: a case report and literature review. *Neurochirurgie* 2024;70(4):101562. DOI: 10.1016/j.neuchi.2024.101562
- Juan L., Jianqun Y., Fanglan L. Rare origin – Ewing's sarcoma of the pleura: a case report and literature review. *J Radiol Case Rep* 2023;17(10):21–5. DOI: 10.3941/jrcr.v17i8.5187
- Rachapudi S., Srinivasan A., Gorman B. et al. Ewing's sarcoma of the male external genitalia: a case report and review of the literature. *BMC Urol* 2022;22(1):121. DOI: 10.1186/s12894-022-01072-x
- Sethi P., Singh A., Srinivas B.H. et al. Practical approach in management of extrasosseous Ewing's sarcoma of head and neck: a case series and review of literature. *Gulf J Oncolog* 2022;1(39):79–88. PMID: 35695350.
- Cheng L., Xu Y., Song H. et al. A rare entity of primary Ewing sarcoma in kidney. *BMC Surg* 2020;20(1):280. DOI: 10.1186/s12893-020-00948-9
- Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(6):425–30. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31816e22f3
- Tarek N., Said R., Andersen C.R. et al. Primary Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: the MD Anderson Cancer Center experience. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2927. DOI: 10.3390/cancers12102927
- Risi E., Iacovelli R., Altavilla A. et al. Clinical and pathological features of primary neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma of the kidney. *Urology* 2013;82(2):382–6. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.015
- Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Pediatric and adult primary sarcomas of the kidney: a cross-sectional imaging review. *Acta Radiol* 2011;52(4):448–57. DOI: 10.1258/ar.2011.100376
- Rossi S., Orvieto E., Furlanetto A. et al. Utility of the immunohistochemical detection of FLI-1 expression in round cell and vascular neoplasm using a monoclonal antibody. *Mod Pathol* 2004;17(5):547–52. DOI: 10.1038/modpathol.3800065
- Sorensen P.H., Lessnick S.L., Lopez-Terrada D. et al. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 1994;6(2):146–51. DOI: 10.1038/ng0294-146
- Galyfos G., Karantzikos G.A., Kavouras N. et al. Extrasosseous Ewing sarcoma: diagnosis, prognosis and optimal management. *Indian J Surg* 2016;78(1):49–53. DOI: 10.1007/s12262-015-1399-0
- Das S., Aggarwal G., Gupta S. et al. Primary renal Ewing's sarcoma in an adult: an enigma. *Innov Surg Sci* 2021;6(1):20200022. DOI: 10.1515/iss-2020-0022
- Kuczynski A.P., Gugelmin E.S., Netto R.A. Tumor primitivo neuroectodermico de rim em criança [Primitive neuroectodermal tumor of the kidney in children]. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77(1):49–51. DOI: 10.2223/jped.111

20. Jimenez R.E., Folpe A.L., Lapham R.L. et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):320–7. DOI: 10.1097/0000478-200203000-00005
21. Bradford K., Nobori A., Johnson B. et al. Primary renal Ewing sarcoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42(8):474–81. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001804
22. Abboud A., Masrouha K., Saliba M. et al. Extraskeletal Ewing sarcoma: diagnosis, management and prognosis. *Oncol Lett* 2021;21(5):354. DOI: 10.3892/ol.2021.12615
23. Krasin M.J., Davidoff A.M., Rodriguez-Galindo C. et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;104(2):367–73. DOI: 10.1002/cncr.21160
24. Krasin M.J., Rodriguez-Galindo C., Davidoff A.M. et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewing's sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(3):229–36. DOI: 10.1002/pbc.20095
25. Laskar S., Sinha S., Chatterjee A. et al. Radiation therapy dose escalation in unresectable Ewing sarcoma: final results of a phase 3 randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;113(5):996–1002. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.024
26. El Weshi A., Allam A., Ajarim D. et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma family of tumours in adults: analysis of 57 patients from a single institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(5):374–81. DOI: 10.1016/j.clon.2010.02.010
27. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694–701. DOI: 10.1056/NEJMoa020890
28. Le Deley M.C., Paulussen M., Lewis I. et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2440–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.4833

Вклад авторов

А.К. Заренкова: разработка дизайна статьи, написание текста статьи;
Ф.И. Салимзянов: обзор литературы, написание текста статьи;
М.Е. Абрамов: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, анализ полученных данных;
М.С. Гилева: написание текста статьи;
К.А. Фирсов: сбор материала, анализ полученных данных;
А.А. Румянцев: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.K. Zarenkova: development the article design, article writing;
F.I. Salimzyanov: literature review, article writing;
M.E. Abramov: critical revision with introduction of valuable intellectual content, analysis of the obtained data;
M.S. Gileva: article writing;
K.A. Firsov: material collection, analysis of the obtained data;
A.A. Rummyantsev: critical revision with introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Заренкова / A.K. Zarenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3095-0088>
Ф.И. Салимзянов / F.I. Salimzyanov: <https://orcid.org/0009-0000-8773-731X>
М.Е. Абрамов / M.E. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>
М.С. Гилева / M.S. Gileva: <https://orcid.org/0000-0002-7382-8568>
К.А. Фирсов / K.A. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-4626-1295>
А.А. Румянцев / A.A. Rummyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 01.02.2025. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 01.02.2025. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза

А.В. Климов¹, А.О. Карякин¹, Н.Ц. Дробот¹, Э.О. Газарян¹, Р.М. Кабардаев¹, А.К. Валиев¹, В.Б. Матвеев¹, С.В. Аверьянова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 410053 Саратов, мкр. Смирновское ущелье, 1В

Контакты: Алексей Вячеславович Климов klimov_a@bk.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований в мире. Несмотря на совершенствование методов диагностики в последние годы, у каждого 3-го пациента с ПКР диагноз устанавливается на метастатической стадии заболевания, что объясняет высокие показатели смертности от данной патологии. ПКР – гетерогенное заболевание, а на стадии метастатического процесса такие факторы, как наличие и локализация метастазов, выполнение нефрэктомии до начала системной терапии, а также выявление саркоматоидной дифференцировки при патоморфологическом исследовании, играют важную роль в определении тактики лечения.

В эпоху цитокиновой терапии у пациентов с метастазами на первом этапе выполнялась циторедуктивная нефрэктомия, что было продемонстрировано в исследованиях SWOG и EORTC.

В настоящее время рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком), ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии), AUA (American Urological Association, Американская урологическая ассоциация) предлагают применять более избирательный подход к циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с метастатическим ПКР и осуществлять отбор пациентов для хирургического вмешательства согласно критериям IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки). У пациентов группы неблагоприятного прогноза следует отдавать предпочтение двойной иммунной или иммунотаргетной системной терапии. Хирургическое вмешательство резервируется для пациентов с количеством факторов не более 3 и хорошим соматическим статусом.

В настоящей статье представлен клинический случай успешного лечения пациента 58 лет с метастатическим ПКР (T3bN1M1) плохого прогноза по критериям IMDC, без предшествующей нефрэктомии в анамнезе, с опухолевым венозным тромбом правой почечной и нижней полой вены до уровня кавальных ворот, с метастазом в печени и X грудном позвонке.

В качестве терапии 1-й линии была выбрана комбинация ленватиниба с пембролизумабом, которую проводили с февраля 2023 г. по март 2025 г. (25 мес). Уже через 3 мес терапии уменьшился опухолевый тромб (стал омываться кровью), зафиксирован регресс заболевания в виде уменьшения на 60 % размеров таргетных очагов по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Особенно обращает на себя внимание уменьшение метастаза в печени с 7 до 2 см (более чем на 78 %), которого удалось достигнуть на фоне проводимой терапии. Опухоль правой почки уменьшилась более чем в 2 раза (с 10 до 5 см), отмечено снижение контрастирования в артериальную фазу сканирования.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастатический рак почки, светлоклеточный почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Климов А.В., Карякин А.О., Дробот Н.Ц. и др. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза. Онкоурология 2025;21(2):145–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-145-152>

Combination of lenvatinib and pembrolizumab in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and factors of poor prognosis

A.V. Klimov¹, A.O. Karyakin¹, N.Ts. Drobot¹, E.O. Gazaryan¹, R.M. Kabardaev¹, A.K. Valiev¹, V.B. Matveev¹, S.V. Averianova²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Regional Clinical Oncological Dispensary; 1B Smirnovskoe Ushcheliye Microregion, Saratov 410053, Russia

Contacts: Aleksey Vyacheslavovich Klimov klimov_a@bk.ru

Renal cell carcinoma (RCC) are among the most frequently diagnosed types of cancer in the world. Despite improvements in diagnostics in the recent years, every third patient with RCC is still diagnosed at the metastatic stage, which explains high mortality rates with this pathology. RCC is a heterogeneous disease. At the stage of metastatic process, factors including presence and site of metastases, prior nephrectomy before systemic therapy, and sarcomatoid differentiation based on the pathomorphological study are most important in determining treatment tactics.

In the era of cytokine therapy, patients with metastases were treated with cytoreductive nephrectomy as a first step, as demonstrated in the SWOG and EORTC trials. Currently, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines, and American Urological Association (AUA) Guidelines suggest a more selective approach to cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic RCC and selection of patients for surgery according to the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) criteria. And for poor prognosis group, preference should be given primarily to dual immune or immune-targeted systemic therapy. Surgical intervention is reserved for patients with not more than 3 factors, with "low metastatic load", and good performance status.

This publication describes a clinical case of successful treatment of a 58-year-old patient with metastatic RCC (T3bN1M1) and poor prognosis according to the IMDC criteria. The patient had no prior history of nephrectomy and presented with a venous tumor thrombus of the right renal vein and the inferior vena cava up to the level of the caval porta, along with metastases to the liver and the 10th thoracic vertebra.

The combination of lenvatinib and pembrolizumab was selected as first-line therapy and administered from February 2023 to March 2025 (25 months of treatment).

After 3 months of lenvatinib plus pembrolizumab treatment, the tumor thrombus showed reduction (began to be washed by blood), and disease regression was reported in the form of a 60 % reduction in target lesions per the RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria. Most notably, the liver metastasis demonstrated a remarkable decrease from 7 cm to 2 cm (>78 % reduction), which was achieved with the therapy conducted. The tumor of the right kidney exhibited a >50 % size reduction (from 10 cm to 5 cm), accompanied by decreased contrast enhancement in the aortic phase on imaging.

Keywords: renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Klimov A.V., Karyakin A.O., Drobot N.Ts. et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and factors of poor prognosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):145–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-145-152>

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России почечно-клеточный рак (ПКР) входит в десятку самых распространенных злокачественных опухолей. В 2023 г. было зарегистрировано 21 548 новых случаев ПКР. Стандартизированный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки составил 10,23 на 100 тыс. населения. Несмотря на увеличение частоты выявляемости ПКР на I (57,3 %) и II (10 %) стадиях, распространенные стадии – III (14,5 %) и IV (17,7 %) – составляют более 30 % всех случаев заболевания и летальность на 1-м году с момента установки диагноза остается на высоком уровне (12,5 %) [1].

Стандартным подходом к лечению локализованного ПКР является нефрэктомия или при технической возможности и показаниях – органосохраняющая операция – резекция почки. Несмотря на радикальное лечение на стадии локализованного процесса, у 25–30 % пациентов после хирургического вмешательства диагностируется прогрессирование заболевания.

На протяжении долгого времени терапия ПКР распространенных и метастатических форм являлась малоэффективной. Появление и регистрация мультикиназного ингибитора сунитиниба, а со временем и других ингибиторов тиразинкиназы позволили значительно улучшить показатели выживаемости без прогрес-

сирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) этих пациентов. Тем не менее у большинства из них с течением времени развивалась резистентность к ингибиторам тирозинкиназы и, как следствие, прогрессирование заболевания. Исследования роли иммунной системы в патогенезе опухоли привели к разработке и внедрению в клиническую практику терапии ПКР иммуноонкологических препаратов и комбинаций ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что значимо увеличило продолжительность жизни пациентов с этой патологией.

Сегодня комбинации ленватиниба с пембролизумабом, акситиниба с пембролизумабом, кабозантиниба с ниволумабом и двойная иммунная комбинация являются режимами предпочтения для 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) [2–5].

Для пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по шкале IMDC к перечисленным опциям добавляется кабозантиниб, доказавший свою эффективность у пациентов данной группы.

Характеристики пациентов с ПКР могут играть определенную роль в выборе лечения. К таким характеристикам относятся наличие/локализация метастазов (в частности, в легких, костях и печени), выполнение нефрэктомии до начала лечения, а также наличие или отсутствие саркоматоидных признаков. Все это может рассматриваться как факторы прогноза течения заболевания и предикторы ответа на терапию [6].

Наиболее распространенные сайты метастазирования у пациентов с ПКР — легкие, кости, лимфатические узлы и печень [7–9]. Легкие являются наиболее частым органом метастазирования у пациентов со светлоклеточным ПКР [7, 10]. У таких пациентов ОВ выше (медиана 25,1 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ) 24,1–26,0), чем у пациентов с ПКР с метастазами в других органах [7, 10]. Метастазы в костях связаны с поражениями скелета и развитием таких костных событий, как патологические переломы, сдавление спинного мозга, а также с гиперкальциемией и болевым синдромом, которые не только ухудшают качество жизни, но и могут привести к снижению ОВ [11–13].

Метастазы в печени встречаются реже, чем метастазы в костях или легких. Пациенты с метастазами в печени имеют худший прогноз (медиана ОВ 17,6 мес; 95 % ДИ 16,0–19,2) [10, 14].

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в исследовании III фазы CLEAR продемонстрировала высокую эффективность в 1-й линии терапии у больных распространенным ПКР, ранее не получавших лечения, независимо от группы риска IMDC. Подгрупповой анализ рандомизированного клинического ис-

следования CLEAR продемонстрировал, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом предоставляет преимущество в показателях ОВ и ВБП, в том числе пациентам с неудаленной первичной опухолью и прогностически неблагоприятными локализациями метастазов (печень, кости) [6, 15, 16].

Представляем клинический случай применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии метастатического ПКР плохого прогноза по критериям IMDC у пациента без нефрэктомии в анамнезе, с опухолевым венозным тромбом правой почечной и нижней полой вены (НПВ), с метастазами в печени и костях.

Клинический случай

Пациент Г., 1964 года рождения, обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в декабре 2022 г. (58 лет на момент обращения) по поводу опухоли правой почки с опухолевым венозным тромбом правой почечной вены и НПВ.

По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в правой почке визуализирована опухоль размерами 10 × 7 см с расширением правой почечной вены до 1,6 см, в просвете которой определяется опухолевый тромб с распространением в НПВ до уровня кавальных ворот, протяженность тромба не менее 13 см. НПВ расширена до 5,5 см в диаметре. В аортокавальном промежутке на уровне II поясничного позвонка определяется увеличенный лимфатический узел размерами 1,7 × 1,6 см. В правой доле печени отмечаются выраженные гемодинамические изменения, на этом фоне в VII сегменте выявляется образование размерами 7 × 5,3 см, интенсивно накапливающее контрастный препарат — метастаз (рис. 1, 2). Высота тела X грудного позвонка снижена наполовину за счет крупного участка разрежения размерами примерно 4 × 4 см.

Дополнительно пациенту проведено радионуклидное исследование, при котором на сканограммах скелета определялся очаг повышенного накопления радиофармацевтического препарата в области нижнегрудного отдела позвоночника (примерно X позвонок) — поражение. В других отделах скелета — без видимых очаговых изменений.

Пациенту установлен клинический диагноз: рак правой почки cT3bN1M1; опухолевый тромб правой почечной вены и НПВ до уровня кавальных ворот, метастаз в печени, метастаз в X грудном позвонке.

Выраженной сопутствующей патологии не выявлено. Лекарственных препаратов пациент не принимал.

По критериям IMDC пациент относился к группе неблагоприятного прогноза (4 фактора: анемия, повышение уровней тромбоцитов и нейтрофилов, время от установки диагноза до начала лечения менее 12 мес). На онкологическом консилиуме был рассмотрен вопрос хирургического лечения в объеме нефрэктомии справа,

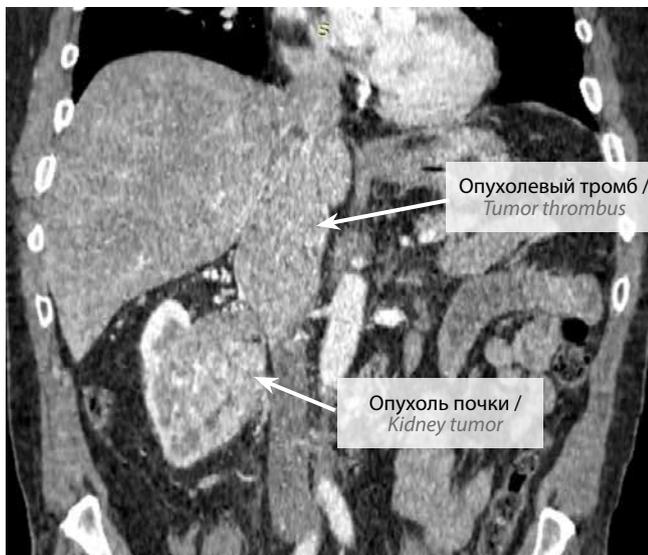


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Опухоль правой почки с опухолевым тромбом нижней полой вены

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast. Tumor of the right kidney with tumor thrombus of the inferior vena cava

тромбэктомии из НПВ, резекции печени, корпорэктомии X позвонка, однако с учетом крайне высоких рисков возможных осложнений нерадикальности хирургического вмешательства принято решение о консервативной тактике лечения. Согласно данным подгрупповых анализов метастазы в печени и костях являются факторами неблагоприятного течения заболевания, поэтому на 1-м этапе принято решение о проведении биопсии очага в печени.

Пациенту 19.12.2022 выполнена биопсия опухоли печени под ультразвуковой навигацией, осложнений не отмечено. Гистологическое заключение: в материале получены частички опухоли — светлоклеточного ПКР (метастаз).

На повторном мультидисциплинарном онкологическом консилиуме принято решение о проведении комбинированной терапии 1-й линии по схеме ленватиниб с пембролизумабом.

С февраля 2023 г. пациент начал получать лекарственную терапию по схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно каждые 3 нед и ленватиниб 20 мг/сут внутрь ежедневно. Через 3 нед после начала терапии были зафиксированы нежелательные явления в виде диареи I–II степеней и общей слабости/усталости I степени по критериям токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений).

Уже при первом контроле в мае 2024 г. по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием отмечена положительная динамика: уменьшение размеров опухолевого тромба в просвете почечной

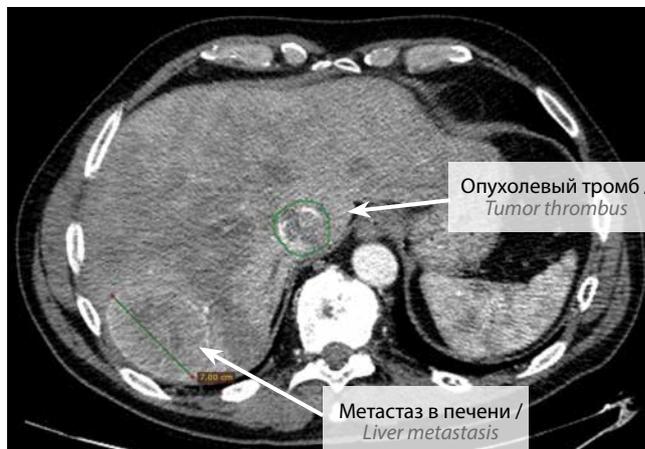


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Метастатическое поражение VI–VII сегментов печени

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast. Metastatic lesions in the VI–VII segments of the liver

вены с 1,6 до 1 см, в НПВ — с 5,5 × 4,5 до 3,1 × 2,8 см (который стал частично омываться кровью), проксимальная граница опухолевого тромба прежняя — на уровне кавальных ворот; уменьшение размера лимфатического узла в аортокавальном промежутке с 1,6 до 1,3 см; уменьшение размеров метастаза в печени с 7,0 × 5,3 до 4,6 × 3,8 см. Изменения в X грудном позвонке без динамики.

В последующем нежелательных явлений, связанных с терапией комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, не зарегистрировано.

В августе 2023 г. пациент стал предъявлять жалобы на боли в грудном отделе позвоночника. По данным компьютерной томографии определена литическая деструкция X грудного позвонка, при этом отмечено дальнейшее уменьшение всех остальных проявлений заболевания — опухоли почки, тромба и метастаза в печени. С учетом клинко-рентгенологической картины принято решение о выполнении хирургического лечения в объеме укрепления переднего комплекса X грудного позвонка под контролем компьютерной томографии.

Пациент был госпитализирован в отделение опухолей костей и мягких тканей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в сентябре 2023 г., где ему выполнена стабилизирующая операция на позвоночнике передним доступом — введение цемента с поэтапным контролем степени заполнения дефекта, введено 2,0 мл костного цемента (рис. 3). Следует отметить, что в периоперационном периоде перерыва в терапии не было.

С учетом регресса опухолевых проявлений заболевания и выполненного укрепления X грудного позвонка было принято решение о продолжении противоопухолевой терапии



Рис. 3. Введение костного цемента под контролем компьютерной томографии
Fig. 3. Moment of bone cement injection under computed tomography control



Рис. 4. Компьютерная томограмма через 1 год после начала лечения
Fig. 4. Computed tomography 1 year after the start of treatment

по прежней схеме: ленватиниб с пембролизумабом. Нежелательных явлений не зафиксировано. Болевой синдром полностью был купирован в течение месяца после операции.

В феврале 2024 г., через год после начала терапии, по данным компьютерной томографии отмечен дальнейший регресс опухолевых проявлений заболевания. Размеры опухоли почки уменьшились в 2 раза — с 10×7 до $5 \times 3,5$ см, размер опухолевого тромба в просвете правой почечной вены составил 0,8 см, в НПВ — $2,3 \times 2,2$ см, тромб частично омывается кровью (до начала терапии 1,6 и 5,5 см

соответственно), проксимальная граница опухолевого тромба прежняя — на уровне кавальных ворот печени; структура паренхимы печени однородная, в VII сегменте сохраняется метастаз, размеры которого уменьшились до $2,1 \times 2,0$ см (до начала терапии $7 \times 5,3$ см), т. е. уменьшение составило 66 % (рис. 4); в переднем комплексе X грудного позвонка определяется костный цемент размером $3,5 \times 3,5$ см.

При контрольном обследовании в феврале 2025 г. выявлен дальнейший регресс опухолевых проявлений (табл. 1).

Таблица 1. Динамика размеров опухолевых очагов с февраля 2023 г. по февраль 2025 г.

Table 1. Dynamics of tumor lesion size between February of 2023 and February of 2025

Очаг Lesion	Февраль 2023 г. February of 2023	Май 2024 г. May of 2024	Февраль 2024 г. February of 2024	Февраль 2025 г. February of 2025
Опухоль в правой почке, см Tumor in the right kidney, cm	10×7	$8,5 \times 6,0$	$5,0 \times 3,5$	$4,8 \times 3,5$
Опухолевый тромб в просвете почечной вены, см Tumor thrombus in the renal vein, cm	1,6	1,0	0,8	0,8
Опухолевый тромб в нижней полой вене, см Tumor thrombus in the inferior vena cava, cm	$5,5 \times 4,5$	$3,1 \times 2,8$ (стал частично омываться кровью) (partially started to be washed by blood)	$2,3 \times 2,2$	$2,0 \times 1,5$
Лимфатический узел в аортокавальном промежутке, см Lymph node in the aortocaval region, cm	1,6	1,3	1,2	1,2
Метастаз в печени, см Liver metastasis, cm	$7,0 \times 5,3$	$4,6 \times 3,8$	$2,1 \times 2,0$	$1,5 \times 1,3$
X грудной позвонок, см 10 th thoracic vertebra, cm	4×4	Без динамики No dynamics	Без динамики No dynamics	Без динамики No dynamics

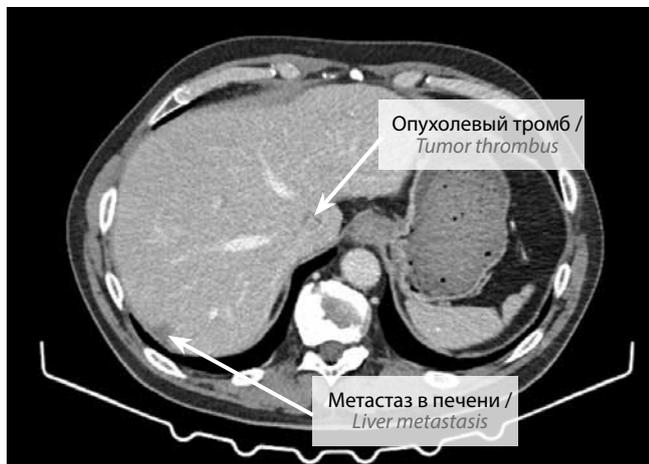


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Регресс метастатического очага VI–VII сегментов печени

Fig. 5. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast. Regression of the metastatic lesion in the VI–VII segment of the liver

Размеры опухоли почки уменьшились более чем в 2 раза — до $4,8 \times 3,5$ см (до начала терапии 10×7 см); размер опухолевого тромба в просвете правой почечной вены составил $0,8$ см, в НПВ — $2,0 \times 1,5$ см (до начала терапии $1,6$ и $5,5$ см соответственно), проксимальная граница опухолевого тромба на прежнем уровне; в VII сегменте печени сохраняется метастаз, размеры которого стали меньше — $1,5 \times 1,3$ см (до начала терапии $7 \times 5,3$ см), т. е. уменьшение составило более 70%; в аортокавальном промежутке сохраняется увеличенный лимфатический узел размером $1,2$ см; в переднем комплексе X грудного позвонка сохраняется костный цемент до $3,5 \times 2,8$ см (без динамики) (рис. 5).

Таким образом, за 2 года лечения по схеме ленватиниб с пембролизумабом у пациента зафиксирован регресс заболевания, особенно обращает на себя внимание уменьшение размера метастаза в печени, которое составило 78,5 % (см. рис. 5). Опухоль почки уменьшилась более чем в 2 раза, отмечено снижение степени контрастирования в артериальную фазу сканирования. Опухолевый тромб значительно уменьшился в диаметре и уже через 3 мес от начала лечения стал омываться кровью.

Через 2 года пациент продолжает терапию по схеме ленватиниб с пембролизумабом в стандартных дозах, нежелательных явлений не зафиксировано. Наблюдается нормализация показателей крови. Пациент субъективно отмечает улучшение качества жизни и увеличение массы тела на 5 кг.

Обсуждение

Основанием для выбора лечения в данном клиническом случае стали результаты исследования III фазы CLEAR, в котором оценивалась эффективность ком-

бинации ленватиниба с пембролизумабом в терапии 1-й линии у ранее не леченных пациентов с распространенным ПКР. В этом исследовании продемонстрировано значимое преимущество ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с ранее существовавшим стандартом 1-й линии терапии метастатического ПКР — сунитинибом. По данным финального анализа CLEAR иммунотаргетная комбинация статистически значимо увеличивала медиану ВВП, являвшейся первичной конечной точкой исследования, с 9,2 до 23,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,47; 95 % ДИ 0,38–0,57), а также снижала риск смерти на 21 % (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99) и повышала частоту объективного ответа с 36,7 до 71,3 % [6, 15].

У пациентов групп промежуточного и неблагоприятного прогноза по критериям IMDC комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивала значимое преимущество в показателях ВВП — 22,1 мес против 5,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,34–0,55); медиана ОВ в группе комбинации составила 47,9 мес против 34,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96), частота объективного ответа — 72,4 и 28,8 % соответственно.

В группе благоприятного прогноза по критериям IMDC комбинация ленватиниба с пембролизумабом статистически значимо увеличивала ВВП — 28,6 мес против 12,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,35–0,71), а также частоту объективного ответа (68,2 % против 50,8 %) при частоте полных ответов, достигающей 20,9 %, однако разница результатов в отношении ОВ не достигла статистической значимости (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,58–1,52).

В подгрупповом анализе CLEAR продемонстрировано, что при терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом наибольшее преимущество в показателях ОВ и ВВП получают пациенты с неудаленной первичной опухолью и метастазами в прогностически неблагоприятных локализациях (печень, кости) [6, 15, 16].

Наш клинический случай демонстрирует хороший ответ (–60 % по таргетным очагам) на проводимую комбинированную терапию ленватинибом с пембролизумабом у пациента с метастатическим ПКР и неблагоприятными факторами прогноза. Под наблюдением пациент находится уже 25 мес, на фоне лечения достигнуто хорошее качество жизни, пациент сохранил трудоспособность.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у ранее не леченного пациента с метастатическим ПКР неблагоприятного прогноза по критериям IMDC, без нефрэктомии в анамнезе, с метастазами в печени и костях.

Однако известно, в том числе на основании результатов рандомизированного клинического исследования, что медиана ответа на проводимую комбинированную терапию 1-й линии составляет в среднем 22 мес [3]. Возникает вопрос: не пришло ли время хирургической тактики с учетом выраженного ответа по всем метастатическим очагам и первичной опухоли? В этом случае необходимо определить объем хирургического вмешательства, так как с точки зрения лечения метастатического рака почки хирурги должны стремиться к полному удалению всех определяемых очагов при технической возможности. Или возможно продолжить терапию, пока сохраняется эффект от лечения? Однозначного ответа на этот вопрос нет.

Благодаря внедрению современных комбинированных схем терапии метастатического ПКР отмечается не только увеличение ВВП и ОВ больных данной категории, но и регресс как метастатических очагов, так

и первичной опухоли. Таким образом, пациенты из группы неоперабельных переходят в группу больных, которых можно подвергнуть радикальному хирургическому вмешательству с удалением всех опухолевых очагов. Однако возникает ряд вопросов. Не ухудшится ли прогноз пациента, прервав терапию и подвергнув хирургическому вмешательству с мультиорганными резекциями с учетом хорошего ответа на лечение и предполагая длительный ответ на терапию. Если обсуждать хирургическое вмешательство, то какие его оптимальные сроки? И безусловно, с учетом метастазов различных локализаций хирургические вмешательства должны проводиться мультидисциплинарной командой хирургов в специализированных центрах.

Для ответа на эти вопросы требуются проведение клинических исследований и накопление опыта лечения таких пациентов, в том числе и на основании отдельных клинических наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
2. 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 (accessed 01.02.2024). (In Russ.).
3. 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
4. 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
5. 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.).
6. Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* 2023;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1223282. Erratum in: *Front Oncol* 2024;13:1343027. DOI: 10.3389/fonc.2023.1343027
7. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
8. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23:973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
9. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed April 31, 2023).
10. Yue G., Deyu L., Lianyuan T. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma stratified by age. *Aging (Albany NY)* 2021;13(6):8290–305. DOI: 10.18632/aging.202637
11. Chen S.C., Kuo P.L. Bone metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17:987. DOI: 10.3390/ijms17060987
12. Coleman R., Hadji P., Body J.J. et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31:1650–63. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
13. Rathmell W.K., Rumble R.B., van Veldhuizen P.J. et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:2957–95. DOI: 10.1200/JCO.22.00868
14. Bottiglieri A., Sepe P., Stellato M. et al. Optimal choice of adjuvant treatment for renal cell carcinoma following nephrectomy. *Cancer Manag Res* 2022;14:3071–81. DOI: 10.2147/CMAR.S360441
15. Grunwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting. 04–08 June, 2021. Virtual Format; abstract 4560.
16. Zang P.D., Angeles A., Dorff T.B. et al. Immuno-oncology advances in genitourinary cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44(2):e430428. DOI: 10.1200/EDBK_43042

Вклад авторов

А.В. Климов: сбор и обработка материала, анализ литературы, написание и редактирование статьи, критический анализ статьи;
А.О. Карякин, Н.Ц. Дробот, Э.О. Газарян, С.В. Аверьянова: сбор материала, критический анализ данных;
Р.М. Кабардаев, А.К. Валиев, В.Б. Матвеев: редактирование и критический анализ статьи.

Authors' contributions

A.V. Klimov: material collection and processing, literature analysis, article writing and editing, critical analysis of the article;
A.O. Karyakin, N.Ts. Drobot, E.O. Gazaryan, S.V. Averianova: material collection, critical data analysis;
R.M. Kabardaev, A.K. Valiev, V.B. Matveev: editing and critical analysis of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
А.О. Карякин / A.O. Karyakin: <https://orcid.org/0009-0006-5458-1260>
Р.М. Кабардаев / R.M. Kabardaev: <https://orcid.org/0000-0001-9482-2504>
А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
С.В. Аверьянова / S.V. Averianova: <https://orcid.org/0009-0008-3023-4023>

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. Journal Fees were funded and paid for by Eisai Russia. The authors retained independence of opinions during manuscript preparation. The authors are fully responsible for the contents and editing of the publication.

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.

Эффективность кабозантиниба в 1-й линии терапии прогрессирующих первично-множественных метакронных почечно-клеточных карцином: клиническое наблюдение

А.А. Киричек¹, Е.А. Соколов^{1,2}, С.С. Лебедев¹, К.О. Цеденова¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

В России в 2023 г. почечно-клеточный рак (ПКР) занимал 7-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 12-е место – среди женщин. По данным национального канцер-регистра, приблизительно у 18 % пациентов диагностируют ПКР на поздней стадии с отдаленными метастазами. Еще одну большую группу (от 20 до 40 %) составляют пациенты, у которых после радикального хирургического лечения ПКР локализованной стадии наблюдается прогрессирование заболевания в метастатическую стадию. Частота встречаемости двустороннего опухолевого поражения почек составляет от 2 до 6 % от общей популяции пациентов с ПКР.

В представленном редком клиническом наблюдении у пациента с двусторонним метакронным метастатическим ПКР, поздней метакронной опухолью контралатеральной почки спустя 13 лет после выявления первичной опухоли, разными гистологическими типами опухоли (светлоклеточный и несветлоклеточный папиллярный ПКР) была продемонстрирована эффективность терапии кабозантинибом как в комбинации с иммуноонкологическим препаратом ниволумаб, так и в монорежиме. Был достигнут объективный ответ на лечение. У пациента была отмечена непереносимая иммуноопосредованная токсичность – надпочечниковая недостаточность III степени тяжести, потребовавшая отмены ниволумаба. Продолженная терапия кабозантинибом продемонстрировала удовлетворительную переносимость при контролируемых нежелательных явлениях. Общая длительность ответа (контроля над заболеванием) на таргетную терапию кабозантинибом составила по настоящее время 24 мес.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, двусторонний почечно-клеточный рак, светлоклеточный почечно-клеточный рак, несветлоклеточный почечно-клеточный рак, папиллярный почечно-клеточный рак, иммуноопосредованное нежелательное явление, надпочечниковая токсичность, ниволумаб, кабозантиниб, объективный ответ

Для цитирования: Киричек А.А., Соколов Е.А., Лебедев С.С., Цеденова К.О. Эффективность кабозантиниба в 1-й линии терапии прогрессирующих первично-множественных метакронных почечно-клеточных карцином: клиническое наблюдение. Онкоурология 2025;21(2):153–66.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-153-166>

Efficacy of cabozantinib in the 1st line therapy of progressing multiple primary metachronous renal cell carcinomas: clinical observation

A.A. Kirichek¹, E.A. Sokolov^{1,2}, S.S. Lebedev¹, K.O. Tsedanova¹

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

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA ST., Moscow 125993, Russia

Contacts: Andrey Andreevich Kirichek akirdoctor@gmail.com

In 2023 in Russia, renal cell carcinoma (RCC) was the 7th most common cancer among men and the 12th among women. According to the data of the national cancer register, in approximately 18 % of patients, RCC is diagnosed at a late

stage and with distant metastases. Another large group (between 20 and 40 %) are patients who underwent radical surgical treatment at a localized stage but whose disease progressed into metastatic stage. Frequency of bilateral tumor lesions in both kidneys is 2 to 6 % of all RCC cases.

In the presented rare clinical observation of a patient with bilateral metachronous metastatic RCC, late metachronous tumor in the contralateral kidney 13 years after diagnosis of the primary tumor, different histological types of the tumors (clear cell and non-clear cell papillary RCC), efficacy of cabozantinib therapy in combination with immunotherapeutic drug nivolumab and as monotherapy is demonstrated. Objective response to treatment was achieved. The patient had intolerable immune-related toxicity – grade III adrenal gland failure – which required nivolumab cessation. Continued therapy with cabozantinib demonstrated satisfactory tolerability with controlled adverse events. Overall duration of response (disease control) to cabozantinib therapy is currently 24 months.

Keywords: renal cell carcinoma, bilateral renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma, non-clear cell renal cell carcinoma, papillary renal cell carcinoma, immune-related adverse event, adrenal gland toxicity, nivolumab, cabozantinib, objective response

For citation: Kirichek A.A., Sokolov E.A., Lebedev S.S., Tsedenova K.O. Efficacy of cabozantinib in the 1st line therapy of progressing multiple primary metachronous renal cell carcinomas: clinical observation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):153–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-153-166>

Введение

Согласно российской статистике злокачественных новообразований за 2023 г., почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения и 12-е место – женского населения России [1]. Средний возраст пациентов с впервые выявленным заболеванием составляет 61,7 года. По данным национального канцер-регистра, приблизительно у 18 % пациентов диагностируют ПКР на поздней стадии с отдаленными метастазами [2]. Еще одну большую группу (от 20 до 40 %) составляют пациенты, у которых после радикального хирургического лечения ПКР локализованной стадии наблюдается прогрессирование заболевания в метастатическую стадию [3]. В литературе описаны клинические случаи возможного появления метакронных метастазов ПКР даже через десятки лет после радикального лечения [4, 5].

Частота встречаемости двустороннего опухолевого поражения почек, по данным разных авторов, составляет от 2 до 6 % от общей популяции пациентов с ПКР [6]. Обнаружено значимое снижение показателя 5-летней выживаемости пациентов при двустороннем метакронном раке почки, по сравнению с двусторонним синхронным ПКР (66,7 % против 83,3 %) [7]. К настоящему времени описаны разные гистологические типы ПКР со специфическими молекулярно-генетическими перестройками [8], из них доминирует светлоклеточный ПКР (80 %). Наиболее распространенным вариантом несветлоклеточного ПКР является папиллярный рак.

В последние годы существенно изменились как диагностические возможности (совершенствование методов инструментальной диагностики, применение новой международной гистологической классификации опухолей почки с использованием молекулярно-гене-

тических исследований), так и подходы к противоопухолевому лечению (применение лапароскопической и робот-ассистированной хирургической техники, в том числе при органосохраняющих операциях, внедрение новых схем лекарственной противоопухолевой терапии на стадии метастатического ПКР (мПКР), проведение клинических исследований лечения несветлоклеточного мПКР). В результате, несмотря на рост заболеваемости ПКР, за последние 10 лет (2013–2023 гг.) отмечено снижение летальности от данной патологии на 19,88 % (со среднегодовым темпом 2,23 %) [1].

Представляем клиническое наблюдение редкого случая пациента с прогрессированием метакронных почечно-клеточных карцином.

Клинический случай

Пациент, 47 лет, в мае 2009 г. был госпитализирован в урологическое отделение Боткинской больницы в связи со случайно выявленным при профилактическом осмотре образованием правой почки. По данным комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлено в проекции нижнего полюса правой почки объемное образование неправильной формы, с неровным, нечетким контуром, размерами 11 × 10 × 12 см, накапливающее контрастное вещество солидным компонентом, с признаками инвазии в синус почки. В левой почке патологические образования не определяются. Признаков генерализации опухолевого процесса в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы грудной клетки и брюшной полости, таза не обнаружено. Пациенту 06.05.2009 была выполнена радикальная нефрэктомия справа. Результат гистологического исследования: светлоклеточный ПКР, G₃, с опухолевым ростом за пределы капсулы почки (стадия pT3a). По решению онкологического консилиума с учетом

радикальности лечения и действующих рекомендаций пациенту было назначено динамическое наблюдение.

В августе 2021 г. при плановом контрольном обследовании при УЗИ у пациента обнаружено в единственной левой почке в нижней трети, средней трети и верхней трети по капсуле мелкие тонкостенные кисты с ровными, четкими контурами, аваскулярные при цветовом и энергетическом доплеровском картировании, а также в средней трети по капсуле образование округлой формы, изоэхогенной эхоструктуры, с четким контуром, аваскулярное, размерами до 1,7 × 1,4 × 1,8 см.

Пациент был дообследован в сентябре 2021 г. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с контрастным усилением: магнитно-резонансная картина объемного образования в заднем сегменте левой почки гетерогенной структуры, с включениями жира, без ограничения тканевой диффузии, со слабой фиксацией парамагнетика, размерами до 16,2 × 17,5 мм, может соответствовать ангиомиолипоме, а также единичных кистозных образований левой почки. С учетом малых размеров образования и данных МРТ было принято решение продолжить динамическое наблюдение.

В октябре 2021 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию, осложненную двусторонней вирусной пневмонией, дыхательной недостаточностью I степени. Проводились длительное восстановительное лечение, реабилитация. При контрольной МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением от 28.03.2022 выявлены солитарный легочный узел 10 мм в S3 правого легкого, признаки внутригрудной лимфаденопатии (рис. 1). Левая почка расположена в типичном месте, обычных размеров и формы, имеет единичные субкапсулярные жидкостные образования округлой формы до 10 мм по задней поверхности, там же определяется единичное округлое мягкотканное образование размерами 16 × 13 мм, слабо накапливающее кон-

трастное вещество (рис. 2). По данным УЗИ почек, органов брюшинного пространства от 27.04.2022 в сравнении с исследованием от 17.08.2021 вышеописанное образование левой почки прежних размеров, отмечаются простые кисты и викарная гипертрофия единственной левой почки.

С учетом малых размеров и отсутствия отрицательной динамики образования единственной левой почки, солитарного очага в правом легком и возможной его связи с ранее перенесенной коронавирусной пневмонией (постковидные остаточные явления?) пациент был направлен в отделение торакальной онкологии. При дообследовании по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением объемных образований в веществе головного мозга не выявлено. При остеосцинтиграфии, УЗИ щитовидных желез, эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии опухолевого поражения не обнаружено. Было принято решение для верификации процесса выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

Результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ от 09.06.2022 (рис. 3): в левой околоушной слюнной железе очаговое образование с метаболической активностью с максимальным показателем накопления радиофармацевтического препарата (РФП) (Maximum Standardized Uptake Value, SUV_{max}) 8,42, диаметром 13 мм. В околоушных слюнных железах единичные очаговые образования до 7 мм с низкой фиксацией РФП с SUV_{max} 2,99 (слева). В проекции щитовидной железы гиперфиксация РФП с SUV_{max} 6,77. В S3 правого легкого субплевральный очаг уплотнения 9 мм, с фиксацией РФП (SUV_{max} 1,39). В обоих легких очаги уплотнения до 3 мм без видимой активности. Внутригрудные лимфатические узлы с метаболической активностью: паратрахеальный справа 22 × 14 мм (SUV_{max} 6,95), бронхопульмональный справа 14 × 10 мм (SUV_{max} 3,32).

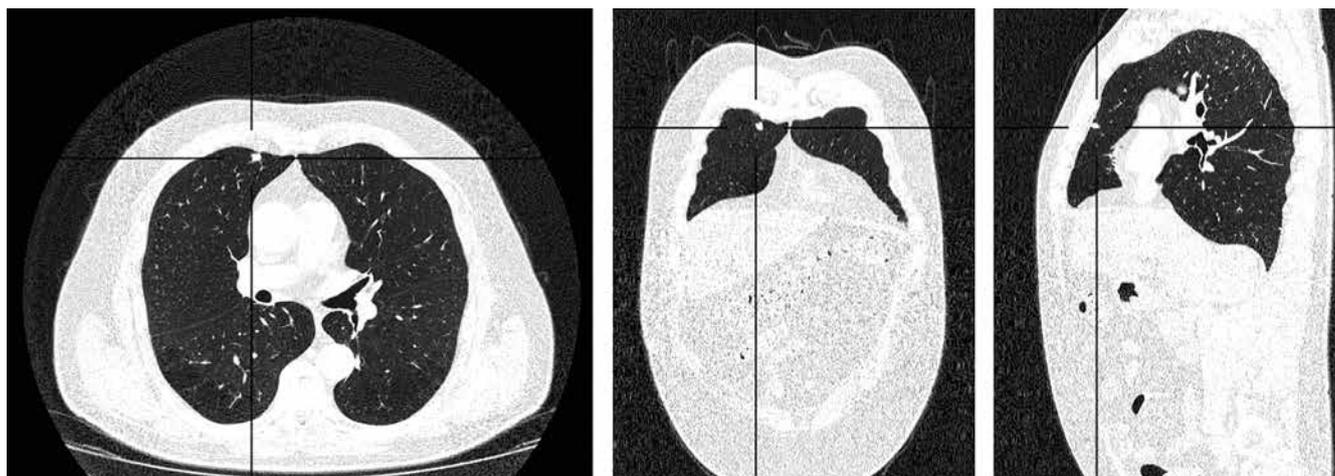


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением от 28.03.2022
Fig. 1. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the thoracic organs from 28.03.2022

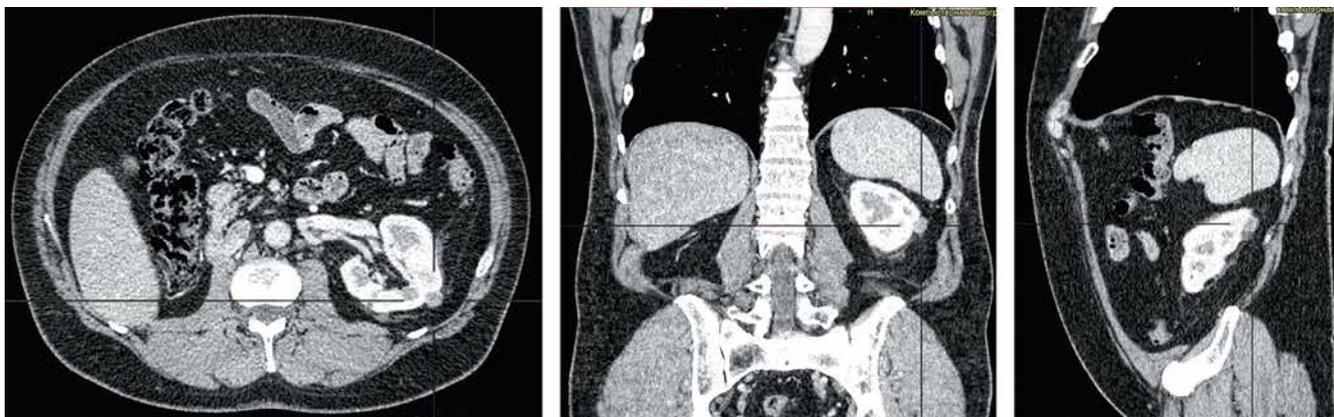


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением от 28.03.2022
Fig. 2. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the abdominal organs, peritoneal space, and pelvis from 28.03.2022

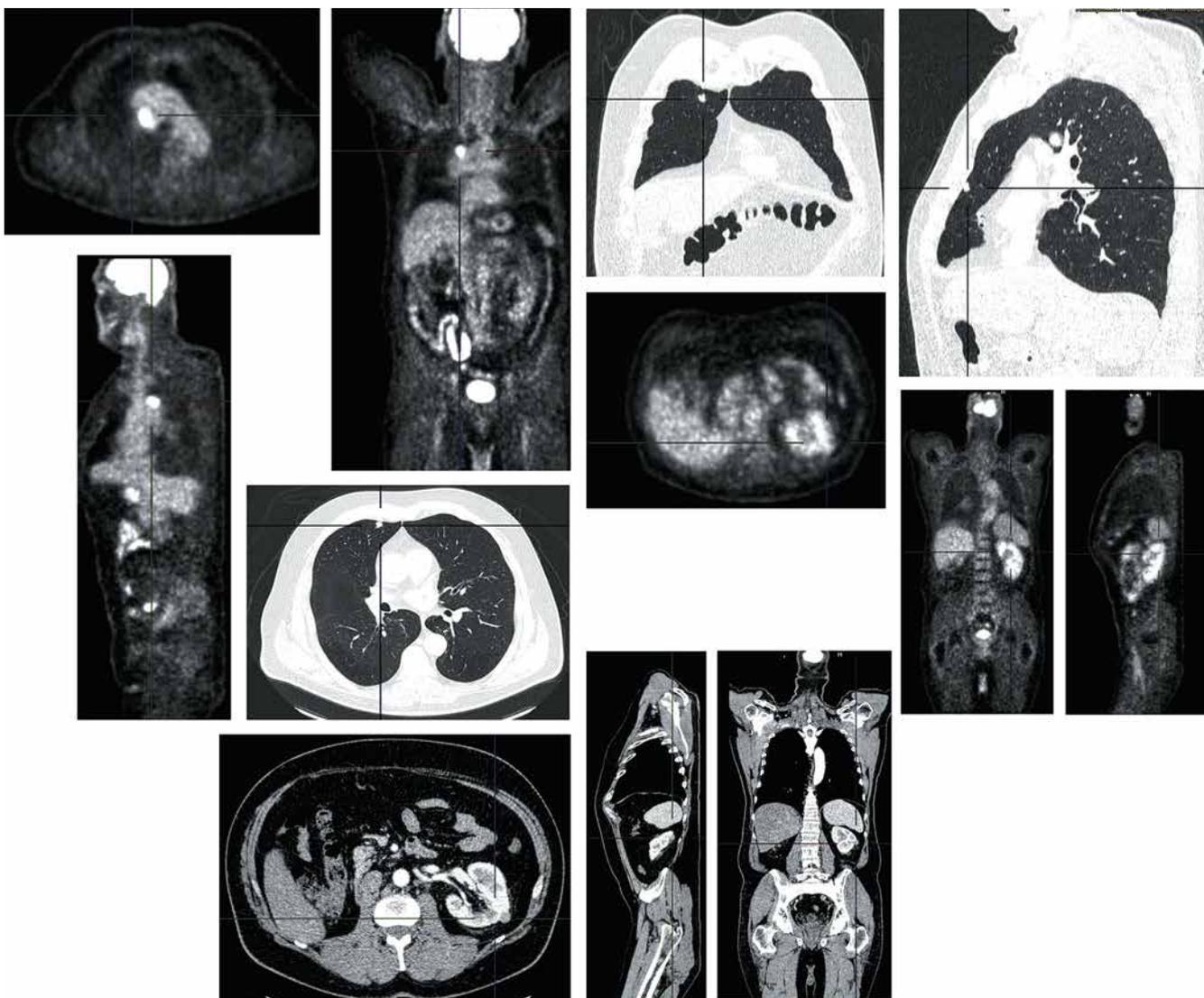


Рис. 3. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой от 09.06.2022
Fig. 3. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography from 09.06.2022

Гиперфиксация РФП в области двенадцатиперстной кишки с SUV_{max} 5,55. Поджелудочная железа не увеличена, в области тела очаговая фиксация РФП с SUV_{max} 3,54, размерами около 13 × 9 мм. В средней трети левой почки паренхимы субкапсулярное образование диаметром 14 мм, с фиксацией РФП SUV_{max} 3. Очаговая фиксация РФП по заднему контуру верхней трети диафиза правой бедренной кости (SUV_{max} 2), в верхней трети диафиза левой бедренной кости SUV_{max} 2,44 (рекомендован контроль в динамике). Переломы передних отрезков ребер с фиксацией РФП: VI справа с SUV_{max} 2,7, V слева с SUV_{max} 1,99. Уровень общего простатического специфического антигена в крови составил 0,472 нг/мл. По решению онкологического консилиума от хирургического вмешательства было решено воздержаться и продолжить наблюдение с контрольным обследованием через 3 мес.

Через 3 мес при контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 08.09.2022 отмечена отрицательная динамика в виде роста размеров субкапсулярного образования левой почки до 25 мм (ранее 14 мм), с фиксацией РФП SUV_{max} 3,81 (ранее 3). Умеренный рост очагового образования левой околоушной слюнной железы до 15 мм (ранее до 13 мм) со снижением метаболической активности до SUV_{max} 5,74 (ранее 8,42). Сохраняется в верхней доле S3 правого легкого субплевральный очаг уплотнения прежнего размера 9 мм, без видимой метаболической активности (ранее с низкой фиксацией РФП с SUV_{max} 1,39). В обоих легких сохраняются ранее выявленные мелкие очаги уплотнения прежних размеров, без видимой активности. Внутригрудные лимфатические узлы с метаболической активностью: паратрахеальный справа 23 × 16 мм (ранее 22 × 14 мм) с SUV_{max} 6,55 (ранее 6,95), бронхопульмональный справа 16 × 12 мм (ранее 14 × 10 мм) с SUV_{max} 3,45 (ранее 3,32). Гиперфиксация РФП в области двенадцатиперстной кишки с SUV_{max} 3,74 (ранее 5,55). Поджелудочная железа не увеличена, ранее выявленный очаг (SUV_{max} 3,54, размерами около 13 × 9 мм) в области тела поджелудочной железы достоверно не дифференцируется. Сомнительная очаговая фиксация РФП по заднему контуру верхней трети диафиза правой бедренной кости SUV_{max} 1,74 (ранее 2), в верхней трети диафиза левой бедренной кости SUV_{max} 1,9 (ранее 2,44). Переломы передних отрезков ребер со снижением метаболической активности в динамике: VI справа с SUV_{max} 1,41 (ранее 2,7), V слева с SUV_{max} 1,2 (ранее 1,99).

По решению онкологического консилиума рекомендовано первым этапом выполнить хирургическое лечение опухоли левой почки. Пациент был госпитализирован в урологическое отделение Боткинской больницы: умеренная сложность выполнения резекции почки (7 баллов по нефрометрической шкале R. E. N. A. L.), хроническая болезнь почки стадии С3А (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 55 мл/мин/1,73 м²).

Пациенту 09.11.2022 выполнена операция — лапароскопическая резекция единственной левой почки с опухо-

лью без пережатия сосудов почечной ножки. Течение послеоперационного периода без осложнений, при контрольном УЗИ чашечно-лоханочная система левой почки не расширена, рСКФ 52 мл/мин/1,73 м². Результат гистологического исследования: папиллярный ПКР.

Вторым этапом 19.12.2022 была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия левой околоушной слюнной железы. Результат цитологического исследования: в полученном материале группы клеток эпителия с пролиферацией, элементы кистозной полости, лимфоидная инфильтрация, цитограмма соответствует аденолимфоме.

По результатам контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 03.02.2023 (рис. 4) ложе резецированной левой почки без накопления РФП. В левой околоушной слюнной железе очаговое образование с метаболической активностью с SUV_{max} 5,63 (ранее 5,74), максимальным размером до 15 мм. Сохраняется в верхней доле S3 правого легкого субплевральный очаг уплотнения прежнего размера 9 мм, без видимой метаболической активности. Измененные внутригрудные лимфатические узлы с метаболической активностью, контрольные: паратрахеальный справа 39 × 29 мм (ранее 23 × 16 мм) с SUV_{max} 7,35 (ранее 6,55), бронхопульмональный справа 22 × 15 мм (ранее 16 × 12 мм) с SUV_{max} 5,29 (ранее 3,45). Перелом переднего отрезка V ребра слева с фиксацией РФП с SUV_{max} 4,27. В области позвоночного канала на уровне С6 ранее выявленная

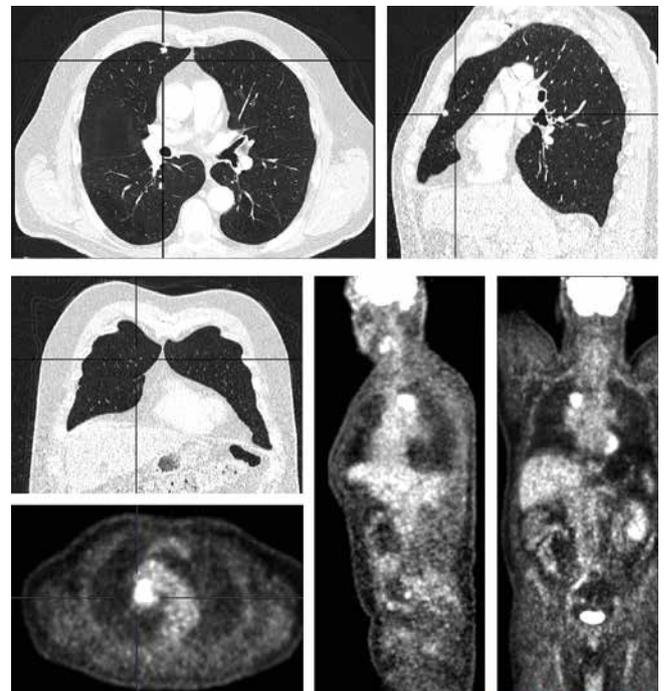


Рис. 4. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой от 03.02.2023

Fig. 4. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography from 03.02.2023

очаговая фиксация РФП без видимого субстрата при ПЭТ/КТ не дифференцируется. Сомнительная очаговая фиксация РФП по заднему контуру верхней трети диафиза правой бедренной кости — не дифференцируется в динамике. Новых очагов не обнаружено.

Для верификации процесса и дифференциальной диагностики 22.02.2023 была выполнена трансбронхиальная биопсия паратрахеального лимфатического узла справа и бронхопульмонального лимфатического узла справа. Результат гистологического исследования: в биоптате светлоклеточный ПКР. Пациент был госпитализирован в отделение торакальной хирургии Боткинской больницы.

Больному 04.04.2023 выполнены торакоскопия, атипичная резекция верхней доли правого легкого, биопсия лимфатического узла паратрахеальной группы. Результат гистологического исследования: опухолевый узел в легком строения светлоклеточной карциномы. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей, R0. В 2 лимфатических узлах метастазы светлоклеточной карциномы с фокусами папиллярного строения. Для определения гистогенеза опухоли проведено иммуногистохимическое исследование — иммунофенотип опухоли в легком соответствует метастазу папиллярной почечно-клеточной карциномы.

Следующим этапом лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии 26.04.2023 выполнена операция — удаление новообразования левой околоушной слюнной железы. Результат гистологического исследования: опухоль Уортина (аденолимфома) околоушной слюнной железы (классический вариант).

Лабораторные показатели от 24.04.2023: уровень лактатдегидрогеназы крови 165 Ед/л, гемоглобина крови 152 г/л, лейкоцитов крови 5,2 тыс. в 1 мкл, нейтрофилов 3,4 тыс. в 1 мкл, тромбоцитов 246 тыс. в 1 мкл, уровень скорректированного по альбумину кальция 2,6 ммоль/л.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Соматический статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 1. Пациент предъявляет жалобы на общую слабость, утомляемость. Показатели гемодинамики стабильные.

Таким образом, у пациента был установлен клинический диагноз: первично-множественные двусторонние метакронные злокачественные новообразования почек: 1) светлоклеточный рак правой почки III стадии pT3aN0M0, состояние после открытой нефрэктомии справа от 06.05.2009; 2) папиллярный рак левой почки IV стадии pT1a cN0M1 (PULM., LYMPH.), клиническая группа 2, состояние после лапароскопической резекции единственной левой почки от 09.11.2022. Прогрессирование: увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов. Состояние после атипичной резекции верхней доли правого легкого, биопсии лимфатического узла па-

ратрахеальной группы от 04.04.2023. Прогрессирование: увеличение размеров метастатических очагов в легких, продолженный рост вторичной внутригрудной лимфаденопатии. Прогноз по классификации IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) промежуточный (1 балл). Осложнение основного заболевания: хроническая болезнь почек С3А (рСКФ 55 мл/мин/1,73 м²). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая артериальная гипертензия II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий — 3; гиперурикемия; ожирение I степени; ишемическая болезнь сердца: нарушение ритма сердца (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма); недостаточность кровообращения 2А стадии; риск по CHA2DS2VASc 2 балла; риск по HAS-BLED 1 балл; первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация; полипоз желудка; хронический вирусный гепатит С; кисты единственной левой почки; аденолимфома левой околоушной слюнной железы, состояние после хирургического удаления левой околоушной слюнной железы от 26.04.2023.

С учетом распространенности опухолевого процесса, группы промежуточного прогноза по IMDC, наличия в анамнезе 2 конкурирующих гистологических подтипов почечно-клеточной карциномы (светлоклеточный и не-светлоклеточный папиллярный), молодого возраста пациента онкологическим консилиумом было принято решение о проведении противоопухолевой лекарственной терапии 1-й линии по схеме комбинированной иммунотаргетной терапии: ингибитором иммунных контрольных точек PD-1 препаратом ниволумаб и мультикиназным ингибитором тирозинкиназы препаратом кабозантиниб. Предложенная схема лечения была одобрена на заседании городского онкологического консилиума 05.05.2023.

Перед стартом лечения пациенту 29.04.2023 была проведена контрольная МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, таза с контрастным усилением (рис. 5): выявлена отрицательная динамика в виде роста размеров единичных метастатических очагов в легких (контрольный в S6 левого легкого до 7 мм) и внутригрудной лимфаденопатии (контрольный бронхопульмональный лимфатический узел справа до 17 мм). Трахеобронхиальный лимфатический узел, ранее описанный, не прослеживается (удален). В S5 правого легкого очаговое включение не выявлено после оперативного вмешательства. Ложке резецированной левой почки без очаговых изменений.

С 16.05.2023 начаты таргетная терапия препаратом кабозантиниб в дозе 40 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно непрерывно и курсовое лечение иммуноонкологическим препаратом ниволумаб 240 мг внутривенно капельно 1 раз в 14 дней. Отмечена удовлетворительная переносимость лечения. Токсических реакций по шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных



Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 29.04.2023
Fig. 5. Spiral computed tomography of the thoracic organs from 29.04.2023

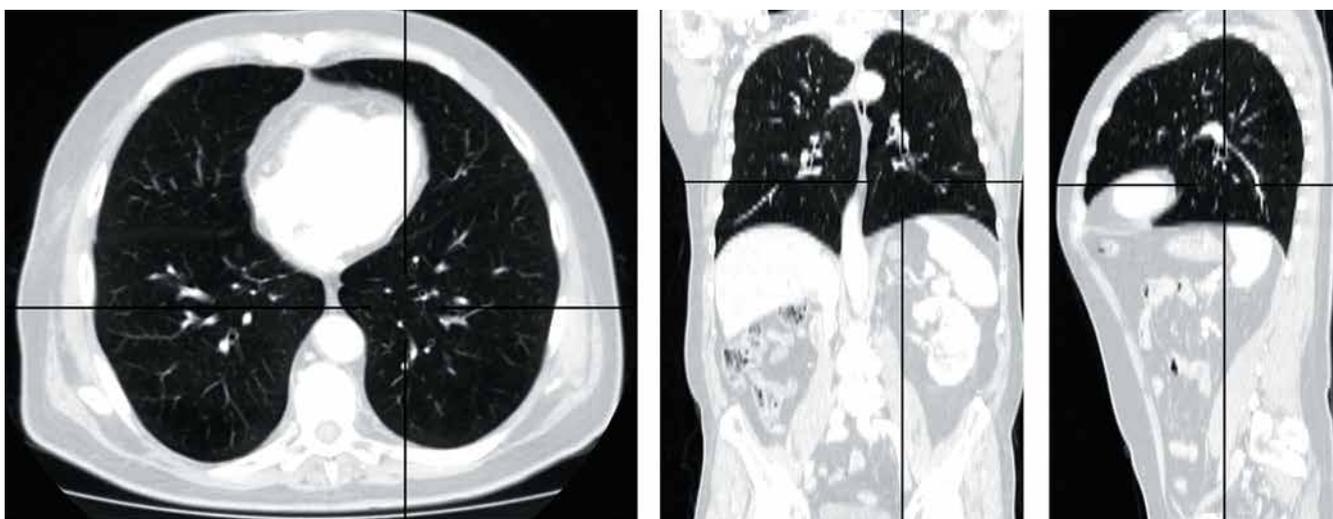


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 23.07.2023
Fig. 6. Spiral computed tomography of the thoracic organs from 23.07.2023

явлений) не зафиксировано. При мониторинге уровней гормонов щитовидной железы от 07.07.2023: Т3 и тиреотропный гормон (ТТГ) крови в пределах нормы. Согласно заключению эндокринолога коррекции дозы терапии L-тироксином не требовалось.

При первой после начала лечения контрольной МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастным усилением от 23.07.2023 (рис. 6) в сравнении с МСКТ от 29.04.2023 (baseline) отмечены признаки частичного ответа согласно критериям iRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей): уменьшение суммы таргетных очагов —41 %, уменьшение нетаргетных очагов, новых очагов не выявлено. Таргетными очагами были определены: 1) метастатический очаг в центральных отделах S9 левого легкого размером до 10 мм; 2) измененный лимфатический узел корня правого легкого размером

до 17 мм. Последующие контрольные обследования проводились с интервалом каждые 3 мес (табл. 1, рис. 7) — сохранился частичный ответ (уменьшение суммы таргетных очагов —48 %).

В связи с повышением уровня печеночных трансаминаз II степени 08.08.2023 пациенту была назначена симптоматическая терапия препаратом адеметионин и сделан перерыв в иммунотаргетной терапии. После нормализации показателей биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин в пределах референсных значений) 25.08.2023 возобновлено лечение ниволумабом и кабозантинибом в дозе 40 мг 1 раз в 2 дня, далее через 7 дней прием кабозантиниба в полной дозе 40 мг/сут.

Следующий вынужденный перерыв в терапии был 08.02.2024 в связи с экстракцией зуба: перерыв в лечении кабозантинибом на 3 дня, прием возобновлен в полной дозе 40 мг/сут.

Таблица 1. Оценка ответа на проводимую противоопухолевую лекарственную терапию комбинацией кабозантиниба и ниволумаба
Table 1. Evaluation of the response to antitumor therapy with cabozantinib and nivolumab combination

Дата контрольного исследования Date of control examination	Сумма таргетных очагов Sum of target lesions	Динамика Dynamics
29.04.2023	10 + 17 = 27	Baseline
23.07.2023	6 + 10 = 16	-41 %
22.10.2023	4 + 10 = 14	-48 %
27.01.2024	4 + 10 = 14	-48 %
19.05.2024	4 + 10 = 14	-48 %

Примечание. Таргетные очаги: 1) метастатический очаг в центральных отделах S9 левого легкого 4 мм (ранее до 10 мм); 2) лимфатический узел корня правого легкого до 10 мм (ранее 17 мм).

Note. Target lesions: 1) metastatic focus in the central parts of the left lung S9 4 mm (previously up to 10 mm); 2) lymph node of the root of the right lung up to 10 mm (previously 17 mm).

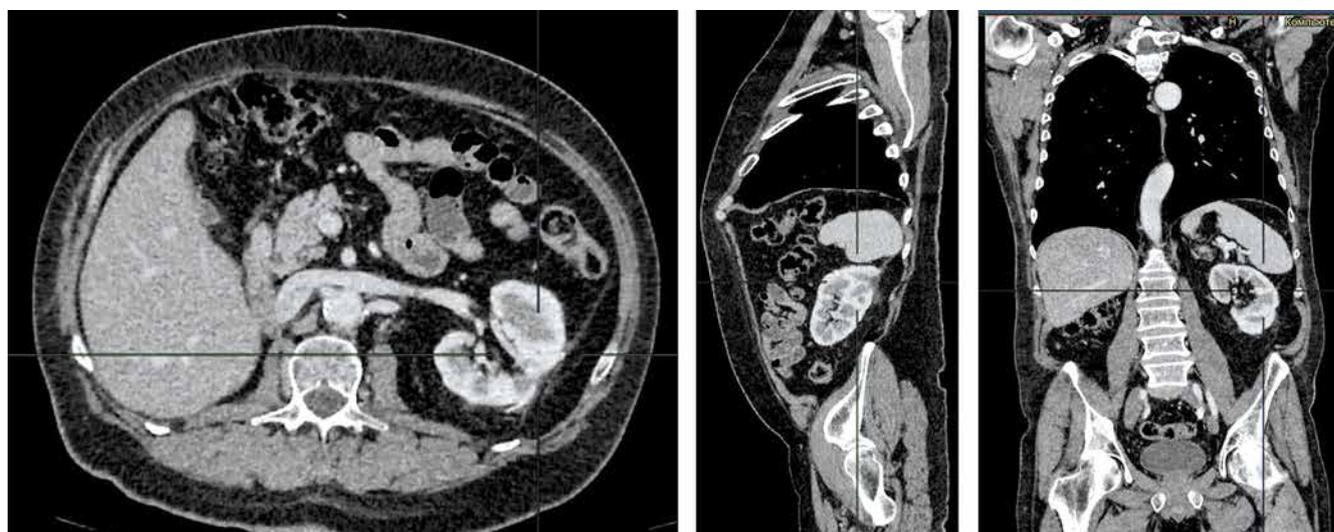


Рис. 7. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и таза от 27.01.2024
Fig. 7. Spiral computed tomography of the thoracic organs, abdominal organs, and pelvis from 27.01.2024

15.03.2024, на следующий день после введения очередного цикла иммунотерапии ниволумабом 480 мг, пациент предъявил жалобы на выраженную слабость, гипотонию, отсутствие аппетита. В лабораторных показателях крови: уровень ТТГ (от 11.03.2024) 0,667 мЕд/л (референсные значения 0,34–5,6 мЕд/л), уровень адренокортикотропного гормона (от 15.03.2024) <1 пг/мл (референсные значения 7,2–63,3 пг/мл), кортизола <1 мкг/дл (до 10:00 часов утра референсные значения 3,7–19,4 нмоль/л), натрия 138,21 ммоль/л (референсные значения 132–146 ммоль/л), калия 4,64 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,5 ммоль/л). Данные эхокардиографического исследования (от 15.03.2024): атеросклероз аорты, аортального клапана; аортальная регургитация I степени; незначительная гипертрофия левого желудочка; диастолическая дисфункция, 1-й тип; глобальная сократительная способность миокарда удовлетворительная.

Пациент был осмотрен кардиологом и эндокринологом: заподозрено осложнение иммунотерапии в виде вторичной надпочечниковой недостаточности.

С 18.03.2024 отменена терапия кабозантинибом, начато симптоматическое лечение глюкокортикостероидом (ГКС) преднизолоном в дозе 90 мг (1 мг/кг массы тела) в комбинации с ингибиторами протонной помпы, на фоне которого отмечено выраженное улучшение состояния. Было рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона, однако пациент снижал дозу по 5 мг в день с 24.03.2024. Были отмечены повышения температуры тела до 38,5 °С с 01.04.2024, возобновление слабости, боль в животе. После повторной консультации эндокринолога с 08.04.2025 возобновлен прием преднизолона 1 мг/кг массы тела до улучшения состояния с постепенной отменой по 5 мг 1 раз в 3 сут; окончание приема ГКС 26.05.2024. При контроле показателей анализа

крови 13.05.2024: уровни общего белка 59 г/л, холестерина 5,76 ммоль/л, калия 5,63 ммоль/л, креатинина 148,8 мкмоль/л, глюкозы 8,18 ммоль/л, Т3 1,44 пмоль/л, Т4 0,45 нг/дл, ТТГ 32,377 мЕд/л, кортизола 365 мкг/дл. Результат электрокардиографического исследования (от 14.05.2024): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 61 уд/мин, положение электрической оси сердца: отклонение влево.

В период перерыва в противоопухолевой терапии 19.05.2024 была выполнена контрольная МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, таза с контрастным усилением (рис. 8): сумма таргетных органов $4 + 10 = 14$ мм, без динамики, однако появился новый очаг наддиафрагмально в S10 левого легкого диаметром 5 мм, что расценено как прогрессирование заболевания.

Пациент с 28.05.2024 по 31.05.2024 был госпитализирован в терапевтическое отделение Боткинской больницы в связи с повторным эпизодом гипотонии. Данные симптомы были обусловлены отменой ГКС (преднизолона). Проводилась комплексная медикаментозная терапия (инфузионная, симптоматическая) с положительным эффектом: отмечена тенденция к нормализации значений артериального давления, показатели гемодинамики стабильные. Согласно рекомендациям терапевта возобновлен прием ГКС в дозе 10 мг/сут. Противопоказаний к терапии кабозантинибом не выявлено, с 31.05.2024 возобновлен прием препарата в дозе 40 мг/сут ежедневно в монорежиме.

Через 1,5 мес после возобновления приема кабозантиниба с 16.07.2024 отмечено появление ладонно-подошвенного синдрома с ухудшением до III степени 30.07.2024 — волдыри, болезненность, сухость, трещины, что потребовало временной отмены таргетной терапии, проведения местного симптоматического лечения. После стойкого купирования явлений ладонно-подошвенного синдрома с 15.08.2024 был возобновлен прием кабозантиниба 40 мг 1 раз в 2 дня.

Через 3 мес после возобновления терапии кабозантинибом в монорежиме была проведена первая контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (26.08.2024): очагов патологического метаболизма РФП не выявлено. Немногочисленные очаги в легких без динамики размеров и количества, без метаболической активности; контрольные очаги: 1) в языковых сегментах слева до 4 мм; 2) в S10 справа до 3 мм. Наддиафрагмальный очаг в S10 левого легкого в виде незначительного уплотнения до 3 мм (ранее солидный очаг до 5 мм). Новых очагов не обнаружено. Отмечена стабилизация процесса.

Заключение врачебной комиссии (от 28.08.2024): с учетом данных контрольного обследования (ПЭТ/КТ от 26.08.2024 — стабилизация заболевания), иммуноопосредованных нежелательных явлений (надпочечниковой недостаточности III стадии, потребовавшей отмены препарата ниволумаб и госпитализации в стационар) и нежелательных явлений, связанных с терапией кабо-

зантинибом в дозе 40 мг/сут (ладонно-подошвенный синдром III степени, токсический гепатит II стадии), пациенту рекомендована терапия кабозантинибом 20 мг/сут в монорежиме с возможной эскалацией дозы до 40 мг/сут при удовлетворительной переносимости. С учетом хорошей переносимости монотерапии кабозантинибом с 16.10.2024 проведена эскалация дозы препарата до 40 мг/сут с удовлетворительной переносимостью. Уровень кортизола крови (от 11.11.2024) составил 10 мкг/дл (в пределах нормы).

В связи с появлением жалоб на повышенную утомляемость при физической нагрузке, слабость, периодическую кровоточивость десен, кровоточивость из заднего прохода (трещина) с 16.12.2024 препарат был отменен. Проведено консервативное лечение местно анальной трещины с положительным эффектом. С 05.01.2025 терапия кабозантинибом 20 мг/сут возобновлена.

При очередных контрольных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 10.01.2025 и 14.04.2025 отмечена стабилизация процесса (рис. 9): очагов патологического метаболизма РФП не выявлено. Немногочисленные очаги в легких без динамики по количеству, без активности; контрольные очаги: 1) в языковых сегментах слева до 5 мм (ранее до 4 мм); 2) в S10 справа до 4 мм (ранее до 3 мм). В области оперативного вмешательства дополнительных образований и очагов гиперметаболизма РФП не выявлено.

Прием препарата кабозантиниб 20 мг/сут ежедневно продолжается по настоящее время. Отмечается удовлетворительная переносимость лечения. Проявлений токсичности препарата в настоящее время не наблюдается. Противоопухолевый ответ (в виде стабилизации процесса) сохраняется по настоящее время.

Клинический диагноз: первично-множественные двусторонние метастатические злокачественные новообразования почек: 1) светлоклеточный рак правой почки III стадии pT3aN0M0, состояние после открытой нефрэктомии справа от 06.05.2009; 2) папиллярный рак левой почки IV стадии pT1a cN0M1 (PULM., LYMPH.), клиническая группа 2, состояние после лапароскопической резекции единственной левой почки от 09.11.2022. Прогрессирование: увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов. Состояние после атипичной резекции верхней доли правого легкого, биопсии лимфатического узла паратрахеальной группы от 04.04.2023. Прогрессирование: увеличение размеров метастатических очагов в легких, продолженный рост вторичной внутригрудной лимфаденопатии. Прогноз по классификации IMDC промежуточный (1 балл). Терапия I-й линии по схеме кабозантиниб + ниволумаб с мая 2023 г. (перерыв с марта 2024 г. по май 2024 г. в связи с нежелательным явлением (гипокортицизм), который купирован ГКС). На фоне монотерапии кабозантинибом с 31.05.2024 отмечена стабилизация процесса.

Осложнения: астенический синдром I степени, ладонно-подошвенный синдром III степени от июля 2024 г. (купирован

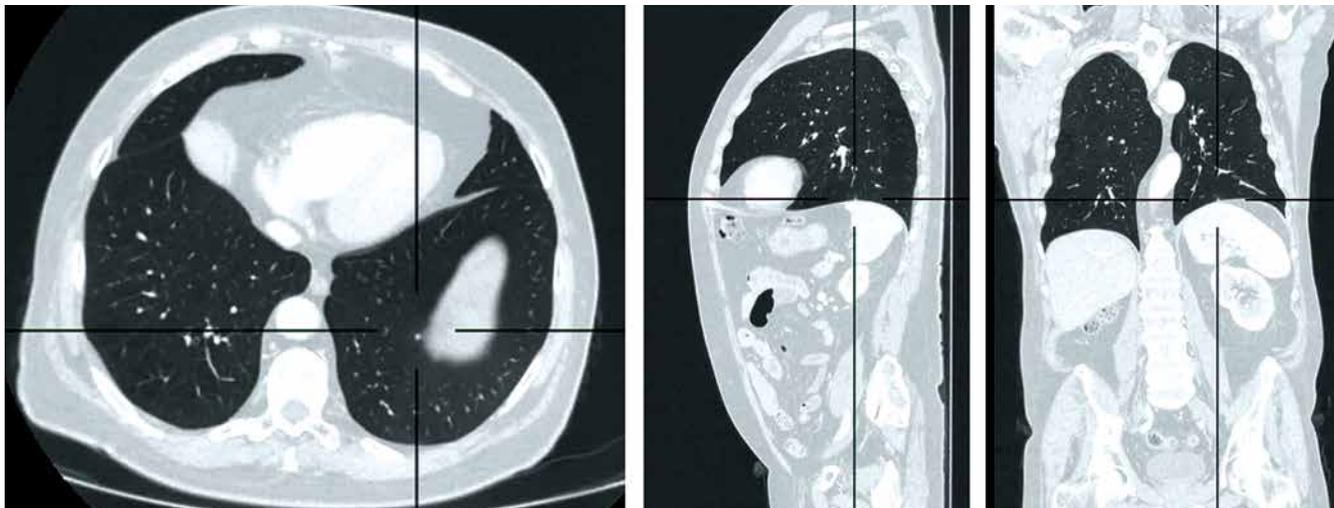


Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 19.05.2024
Fig. 8. Spiral computed tomography of the thoracic organs from 19.05.2024

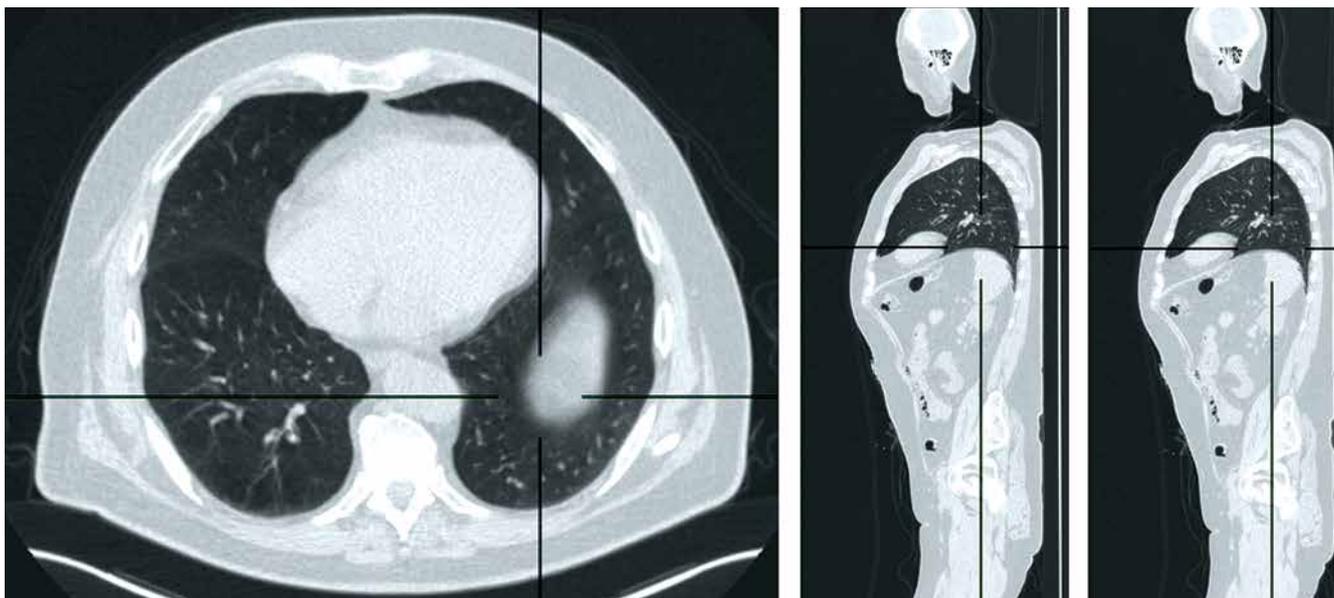


Рис. 9. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией от 10.01.2025
Fig. 9. Positron emission tomography/computed tomography from 10.01.2025

08.2024 г.), сухость кожи и слизистых оболочек I степени, судорожный синдром I степени, диарея I степени, токсический гепатит II степени (купирован). Надпочечниковая недостаточность III степени (купирована).

Обсуждение

В настоящее время для 1-й линии лечения светлоклеточного мПКР доступны различные схемы противоопухолевой лекарственной терапии с высоким уровнем доказательности по данным клинических исследований (табл. 2). Известно, что популяция пациентов со светлоклеточным мПКР прогностически

разнородна, в зависимости от наличия и числа факторов риска по IMDC, включающих клинические и лабораторные показатели:

- уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы;
- уровень нейтрофилов крови выше верхней границы нормы;
- уровень тромбоцитов крови выше верхней границы нормы;

Таблица 2. Результаты регистрационных клинических исследований противоопухолевой лекарственной терапии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке

Table 2. Results of pivotal clinical trials of drug therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma

Режим противоопухолевой терапии Antitumor therapy regimen	Группа прогноза почечно-клеточного рака Renal cell carcinoma prognosis group	Название клинического исследования (год публикации) Title of the clinical trial (publication date)	Препарат в группе контроля Control drug	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Частота объективного ответа, % Objective response rate, %
Сунитиниб Sunitinib	Благоприятный и промежуточный* Favorable and intermediate*	– (2007) [9]	Интерферон α Interferon α	11 (vs. 5)	26,4 (vs. 21,8)***	31
Пазопаниб Pazopanib	Благоприятный и промежуточный* Favorable and intermediate*	VEG105192 (2010) [10]	Плацебо Placebo	9,2 (vs. 4,2)	22,9 (vs. 20,5)***	30
Кабозантиниб Cabozantinib	Неблагоприятный и промежуточный- ный** Poor and intermediate**	CABOSUN (2017) [11]	Сунитиниб Sunitinib	8,6 (vs. 5,3)	26,6 (vs. 21,2)***	20
Ниволумаб + ипили- мумаб Nivolumab + ipilimumab	Неблагоприятный и промежуточный- ный** Poor and intermediate**	CheckMate 214 (2020) [12]	Сунитиниб Sunitinib	11,2 (vs. 8,3)	48,1 (vs. 26,6)	42
Пембролизумаб + акситиниб Pembrolizumab + axitinib	Неблагоприятный и промежуточный- ный** Poor and intermediate**	KEYNOTE-426 (2021) [13]	Сунитиниб Sunitinib	15,7 (vs. 11,1)	45,7 (vs. 40,1)	60,4
Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib	Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный** Favorable, intermediate and poor**	JAVELIN Renal 101 (2019) [14]	Сунитиниб Sunitinib	13,8 (vs. 8,4)	Незрелые данные Immature data	55,2
Пембролизумаб + ленватиниб Pembrolizumab + lenvatinib	Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный** Favorable, intermediate and poor**	KEYNOTE-581/CLEAR (2021) [15]	Сунитиниб Sunitinib	23,9 (vs. 9,2)	24-месячная 79,2 % 24-months 79,2 %	71,0
Ниволумаб + кабозан- тиниб Nivolumab + cabozantinib	Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный** Favorable, intermediate and poor**	CheckMate 9ER (2021) [16]	Сунитиниб Sunitinib	16,6 (vs. 8,3)	12-месячная 85,7 % 12-month 85,7 %	55,7

* По классификации MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

** По классификации IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium).

*** Различия не достигли статистической значимости.

* Per the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) classification.

** Per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) classification.

*** Differences are not statistically significant.

- низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года.

Выделяют группы благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (>2 факторов) прогноза [17]. Выбор схемы терапии определяют группа прогноза заболевания по IMDC, а также наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на профиль переносимости и безопасности конкретных схем лекарственных препаратов. В то же время для лечения несветлоклеточного мПКР имеется ограниченный выбор схем противоопухолевой терапии с уровнем доказательности только по данным клинических исследований II фазы. Рандомизированных исследований III фазы для данной категории пациентов к настоящему времени не проведено [18].

Кабозантиниб – высокоафинный мультикиназный ингибитор 2-го поколения, доказавший свою эффективность в 1-й линии противоопухолевой терапии у пациентов как со светлоклеточным мПКР, так и с несветлоклеточным папиллярным мПКР. Механизм действия таргетного препарата включает ингибирование различных рецепторных тирозинкиназ – рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, рецептора фактора роста гепатоцитов MET, а также AXL, RET, рецепторов факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 [19]. Принципиально важным отличием кабозантиниба от тирозинкиназных ингибиторов 1-го поколения (акситиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб) стала способность блокировать киназы MET и AXL, гиперэкспрессия которых ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к противоопухолевой терапии [20]. Основанием для включения кабозантиниба в современные стандарты лечения ПКР стали результаты клинических исследований.

В открытом рандомизированном исследовании II фазы CABOSUN ($n = 157$) в 1-й линии лечения светлоклеточного мПКР в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC было показано преимущество монотерапии кабозантинибом (60 мг/сут) по сравнению со стандартным режимом монотерапии сунитинибом (50 мг/сут, цикл 28 дней, интервал между циклами 14 дней) в отношении первичной конечной точки исследования – выживаемости без прогрессирования (ВБП) (отношение рисков (ОР) 0,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,74), а также частоты объективного ответа (ЧОО) (20 % против 9 %) [11]. Преимущество кабозантиниба сохранялось независимо от демографических характеристик, соматического статуса, времени от установления диагноза до лечения, предшествующей нефрэктомии, числа, размеров и локализации опухолевых очагов, а также от группы про-

гноза по IMDC. В группе промежуточного прогноза ($n = 127$) медиана ВБП пациентов, получавших кабозантиниб в монорежиме, достигла 11,4 мес против 6,1 мес в группе сунитиниба (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,32–0,82). При медиане периода наблюдения 30,8 мес в отношении общей выживаемости (ОВ) был отмечен тренд в пользу кабозантиниба: 26,6 мес против 21,2 мес (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,53–1,21; двусторонний $p = 0,29$). Исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки ОВ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями в группе кабозантиниба стали диарея (73 %), артериальная гипертензия (67 %), слабость (64 %), повышение уровней АСТ (60 %) и АЛТ (55 %), анорексия (47 %) и ладонно-подошвенный синдром (42 %). Частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести оказалась сопоставимой в группах кабозантиниба и сунитиниба (68 и 65 % соответственно). Редукция дозы препарата требовалась чаще в группе кабозантиниба (58 %), чем в группе сунитиниба (49 %), однако частота отмены терапии вследствие тяжелой токсичности была одинаковой в обеих группах (21 и 22 % соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести у больных, получавших терапию кабозантинибом, были гипертензия (28 %), диарея (10 %), слабость (6 %) и тромбоцитопения (1 %).

В рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 9ER ($n = 651$) в 1-й линии лечения светлоклеточного мПКР всех групп прогноза кабозантиниб (40 мг/сут) в комбинации с ниволумабом по сравнению со стандартным режимом монотерапии сунитинибом продемонстрировал преимущество в отношении первичной конечной точки исследования – ВБП, а также вторичных точек исследования – ОВ и ЧОО [16]. При медиане периода наблюдения 18,1 мес медиана ВБП в группе комбинации кабозантиниба и ниволумаба составила 16,6 мес по сравнению с 8,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,64; $p < 0,001$); 12-месячная ОВ достигла 85,7 и 75,6 % соответственно (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,40–0,89; $p = 0,001$). ЧОО в группе комбинации кабозантиниба и ниволумаба составила 55,7 % по сравнению с 27,1 % в группе сунитиниба ($p < 0,001$). У больных с саркоматоидным компонентом в опухоли комбинация кабозантиниба и ниволумаба по сравнению с сунитинибом значимо увеличивала ОВ, ВБП и ЧОО. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 75,3 % больных группы комбинации. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями в группе комбинации кабозантиниба и ниволумаба оказались диарея (63,8 %), ладонно-подошвенный синдром (40 %), артериальная гипертензия (34,7 %), гипотиреоз (34,1 %), слабость (32,2 %) и повышение уровня АЛТ (28,1 %); самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести – артериальная гипертензия (12,5 %),

ладонно-подошвенный синдром (7,5 %) и диарея (6,9 %). Симптоматическая терапия ГКС для купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений потребовалась 19,1 % пациентов группы комбинации кабозантиниба и ниволумаба, в том числе 10,3 и 3,8 % пациентов потребовалась длительная терапия ГКС в течение ≥ 14 и ≥ 30 дней соответственно. Отмена терапии вследствие непереносимой токсичности потребовалась 19,7 % пациентов группы комбинации кабозантиниба и ниволумаба (6,6 % отменили только терапию ниволумабом, 7,5 % – только терапию кабозантинибом, 5,6 % – одновременно терапию ниволумабом и кабозантинибом) по сравнению с 16,9 % в группе сунитиниба.

В открытом рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500 ($n = 152$) у пациентов с папиллярным мПМКР кабозантиниб 60 мг/сут в монорежиме ($n = 44$) по сравнению со стандартным режимом монотерапии сунитинибом ($n = 46$) продемонстрировал статистически значимое преимущество в отношении ВВП (медиана ВВП 9,0 мес против 5,6 мес; ОР 0,60; 95 % ДИ 0,37–0,97; $p = 0,019$) и ЧОО (23 % против 4 %; $p = 0,010$) [21]. Медиана ОВ оказалась выше в группе кабозантиниба (20 мес) по сравнению с группой сунитиниба (16,4 мес) (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,47–1,51). Случаи полного ответа были отмечены только в группе кабозантиниба (5 %). Частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была сопоставимой в группах кабозантиниба и сунитиниба (74 и 69 % соответствен-

но). Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести в группе кабозантиниба были артериальная гипертензия (32 %), ладонно-подошвенный синдром (20 %) и слабость (13 %). В группе кабозантиниба был отмечен 1 случай тромбоза болюческого осложнения IV степени.

Заключение

В представленном редком клиническом наблюдении у пациента с двусторонним метакронным мПМКР, поздней метакронной опухолью контралатеральной почки спустя 13 лет после выявления первичной опухоли, разными гистологическими типами опухоли (светлоклеточный и несветлоклеточный папиллярный ПКР) была продемонстрирована эффективность терапии кабозантинибом как в комбинации с иммуноонкологическим препаратом ниволумаб, так и в монорежиме. Был достигнут объективный ответ на лечение. У пациента была отмечена непереносимая иммуноопосредованная токсичность – надпочечниковая недостаточность III степени тяжести, потребовавшая отмены ниволумаба. Продолженная терапия кабозантинибом продемонстрировала удовлетворительную переносимость при контролируемых нежелательных явлениях. Общая длительность ответа (контроля над заболеванием) на таргетную терапию кабозантинибом составила по настоящее время 24 мес. Качество жизни пациента сохранено.

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. 275 с.
2. 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.
4. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
5. Doppalapudi S.K., Leopold Z.R., Thaper A. et al. Clearing up clear cell: clarifying the immuno-oncology treatment landscape for metastatic clear cell RCC. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4140. DOI: 10.3390/cancers13164140
6. Bruckschen F., Gerharz C.D., Sagir A. Renal cell carcinoma with unusual metachronous metastasis up to 22 years after nephrectomy: two case reports. *J Med Case Rep* 2021;15(1):490. DOI: 10.1186/s13256-021-03098-5
7. Петров Л.О., Измайлов А.А., Устименко А.В. и др. Позднее прогрессирование рака почки через 32 года после комбинированного лечения: клиническое наблюдение. *Онкоурология* 2024;20(2):110–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-110-115
8. Petrov L.O., Izmailov A.A., Ustimenko A.V. et al. Late progression of renal cell carcinoma after 32 years: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):110–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-110-115
9. Кельн А.А., Лыков А.В., Купчин А.В. Билатеральный почечно-клеточный рак. *Тюменский медицинский журнал* 2015;17(1):46–8.
10. Kel'n A.A., Lykov A.V., Kupchin A.V. Bilateral renal cell carcinoma. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal* 2015;17(1):46–8. (In Russ.).
11. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002.
12. Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of regional and metastatic renal cancer. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONTs im. N.N. Blokhina RAMN, 2002. (In Russ.).
13. Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the urinary system

- and male genital organs—part a: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib *versus* interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044
 10. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
 11. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2016;35(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398
 12. 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
 13. 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;380:1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
 14. 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
 15. Choueiri T.K., Eto M., Motzer R.J. 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
 16. Choueiri T.K., Powles T., Buratto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
 17. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809
 18. Wilson N.R., Acikgoz Y., Hasanov E. Advances in non-clear cell renal cell carcinoma management: from heterogeneous biology to treatment options. *Int J Cancer* 2024;154(6):947–61. DOI: 10.1002/ijc.34756
 19. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264
 20. Peltola K.J., Penttila P., Rautiola J. et al. Correlation of c-Met expression and outcome in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):487–94. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.021
 21. Pal S.K., Tangen C., Thompson I.M. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10275):695–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00152-5

Вклад авторов

A.A. Киричек: разработка концепции, получение клинических данных, написание статьи, обзор публикаций;

E.A. Соколов: хирургическое лечение, научное руководство;

S.S. Лебедев: научное руководство, научное редактирование;

K.O. Цеденова: разработка концепции, лекарственная терапия.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: concept development, clinical data acquisition, article writing, publication review;

E.A. Sokolov: surgical treatment, scientific management;

S.S. Lebedev: scientific supervision, scientific editing;

K.O. Tsedanova: concept development, drug therapy.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

E.A. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

S.S. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

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: 23.06.2025. Принята к публикации: 11.07.2025. Опубликовано онлайн: 22.07.2025.

Article submitted: 23.06.2025. Accepted for publication: 11.07.2025. Published online: 22.07.2025.

Расширение показаний антигипоксанта инфузионного раствора фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы

С.В. Попов¹⁻³, А.В. Дунаев⁴, Р.Г. Гусейнов^{1,3}, К.В. Сивак^{1,5}, Т.А. Лелявина^{1,6}, Е.В. Потапова⁴,
А.Ю. Винокуров⁴, Н.С. Буненков^{1,6}, И.О. Шмидт¹, Р.О. Грушевский¹, Е.А. Мальшев¹, А.Х. Бештоев¹

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

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

³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А.

⁴ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; Россия, 302026 Орел, ул. Комсомольская, 95;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контакты: Сергей Валерьевич Попов info@lucaclinic.ru

Данный обзор литературы посвящен актуальной проблеме органосохраняющей хирургии рака почки – ишемически-гипоксической альтерации сохраняемой почечной ткани и возможностям ее предупреждения путем использования сукцинатобразующего препарата фумарата натрия 15 %.

Ключевые слова: тепловая ишемия почки, гипоксия почки, сукцинатобразующее лекарственное средство, фумарат натрия 15 %

Для цитирования: Попов С.В., Дунаев А.В., Гусейнов Р.Г. и др. Расширение показаний антигипоксанта инфузионного раствора фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы. Онкоурология 2025;21(2):167–79.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-167-179>

Expanding indications for sodium fumarate anti-hypoxia infusion solution in kidney cancer surgery: literature review

S.V. Popov¹⁻³, A.V. Dunaev⁴, R.G. Guseynov^{1,3}, K.V. Sivak^{1,5}, T.A. Lelyavina^{1,6}, E.V. Potapova⁴, A.Yu. Vinokurov⁴, N.S. Bunenkov^{1,6},
I.O. Shmidt¹, R.O. Grushevskiy¹, E.A. Malyshev¹, A.H. Beshtoev¹

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

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

³Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondratievsky Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia;

⁴I.S. Turgenev Orel State University; 95 Komsomol'skaya St., Orel 302026, Russia;

⁵A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

⁶V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Sergey Vale'evich Popov info@lucaclinic.ru

This literature review is devoted to the urgent problem of organ-saving surgery for kidney cancer: hypoxic-ischemic changes in the spared renal tissue and possibilities of their prevention through the use of the succinate-forming drug sodium fumarate 15 %.

Keywords: warm ischemia of the kidney, renal hypoxia, succinate-forming drug, sodium fumarate 15 %

For citation: Popov S.V., Dunaev A.V., Guseynov R.G. et al. Expanding indications for sodium fumarate anti-hypoxia infusion solution in kidney cancer surgery: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):167–79. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-167-179>

Среди населения России распространенность рака почки за период от начала 2011 г. и до конца 2021 г. повысилась на 40,9 % (в 1,7 раза), ежегодный прирост данного показателя составил в среднем 4,1 %. Результаты соответствующих эпидемиологических изысканий в других странах в целом не имели существенных отличий от таковых, полученных отечественными исследователями [1–5].

Локализованная форма рака почки выявляется примерно у 60–70 % заболевших, и в настоящее время полноценная медицинская помощь, в которой нуждаются эти пациенты, невозможна без оперативного вмешательства – радикальной нефрэктомии тотальной или парциальной, т. е. резекции почки [6].

Согласно обобщенным данным литературы, после открытой или лапароскопической резекции почки регистрируются более высокие показатели почечной функции и меньший риск развития в отдаленном периоде хронической болезни почек, метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с радикальной нефрэктомией. В соответствии с этим, а также с данными многих исследований, свидетельствующими о сопоставимости онкологических результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии, резекция почки является методом выбора при почечно-клеточном раке стадии T1 (если резекция почки технически выполнима) и стадий T2 и T3a в случаях с единственной почкой или с двусторонним опухолевым поражением [6–21].

При резекции почки сохранение неповрежденной паренхимы, которое обеспечивает более высокий уровень почечной функции по сравнению с таковым после радикальной нефрэктомии, сопряжено с риском массивного паренхиматозного кровотечения непосредственно во время иссечения пораженного фрагмента. Среди хирургических методов предупреждения таких кровотечений – полное пережатие почечной артерии с тотальным обескровливанием всей почки, суперселективное пережатие сегментарных ветвей почечной артерии, питающих опухоль, суперселективная трансартериальная эмболизация сегментарных почечных артерий, технология zero ishaemia, при которой резекция почки выполняется без пережатия почечных сосудов в условиях контролируемой индуцированной гипотонии или нормотонии. В настоящее время чаще всего (до 60–90 % случаев при лапароскопической резекции почки) в целях максимально возможного предупреждения интраоперационного паренхиматозного кровотечения выполняется временное полное интраоперационное обескровливание (тепловая ишемия) оперируемого органа путем пережатия почечной артерии, находящейся в составе почечной ножки [22–29].

Тепловая ишемия почки (ТИП) не только является мерой профилактики интраоперационного паренхиматозного кровотечения, но и существенно повы-

шает качество визуализации операционного поля, улучшает условия, в которых оценивают границы разрастания, облегчает доступ к полостной системе и ушивание паренхимы в области ложа резецированной опухоли [30]. Однако одновременно в условиях ТИП активируются механизмы острой ишемически-гипоксической альтерации сберегаемых нефронов, весьма вероятным результатом их задействования может стать развитие острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде, хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности в дальнейшем [31–35].

Одним из важнейших механизмов ТИП-ассоциированных расстройств структуры и функций почки является угнетение биосинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях эпителиоцитов проксимальных канальцев. Последствия дефицита энергообразования в этих клетках заключаются в деструкции и некротической гибели эпителия канальцев, прежде всего в проксимальном сегменте S-3, накоплении в просветах канальцевой системы фрагментов (обломков) разрушенного эпителия, повышении внутриканальцевого давления выше места обтурации (фактор, противодействующий ультрафильтрации и уменьшающий скорость клубочковой фильтрации), образовании аморфных скоплений белка Тамма–Хорсфалла в толстых сегментах восходящей части петли Генле (еще одна причина увеличения внутриканальцевого давления и снижения скорости клубочковой фильтрации), сдавлении канальцев извне и дополнительном увеличении внутриканальцевого давления за счет гипоксия-опосредованной вазоконстрикции в корковом слое с шунтированием крови в медулярную зону [36–38].

Р.Г. Гусейновым в эксперименте были изучены изменения микроструктуры почечной ткани, возникающие в результате теплового обескровливания почки. Опыты проводились на кроликах-самцах ($n = 72$) породы «шиншилла», модель ТИП создавалась посредством полного пережатия почечной артерии, гистологический анализ образцов почечной ткани проводился методом трансмиссионной электронной микроскопии. После 30-минутной ТИП в эпителиоцитах проксимальных канальцев регистрировались признаки повреждения лизосом, изменения формы и объема микроворсин щеточной каймы, вакуолизация цитоплазмы; в просветах дистальных канальцев и собирательных трубочек наблюдались скопления хлопьевидного материала средней электронной плотности. В сыворотке крови животных в течение 3 нед после операции отмечалась гиперкреатинемия, выраженная максимально (вдвое более высокий уровень по сравнению с дооперационным) в первые 24 ч после моделирования ТИП [39].

Также в исследовании Р.Г. Гусейнова результаты анализа ультраструктуры почечной ткани животных, перенесших 30-минутную ТИП, сравнивались с таковыми

после 60- и 90-минутного экспериментального теплового обескровливания. С увеличением продолжительности ТИП возрастала степень выраженности тех нарушений, которые были отмечены после 30-минутной ишемии. Кроме того, появлялись новые расстройства, среди них: в микрососудах почки — агрегация и агглютинация форменных элементов крови; в эпителиоцитах проксимальных канальцев — альтерация актин-миозинового аппарата, фрагментация хроматина, митохондрий и цитоплазмы, потеря межклеточных контактов, обнажение участков базальной мембраны; в дистальных канальцах и собирающих трубочках — появление детрита; в сыворотке крови — выраженное превышение физиологической нормы концентрации креатинина [39, 40]. Таким образом:

- Признаки острого почечного повреждения (в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [41]) в виде увеличения сывороточной концентрации креатинина более чем на 26,5 мкмоль/л в первые 48 ч и более чем в 1,5 раза по сравнению с исходной величиной в течение первых 7 сут были зарегистрированы уже после 30-минутной экспериментальной ТИП, сохранялись и имели большую степень выраженности при 60- и 90-минутной ТИП.
- Первые признаки гибели эпителиального слоя проксимальных канальцев (нарушение целостности данного слоя, дезорганизация межклеточных плотных контактов, хроматина и митохондрий и др.) регистрировались не ранее чем через 60 мин теплового обескровливания, после 90-минутной ТИП эти признаки приобретали широкомасштабный характер, что свидетельствовало о массовой гибели канальцевого эпителия в условиях 90-минутной ТИП [39].

Прямая зависимость между временем ТИП и тяжестью экспериментального острого почечного повреждения, зарегистрированная в экспериментах Р.Г. Гусейнова [39], полностью подтверждалась выводами многих исследователей о первостепенной значимости времени тепловой ишемии для выраженности последствий ТИП [42–45].

Как было отмечено выше, в условиях ТИП одной из важнейших причин структурно-функциональной альтерации сохраняемой паренхимы почки и острого почечного повреждения является гипоксия-ассоциированное расстройство биосинтеза АТФ в эпителиоцитах проксимальных канальцев — митохондриальная дисфункция эпителиоцитов проксимальных канальцев. Следовательно, поиск методов медикаментозного антигипоксического корригирования дисфункции митохондрий канальцевого эпителия — актуальная задача органосохраняющей хирургии почки.

В основе современного учения о специфической фармакологической профилактике и/или терапии гипоксической альтерации органов и тканей лежит кон-

цепция антигипоксической органопротекции, впервые разработанная и предложенная вниманию специалистов в 60-х годах XX века нашим соотечественником Василием Михайловичем Виноградовым (1924–2003), известным советским и российским фармакологом, возглавлявшим кафедру фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в 1968–1987 гг. В.М. Виноградовым, а также его сподвижниками и учениками в экспериментальных и клинических условиях были впервые доказаны необходимость, целесообразность и оправданность медикаментозной защиты органов и тканей, находящихся под влиянием гипоксического воздействия, изучены антигипоксические свойства более 200 лекарственных препаратов и вновь синтезированных соединений [46–49].

В настоящее время известны и применяются в клинической практике несколько десятков лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью. Их многообразие отражено в табл. 1, 2, где показаны: 1) клиническая классификация препаратов, у которых антигипоксические эффекты являются основными или преобладающими (см. табл. 1); 2) классификация антигипоксических лекарственных средств, учитывающая специфичность или неспецифичность влияния препаратов на процессы энергообразования в митохондриях (см. табл. 2) [50].

Как отмечает Л.Д. Лукьянова [51], одним из наиболее перспективных направлений медикаментозной антигипоксической органопротекции является применение сукцинатобразующих лекарственных средств, способных к непосредственному взаимодействию с дыхательной цепью и прямому корригирующему влиянию на энергетический обмен [51, 52].

Такого рода взаимодействия с цепью переноса электронов и влияние на образование АТФ для сукцинатобразующих лекарственных средств (мафусол, полиоксифумарин, фумарат натрия 15 %) объясняются наличием в их составе анионов фумаровой кислоты — фумаратов. При экзогенном поступлении в митохондрии фумараты включаются в реакции восстановительного обращения цикла трикарбоновых кислот с образованием сукцината. За счет этого становятся возможными пополнение митохондриальных ресурсов сукцината, поддержка и интенсификация сукцинатоксидазного механизма продукции АТФ в рамках репрограммирования работы цепи переноса электронов с переключением энергообразования на сукцинатоксидазный путь биосинтеза АТФ в условиях гипоксии [51, 52].

Все применяемые сейчас в клинической практике фумаратсодержащие лекарственные средства (мафусол, полиоксифумарин, фумарат натрия 15 %) выпускаются в виде растворов для инфузий и отличаются выраженными антигипоксическими свойствами [51].

Рецептура и теоретическая осмолярность перечисленных лекарственных средств представлена в табл. 3,

Таблица 1. Клиническая классификация лекарственных средств антигипоксического типа действия (цит. по Н.Н. Каркищенко и соавт., 2017) [50]

Table 1. Clinical classification of anti-hypoxic drugs (cited per N.N. Karkisichenko et al., 2017) [50]

Группы лекарственных средств Pharmaceutical group	Подгруппы лекарственных средств Pharmaceutical subgroup	Примеры лекарственных средств Example of a drug
Ингибиторы окисления жирных кислот Fatty acid oxidation inhibitors	Прямые ингибиторы кислот карнитин-пальмитоил-трансферазы I Direct inhibitors of carnitine palmitoyltransferase I	Пергекселин Этмоксир Perhexiline Etomoxir
	Парциальные ингибиторы окисления жирных кислот Partial inhibitors of fatty acid oxidation	Ранолазин Триметазидин Мельдоний Ranolazine Trimetazidine Meldonium
	Непрямые ингибиторы окисления жирных кислот Indirect inhibitors of fatty acid oxidation	Карнитин Carnitine
Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства Succinate-containing and succinate-forming drugs	Сукцинатсодержащие препараты Succinate-containing drugs	Реамберин Ремаксол Цитофлавин Мексидол Reamberin Remaxol Cytoflavin Mexidol
	Сукцинатобразующие средства Succinate-forming drugs	Натрия оксibuгират Мафусол Полиоксифумарин Конфумин Sodium oxybate Mafusol Polyoxyfumarin Konfumin
Естественные компоненты дыхательной цепи Natural components of the respiratory chain	—	Цитохром С Убихинон Cytochrome C Ubiquinone
Искусственные редокс-системы Artificial redox systems	—	Олифен Olifen
Макроэргические соединения Macroergic compounds	—	Препарат неотон, созданный на основе креатинфосфата Neoton drug based on phosphocreatine

Таблица 2. Классификация антигипоксических лекарственных средств прямого и непрямого действия (цит. по Н.Н. Каркищенко и соавт., 2017) [50]

Table 2. Classification of anti-hypoxia drugs with direct and indirect action (cited per N.N. Karkischenko et al., 2017) [50]

Группы лекарственных средств Pharmaceutical group	Подгруппы лекарственных средств Pharmaceutical subgroup	Примеры лекарственных средств Example of a drug
Антигипоксиканты прямого (специфического) действия Anti-hypoxia drugs with direct (specific) action	Производные гуанилтиомочевины Guanylthiourea derivatives	Гутимин Амтизол Gutimine Antizole
	Полифенолы Polyphenols	Олифен Кверцетин Корвитин Липофлавоны Olifen Quercetin Corvitin Lipoflavon
	Препараты, улучшающие энергоснабжение, уменьшающие выраженность гипоксии Drugs improving energy supply, decreasing hypoxia severity	Триметазидин Мельдоний Левокарнитин Магния оротат Таурин Trimetazidine Meldonium Levocarnitine Magnesium orotate Taurine
	Ферменты и коферменты дыхательной цепи переноса электронов Enzymes and co-enzymes of the respiratory electron transport chain	Цитохром С Убихинон (коэнзим Q) Энергостим Cytochrome C Ubiquinone (co-enzyme Q) Energostim
	Производные янтарной кислоты Succinic acid derivatives	Мексидол Мексикор Лимонтар Реамберин Янтарин Mexidol Mexicor Limontar Reamberin Yantarin
	Препараты, способствующие образованию янтарной кислоты Drugs promoting succinic acid formation	Кислота глутаминовая калия/магния аспарагинат Potassium glutamate/magnesium asparaginate
	Субстраты для утилизации по альтернативным метаболическим путям Substrates for utilization via alternative metabolic pathways	АТФ АТФ-ЛОНГ Креатинфосфат АТР АТФ-LONG Phosphocreatine
	Производные ГАМК GABA derivatives	Натрия оксибутират Фенибут Пантогам Аминалон Sodium oxybate Phenibut Pantogam Aminalon

Группы лекарственных средств Pharmaceutical group	Подгруппы лекарственных средств Pharmaceutical subgroup	Примеры лекарственных средств Example of a drug
Антигипоксанты прямого (специфического) действия Anti-hypoxia drugs with direct (specific) action	Витаминные препараты Vitamins	Витамины E, C, PP, группы B E, C, PP and B vitamins
	Невитаминные кофакторы Non-vitamin factors	Карнитин Рибоксин Калия/магния оротат Липоевая кислота Carnitine Riboxin Potassium/magnesium orotate Lipoic acid
	Препараты фосфатидилхолина Phosphatidylcholine drugs	Липин Лецитин Lipin Lecithin
	Антиоксиданты Antioxidants	Церулоплазмин Цереброкурин Препараты селена Тиотриазолин Карнозин Солкосерил Актовегин Ceruloplasmin Cerebrocurin Selenium drugs Thiotriazoline Carnosine Solcoseryl Actovegin
Антигипоксанты непрямого действия Anti-hypoxia drugs with indirect action	Периферические вазодилаторы Peripheral vasodilators	Пентоксифиллин Винпоцетин Pentoxifylline Vinpocetine
	Антагонисты кальция Calcium antagonists	Циннаризин Флунаризин Cinnarizine Flunarizine
	β -адреноблокаторы β -adrenergic blockers	Пропранолол Метопролол Бетаксоллол Карведилол Propranolol Metoprolol Betaxolol Carvedilol

Таблица 3. Состав и теоретическая осмолярность фумаратсодержащих инфузионных растворов [53]

Table 3. Composition and theoretical osmolarity of fumarate-containing infusion solutions [53]

Инфузионный раствор Infusion solution	Состав Composition	Теоретическая осмолярность, мОсм/л Theoretical osmolarity, mOsm/L	
Мафусол Mafusol	Натрия фумарат Sodium fumarate Натрия хлорид Sodium chloride Калия хлорид Potassium chloride Магния хлорид Magnesium chloride Вода для инъекций Water for injections	14,0 г 14.0 g 6,0 г 6.0 g 0,3 г 0.3 g 0,12 г 0.12 g До 1 л Up to 1 L	400–410
Полиоксифумарин Polyoxyfumarin	Макрогол-20000 (полиэтиленгликоль-20000) Macrogol 20000 (polyethylene glycol 20000) Натрия фумарат Sodium fumarate Натрия хлорид Sodium chloride Калия йодид Potassium iodide Магния хлорида гексагидрат Magnesium chloride hexahydrate Вода для инъекций Water for injections	15,0 г 15.0 g 14,0 г 14.0 g 6,0 г 6.0 g 0,5 г 0.5 g 0,12 г 0.12 g До 1 л Up to 1 L	479,2
Конфумин (фумарат натрия 15 %) Konfumini (sodium fumarate 15 %)	Натрия фумарат Sodium fumarate Вода для инъекций Water for injections	15,0 г 15.0 g До 100 мл Up to 100 mL	2440

где хорошо видна разница составов данных растворов и связанные с этим отличия их физико-химических свойств: мафусол является раствором солевым (кристаллоидным), полиоксифумарин – коллоидным, фумарат натрия 15 % – гипертоническим высокоосмолярным [54].

Как отмечают Б.Б. Баховадинов и соавт., мафусол, как и полиоксифумарин, рекомендуется применять при лечении гиповолемических и гипоксических состояний различного происхождения: кровопотерях, шоке любого генеза, интоксикациях (в том числе при перитоните, сепсисе, кишечной непроходимости), травмах, а также в качестве компонента перфузионной смеси для заполнения аппарата искусственного кровообращения [55].

Исследователи отмечают способность мафусола и полиоксифумарина к нормализации энергетического статуса клетки, кардиопротекторную активность, эффективность при корригировании показателей центральной и периферической гемодинамики, кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, нарушений функций печени и почек и т. д. [56–58].

Фумарат натрия 15 %, как и мафусол и полиоксифумарин, является кровезамещающим инфузионным

раствором с антигипоксической активностью, содержащим фумарат натрия. При этом имеются весьма существенные различия между фумаратом натрия 15 %, с одной стороны, и мафусолом и полиоксифумарином – с другой (см. табл. 3). Прежде всего обращает на себя внимание предельно простая рецептура фумарата натрия 15 % – только фумарат натрия и вода для инъекций. Однако для данного раствора характерен больший уровень осмолярности – 2440 мОсм/л, что в 6,1 и 5,1 раза выше, чем для мафусола и полиоксифумарина соответственно. В классификации кровезамещающих инфузионных растворов по механизму терапевтического действия (разработана А.А. Багдасаровым, П.С. Васильевым и Д.М. Гроздовым, дополнена О.К. Гавриловым (1973)) в силу своей высокой осмолярности фумарат натрия 15 % относится к группе растворов для малообъемной реанимации и назначается при гипоксических состояниях пациентов с гиповолемией на фоне кровопотери, шока, интоксикации, травматических и ожоговых повреждений в целях низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции и восстановления энергетического статуса клеток. Механизм низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции основан на явлении движения молекул воды из интерстициального

в интравазальное пространство, если осмотическое давление в сосуде превышает осмотическое давление в тканях. После внутривенной инфузии высокоосмолярного фумарата натрия 15 % интерстициальная жидкость быстро перемещается во внутрисосудистое пространство в ответ на повышение внутрисосудистого осмотического давления. Фумарат натрия 15 % всегда применяется в комплексе с базовой инфузионно-трансфузионной терапией, которая включает инфузии коллоидных растворов (декстран, гидроксиэтилкрахмал и др.), обеспечивающих одновременный рост интраваскулярного онкотического давления и эффективной онкотической всасывающей силы. В целом применение в рассматриваемой ситуации гипертонических (фумарат натрия 15 %, раствор натрия хлорида 7,2 %) и коллоидных инфузионных растворов становится коллоидно-осмотическим фактором восстановления объема циркулирующей крови и других параметров гемодинамики путем мобилизации и удерживания во внутрисосудистом пространстве воды из внеклеточного водного сектора, в частности из его интерстициального подсектора [55].

Данные, представленные в различных публикациях, подтверждают эффективность фумарата натрия 15 % как фармакологического средства низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции и энерготропной терапии при лечении гиповолемии тяжелой степени у пациентов обоего пола и разного возраста с массивными гастродуоденальными кровотечениями, а также с множественными травмами, сопровождающимися внутренними и наружными кровотечениями. Как отмечают Е.А. Селиванов и соавт. [57], В.Г. Вербицкий и соавт. [59], у лиц, получавших фумарат натрия 15 %

в составе комплексной инфузионно-трансфузионной терапии, результаты лечения были лучше и стабильнее, чем у больных контрольной группы, которым данный инфузионный раствор не назначался. На фоне действия фумарата натрия 15 % нормализация ударного и минутного объемов сердца наблюдалась уже в первые 24 ч после начала лечения, тогда как в группе контроля регистрируемые в этом же временном интервале уровни ударного и минутного объемов сердца были статистически значимо ниже примерно в 1,5 раза. Также Е.А. Селиванов и соавт. отметили гепатопротекторные свойства фумарата натрия 15 %, его способность корригировать нарушения кислотно-основного состояния и АТФ-синтетической функции митохондрий, вызванные тяжелой циркуляторной гипоксией и гиповолемией различного генеза. Отдельно авторы подчеркивают, что при низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции тяжелой гиповолемии эффективность инфузионного раствора фумарата натрия 15 % сопоставима с таковой для гипертонического 7,5 % раствора хлорида натрия, который традиционно используется при проведении низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции [57]. При этом побочные эффекты гипертонического 7,5 % раствора хлорида натрия – закисление внутренней среды [60] и отрицательное инотропное действие [61] – совершенно не характерны для фумарата натрия 15 %, что делает данный инфузионный раствор препаратом выбора при проведении низкообъемной гиперосмотической волюмокоррекции тяжелой гиповолемии различной этиологии [57, 59].

Анализ литературы позволяет говорить о комплексном характере воздействия фумарата натрия 15 % на метаболизм клеток в условиях гипоксии (рис. 1).

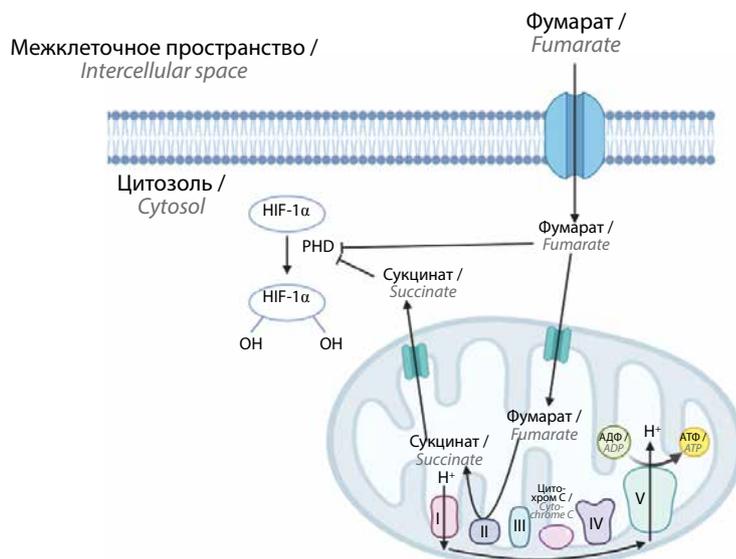


Рис. 1. Представление о возможных механизмах антигипоксического эффекта фумарата. HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией, 1α; PHD – пролилгидроксилаза; АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат
Fig. 1. Possible mechanisms of fumarate's anti-hypoxia action. HIF-1α – hypoxia-inducible factor 1α; PHD – prolyl hydroxylase; ADP – adenosine diphosphate; ATP – adenosine triphosphate

Перенос экзогенного фумарата в клетку осуществляется посредством дикарбоксилатного транспортера [62]. Последующее влияние фумарата может быть связано с переносом в митохондрии, где в условиях отсутствия кислорода как конечного акцептора электронов возможна инверсная работа сукцинатдегидрогеназы, образующей сукцинат из фумарата. При этом последний играет роль акцептора электронов от комплекса I электронтранспортной цепи, что обеспечивает перенос протонов в межмембранное пространство митохондрий с их возвращением обратно в матрикс через АТФ-синтазу и соответствующее образование макроэрга [21]. Альтернативным объяснением защитного эффекта выступает способность как фумарата, так и образующегося в митохондриях и транспортируемого в цитозоль сукцината, ингибировать пролилгидроксилазы (PHD), обеспечивающие окисление и, соответственно, инактивацию фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α) [63]. В таком случае можно предположить, что предварительная инфузия препарата способна еще до ишемизации обеспечить активацию комплекса естественных антигипоксических механизмов, регулируемых HIF-1 α и включающих, в частности, стимулирование экспрессии фосфофруктокиназы, фосфоглицераткиназы и лактатдегидрогеназы, а также транспортеров глюкозы и, следовательно, увеличение уровня АТФ, продуцируемого в ходе гликолиза [64].

На базе Санкт-Петербургского городского центра эндоскопической урологии и новых технологий была изучена эффективность фумарата натрия 15 % при использовании его в целях профилактики острого почечного повреждения в органосохраняющей хирургии почки. Для достижения поставленной цели у подопытных кроликов путем пережатия почечной артерии моделировалась 30-, 60- и 90-минутная ТИП. При разделении животных на контрольные и рабочие группы учитывали время ТИП и неприменение/применение фумарата натрия 15 %. Как уже было отмечено, у кроликов, незащищенных фумаратом натрия 15 %, 30-минутная ТИП вызывала в клетках эпителия проксимальных канальцев определенные нарушения структуры щеточной каймы, цитоплазмы, лизосом, индуцировала ограничение проходимости дистальных канальцев и собирательных трубочек за счет скопления в них рыхлого хлопьевидного материала. При увеличении времени обескровливания наблюдались те же нарушения ультраструктуры почки, что и после получасовой ТИП, однако, во-первых, степень их выраженности

была заметно выше, во-вторых, к ним добавлялись новые расстройства (сладжирование крови в микросудах почки, признаки массовой гибели эпителиоцитов проксимальных канальцев и др.). На фоне действия фумарата натрия 15 % отмеченные микроструктурные нарушения были выражены в значительно меньшей степени, их встречаемость сократилась до единичных случаев, концентрация креатинина в сыворотке крови статистически значимо не отличалась от исходной величины на протяжении всего периода наблюдения (28 сут от начала эксперимента). Полученные данные свидетельствовали о весьма заметном потенциале фумарата натрия 15 % как надежного средства предупреждения ТИП-ассоциированного острого почечного повреждения в органосохраняющей хирургии почки [36].

Органосохраняющее хирургическое лечение почечно-клеточного рака стадий T1–T3 в подавляющем большинстве случаев проводится с применением ТИП, которая сама по себе считается фактором риска развития интраоперационного острого почечного повреждения. При этом главным звеном патогенеза острого почечного повреждения, обусловленного ТИП, является несоответствие между потребностями сохраняемой ткани почки в образовании АТФ и действительным объемом продукции АТФ в условиях ТИП и гипоксии. Вывод о возможной целесообразности применения в таких ситуациях лекарственных средств антигипоксического типа действия напрашивается сам собой. Учитывая особенности клеточных реакций адаптации к гипоксии, важность механизма репрограммирования работы цепи переноса электронов с переключением энергообразования на сукцинатоксидазный путь биосинтеза АТФ в условиях гипоксии, представляется перспективным для профилактики ТИП-ассоциированного острого почечного повреждения применение сукцинатобразующих лекарственных средств, которые в настоящее время рекомендованы только для лечения гиповолемических состояний различного происхождения, осложненных тотальной гипоксией. Тем не менее в ряде экспериментальных работ, выполненных на базе Санкт-Петербургского городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, установлена эффективность фумаратсодержащего препарата фумарата натрия 15 % при использовании его для профилактики острого почечного повреждения во время органосохраняющего хирургического лечения рака почки, что заметно расширяет представления о возможных сферах применения данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология 2021;17(2):182–94. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K. et al. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):182–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. 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
4. Saad A.M., Gad M., Al-Husseni M.J. et al. Trends in renal-cell carcinoma incidence and mortality in the United States in the last 2 decades: a SEER-based study. Clin Genitourin Cancer 2019;17(1):46–57.e5. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.10.002
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
7. Асташов В.Л., Шаповалов В.В., Баланык В.В. и др. Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки. Онкоурология 2021;17(3):30–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36
Astashov V.L., Shapovalov V.V., Balanyuk V.V. et al. First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36
8. Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А. и др. Нужна ли технически сложная резекция большим опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой? Онкоурология 2019;15(4):39–49. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49
Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A. et al. Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney? Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):39–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49
9. Кульченко Н.Г. Лечение локализованного рака почки. Южно-Российский онкологический журнал 2020;1(1):69–75. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-6
Kulchenko N.G. Treatment of localized renal cancer. Uzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Cancer 2020;1(1):69–75. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-6
10. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации. М., 2022. Renal parenchymal cancer. Clinical guidelines. Moscow, 2022. (In Russ.).
11. Шорманов И.С., Лось М.С. Способы противоишемической защиты почки при органосохраняющем хирургическом лечении больных почечно-клеточным раком. Урологические ведомости 2019;9(3):39–47. DOI: 10.17816/uroved9339-47
Shormanov I.S., Los M.S. Approaches to kidney anti-ischemic protection in organ-preserving surgical treatment of patients with renal cell cancer. Urologicheskije vedomosti = Urological Reports (Saint Petersburg) 2019;9(3):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved9339-47
12. Breau R.H., Kapoor A., Nash D.M. et al. Partial vs. radical nephrectomy and the risk of all-cause mortality, cardiovascular, and nephrological outcomes. Can Urol Assoc J 2020;14(10):337–45. DOI: 10.5489/auaj.6436
13. Campbell S.C., Clark P.E., Chang S.S. et al. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management and follow-up: AUA guideline: Part I. J Urol 2021;206(2):199–208. DOI: 10.1097/JU.0000000000001911
14. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdw328
15. Janssen M.W.W., Linxweiler J., Terwey S. et al. Survival outcomes in patients with large (>=7cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results of a multicenter cohort with long-term follow-up. PLoS One 2018;13(5):e0196427. DOI: 10.1371/journal.pone.0196427
16. Li C.C., Chien T.M., Huang S.P. et al. Single-site sutureless partial nephrectomy for small exophytic renal tumors. J Clin Med 2020;9(11):3658. DOI: 10.3390/jcm9113658
17. Liu H., Kong Q.F., Li J. et al. A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. Transl Androl Urol 2021;10(3):1170–8. DOI: 10.21037/tau-20-1262
18. Ljunberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. Eur Urol 2019;75:799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
19. Palacios D., Zabor E., Munoz-Lopez C. et al. Does reduced renal function predispose to cancer-specific mortality from renal cell carcinoma? Eur Urol 2021;79(6):774–780. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.02.035
20. Patel S.H., Uzzo R.G., Larcher A. et al. Oncologic and functional outcomes of radical and partial nephrectomy in pT3a pathologically upstaged renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. Clin Genitourin Cancer 2020;18(6):e723–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.05.002
21. Spinelli J.B., Rosen P.C., Sprenger H.G. et al. Fumarate is a terminal electron acceptor in the mammalian electron transport chain. Science 2021;374(6572):1227–37. DOI: 10.1126/science.abi7495
22. Джалилов И.Б., Осетник В.К., Мамижев Э.М. и др. Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2020;16(2):36–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43
Dzhalilov I.B., Osetnik V.K., Mamizhev E.M. et al. Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43
23. Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А. и др. Fast track при резекции почки. Онкоурология 2019;15(3):47–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55
Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A. et al. Fast track for partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55
24. Amatore D., Pecoraro A., Checucci F. et al. Comparison between minimallyinvasive partial and radical nephrectomy for the treatment of clinical T2 renal masses: results of a 10-year study in a tertiary care center. Minerva Urol Nephrol 2021;73(4):509–17. DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04390-1

25. Antonelli A., Cindolo L., Sandri M. et al. Safety of on- vs off-clamp robotic partial nephrectomy: per-protocol analysis from the data of the CLOCK randomized trial. *World J Urol* 2020;38(5):1101–8. DOI: 10.1007/s00345-019-02879-4
26. Chang K.D., Raheem A.A., Kim K.H. et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robotassisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int* 2018;22(4):618–26. DOI: 10.1111/bju.14250
27. Chenam A., Lau C. Management of small renal masses. *Cancer Treat Res* 2018;175:105–26. DOI: 10.1007/978-3-319-93339-9_5
28. Dong W., Wu J., Suk-Ouichai C. et al. Ischemia and functional recovery from partial nephrectomy: refined perspectives. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):572–8. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.001
29. Melgarejo J., Yang W., Thijs L. et al. Association of fatal and nonfatal cardiovascular outcomes with 24-hour mean arterial pressure. *Hypertension* 2021;77(1):39–48. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14929
30. Осетник В.К., Орлова Р.В., Гаджиев Н.К. и др. Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции. *Онкоурология* 2022;18(1):17–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-17-23
- Osetnik V.K., Orlova R.V., Gadzhiev N.K. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):17–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-17-23
31. Dagenais J., Bertolo R., Garisto J. et al. “At-risk” kidney: how surgical factors influence renal functional preservation after partial nephrectomy. *Int J Urol* 2019;26(5):565–70. DOI: 10.1111/iju.13930
32. Gonzalez S.R., Cortès A.L., Silva R.C.D. et al. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther* 2019;200:1–12. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001
33. Kormann R., Kavvas P., Placier S. et al. Periostin promotes cell proliferation and macrophage polarization to drive repair after AKI. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(1):85–100. DOI: 10.1681/ASN.2019020113
34. Martini A., Sfakianos J.P., Paulucci D.J. et al. Predicting acute kidney injury after robot-assisted partial nephrectomy: implications for patient selection and postoperative management. *Urol Oncol* 2019;37(7):445–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.04.018
35. Melo Ferreira R., Sabo A.R., Winfree S. et al. Integration of spatial and single-cell transcriptomics localizes epithelial cell-immune cross-talk in kidney injury. *JCI Insight* 2021;6(12):147703. DOI: 10.1172/jci.insight.147703
36. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н., Сивак К.В. Тепловая ишемия почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 272 с. Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N., Sivak K.V. Warm ischemia of the kidney. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 271 p. (In Russ.).
37. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Помешкин Е.В. и др. Острое повреждение почек в хирургии рака почки: патогенез, терапия ранних и поздних осложнений. Исследования и практика в медицине 2023;10(2):104–17. DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-10
- Popov S.V., Guseynov R.G., Pomeshkin E.V. et al. Perioperative acute kidney injury in surgical treatment of renal cancer: pathogenesis, therapy of early and late complications. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2023;10(2):104–17. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-10
38. Balzer M.S., Doke T., Yang Y.W. et al. Single-cell analysis highlights differences in druggable pathways under-lying adaptive or fibrotic kidney regeneration. *Nat Commun* 2022;13(1):4018. DOI: 10.1038/s41467-022-31772-9
39. Гусейнов Р.Г. Повышение эффективности фармакологической защиты почки при нефросберегающих вмешательствах (экспериментальное исследование. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2020. 257 с. Guseynov R.G. Increasing efficacy of pharmacological protection of the kidney during nephron-sparing interventions (experimental study). Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2020. 257 p. (In Russ.).
40. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н. и др. Оценка результатов применения фумарата натрия, фуросемида и маннитола на начало и исход тепловой ишемии почек в экспериментальном исследовании. *Урология* 2022;(2):18–26. Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N. Evaluation of the results of sodium fumarate, furosemide, and mannitol on the initiation and outcome of renal warm ischemia in an experimental study. *Urologiia = Urology* 2022;(2):18–26. (In Russ.).
41. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология* 2020;24(1):67–95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
- Smirnov A.V., Romyantsev A.Sh. Acute kidney disease. Part I. *Nefrologiya = Nephrology (Saint Petersburg)* 2020;24(1):67–95. (In Russ.). DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
42. Гусейнов Р.Г., Попов С.В., Горшков А.Н. и др. Влияние времени тепловой ишемии почек на восстановление фильтрационной функции в эксперименте. *Урология* 2017;(6):20–9. Guseynov R.G., Popov S.V., Gorshkov A.N. et al. Effects of the of renal warm ischemia time on the recovery of filtration function in the experiment. *Urologiia = Urology* 2017;(6):20–9. (In Russ.).
43. Chen Y.L., Li H.K., Wang L. et al. No safe renal warm ischemia time – the molecular network characteristics and pathological features of mild to severe ischemia reperfusion kidney injury. *Front Mol Biosci* 2022;9:1006917. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1006917
44. Lai D., Wang L., Li J.R. et al. Transcriptional progressive patterns from mild to severe renal ischemia/reperfusion-induced kidney injury in mice. *Front Genet* 2022;13:874189. DOI: 10.3389/fgene.2022.874189
45. Zhang J., Shen R., Lin H. et al. Effects of contralateral nephrectomy timing and ischemic conditions on kidney fibrosis after unilateral kidney ischemia-reperfusion injury. *Ren Fail* 2022;44(1):1568–84. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2126790
46. Шабанов П.Д. Хроники Санкт-Петербургской фармакологии (к 210-летию кафедры фармакологии Военно-медицинской академии). Экспериментальная и клиническая фармакология 2009;72(4):46–51. Shabanov P.D. Chronicles of St. Petersburg pharmacology (on 210th anniversary of the Department of Pharmacology of the St. Petersburg State Military Medical Academy. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology* 2009;72(4):46–51. (In Russ.).
47. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования. *Психофармакология и биологическая наркология* 2023;14(2):113–8. DOI: 10.17816/phbn501756
- Shabanov P.D. Department of Pharmacology at the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: History of the second century of existence (1899–2000). *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology* 2023;14(2):113–8. (In Russ.). DOI: 10.17816/phbn501756
48. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023). *Психофармакология и биологическая наркология* 2023;14(4):263–84. DOI: 10.17816/phbn623094
- Shabanov P.D. Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology* 2023;14(4):263–84. (In Russ.). DOI: 10.17816/phbn623094
49. Шабанов П.Д. Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова). *Психофармакология и биологическая наркология* 2024;15(1):79–90. DOI: 10.17816/phbn625959

- Shabanov P.D. Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: on the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology* 2024;15(1):79–90. (In Russ.). DOI: 10.17816/phbn625959
50. Методические рекомендации. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Под ред. Н.Н. Каркищенко. М., 2017. 98 с. *Methodological recommendations for biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs under the editorship.* Ed.: N.N. Karkishchenko. Moscow, 2017. 98 p. (In Russ.).
51. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. (In Russ.).
52. Де К. Фонсека М., Агуайр К.Д., да Роча Франко Ж.А. и др. GPR91: Расширение представлений о метаболитах цикла Кребса. *Нефрология* 2017;21(1):9–18. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-9-18 De C. Fonseca M., Aguiar C.J., da Rocha Franco J.A. et al. GPR91: Expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Nephrologiya = Nephrology* 2017;21(1):9–18. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-9-18
53. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств: ежегодный сборник. М.: Веданта, 2019. 860 с. *Russian register of medicines. Encyclopedia of medicines: Annual collection.* Moscow: Vedanta, 2019. 860 p. (In Russ.).
54. Справочник лекарственных средств «Регистр лекарственных средств России». 2000–2024. (In Russ.).
55. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения: справочник для врачей. Под ред. Б.Б. Баховадинова, В.А. Барышева. СПб.: Оптима, 2018. 288 с. *Blood substitutes, blood components, post-transfusion reactions and complications: Reference for doctors.* Eds.: B.B. Bakhovadinova, V.A. Barysheva. Saint Petersburg: Optima, 2018. 288 p. (In Russ.).
56. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. и др. Опыт применения полиоксифумарина для лечения гиповолемии у детей. *МЕДЛАЙН.РУ* 2010;11:1–11. Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseeva N.N. et al. Experience in the use of polyoxifumarin for treatment hypovolemia of children. *MEDLINE.RU* 2010;11:1–11. (In Russ.).
57. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. и др. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи. *Медицина экстремальных ситуаций* 2012;(1):85–94. Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseeva N.N. et al. Fumarate-containing infusion solutions as a tool of choice in emergency medical care. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy = Extreme Medicine* 2012;(1):85–94. (In Russ.).
58. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. и др. Использование антигипоксических инфузионных растворов в хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2011;6(1):87–91. Sofronov G.A., Selivanov E.A., Khanevich M.D. et al. Application of infusions of anti-hypoxic drug solutions in surgery. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center* 2011;6(1):87–91. (In Russ.).
59. Вербицкий В.Г., Сухомлин А.К., Слепнева Л.В. Возможности применения инфузионного антигипоксанта натрия фумаровокислого в терапии постгеморрагических нарушений гомеостаза при гастродуоденальных кровотечениях. *Экстренная медицина* 2015;(3):42–50. Verbitsky V.G., Sukhomlin A.K., Slepneva L.V. Possibilities of application of infusion antihypoxant Konfumin in therapy of posthemorrhagic disturbances of homeostasis during gastroduodenal bleedings. *Ekstrennaya meditsina = Emergency Medicine* 2015;(3):42–50. (In Russ.).
60. Великанова Л.К. Осморепторы. Новосибирск, 1985. 48 с. Velikanova L.K. Osmoreceptors. Novosibirsk, 1985. 48 p. (In Russ.).
61. Боговявленский И.Ф., Закс И.О. Применение гипертонических растворов натрия хлорида в реаниматологии, интенсивной терапии и медицине катастроф. *Анестезиология и реаниматология* 1994;(2):59–63. Bogoyavlenskiy I.F., Zaks I.O. Use of hypertonic sodium chloride solutions in intensive care and disaster medicine. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology* 1994;(2):59–63. (In Russ.).
62. FINDER D.R., HARDIN C.D. Transport and metabolism of exogenous fumarate and 3-phosphoglycerate in vascular smooth muscle. *Mol Cell Biochem* 1999;195(1–2):113–21. DOI: 10.1023/a:1006976432578
63. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M. et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J Biol Chem* 2007;282(7):4524–32. DOI: 10.1074/jbc.M610415200
64. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol* 2021;599(1):23–37. DOI: 10.1113/JP280572

Вклад авторов

С.В. Попов, А.В. Дунаев: разработка дизайна исследования;
Р.Г. Гусейнов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.В. Сивак: написание текста статьи;
Т.А. Леявина, Н.С. Буненков, И.О. Шмидт, Р.О. Грушевский: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Е.В. Потапова, А.Ю. Винокуров, Е.А. Малышев, А.Х. Бештоев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Popov, A.V. Dunaev: developing the research design;
R.G. Guseynov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.V. Sivak: article writing;
T.A. Lelyavina, N.S. Bunenkov, I.O. Shmidt, R.O. Grushevskiy: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
E.V. Potapova, A.Yu. Vinokurov E.A. Malyshev, A.H. Beshtoev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
А.В. Дунаев / A.V. Dunaev: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6288>
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>
К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>
Т.А. Леявина / T.A. Lelyavina: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>
Е.В. Потапова / E.V. Potapova: <https://orcid.org/0000-0002-9227-6308>
А.Ю. Винокуров / A.Yu. Vinokurov: <https://orcid.org/0000-0001-8436-1353>
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>
И.О. Шмидт / I.O. Shmidt: <https://orcid.org/0000-0003-0653-6757>
Р.О. Грушевский / R.O. Grushevskiy: <https://orcid.org/0009-0006-9032-7729>
Е.А. Малышев / E.A. Malyshev: <https://orcid.org/0000-0001-6294-6182>
А.Х. Бештоев / A.H. Beshtoev: <https://orcid.org/0009-0004-6436-3860>

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

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

Статья поступила: 08.08.2024. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 08.08.2024. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Фумараты в профилактике гипоксических и реперфузионных повреждений почки: далеко ли до хирургии? **Fumarates in the prevention of hypoxic and reperfusion kidney injury: how far is it to surgery?**

**Рецензия на статью «Расширение показаний антигипоксикантного инфузионного раствора
фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы»**
**Review of the article “Expanding the indications of antihypoxant infusion solution
of sodium fumarate in kidney cancer surgery: literature review”**

Резекция почки – широко используемая при лечении почечно-клеточного рака органосохраняющая операция, сопровождающаяся гораздо лучшими функциональными и сопоставимыми онкологическими результатами по сравнению с радикальной нефрэктомией. При этом вмешательство нередко является крайне предпочтительным, а иногда и облигатным при компрометированном контралатеральном органе, наличии системного заболевания, отсутствии второй почки или ее функции [1].

Однако выполнение резекции почки, как правило, сопровождается ее ишемическим повреждением при пережатии почечной артерии или ее ветвей [2]. Даже при использовании так называемой безышемической техники ишемизация почки все равно происходит в большей или меньшей степени за счет перегиба или спазма сосудов при ее позиционировании. В этом контексте фармакологическая противоишемическая защита не теряет своей актуальности, прежде всего при резекции единственной или единственной функционирующей почки.

Ишемическое-реперфузионное повреждение, являющееся основной причиной острого повреждения почек, до сих пор не только не имеет эффективных методов профилактики и лечения, но и также четкого понимания всех механизмов его развития. Одним из важнейших механизмов ишемических и реперфузионно-ассоциированных расстройств структуры и функций почки является угнетение биосинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях эпителиоцитов проксимальных канальцев [3].

Последствия дефицита АТФ в этих клетках заключаются в деструкции и некротической гибели эпителия канальцев, прежде всего в проксимальном сегменте, накоплении в просветах канальцевой системы фрагментов разрушенного эпителия. Кроме того, происходит сдавление канальцев извне за счет гипоксия-опосредованной вазоконстрикции в корковом слое с шунтированием крови в медуллярную зону. Все это приводит к повышению внутриканальцевого давления и сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации.

Одним из направлений поиска медикаментозной антигипоксической органопротекции является применение сукцинатобразующих средств, способных оказывать непосредственное влияние на энергетический обмен. Авторы возвращают нас к целому ряду исследований, берущих свое начало в 60-е годы прошлого столетия, посвященных влиянию экзогенного введения производных фумаровой кислоты в качестве сукцинатобразующих средств на образование АТФ. Эти работы, а также приведенные собственные экспериментальные данные авторов показали, что на фоне применения фумаратов после 30-, 60- и 90-минутной ишемии было отмечено гораздо меньше микроструктурных изменений в клетках эпителия проксимальных канальцев и нарушений проходимости дистальных канальцев и собирательных трубочек за счет скопления в них рыхлого хлопьевидного материала по сравнению с контрольными животными. Это косвенно подтверждалось и меньшим подъемом уровня креатинина сыворотки.

Такое существенное влияние экзогенного фумарата авторы, как и некоторые другие исследователи, связывают с инверсной работой в условиях отсутствия кислорода сукцинатдегидрогеназы, образующей сукцинат из фумарата. При этом фумарат играет роль акцептора электронов от комплекса I электронтранспортной цепи, что обеспечивает перенос протонов в межмембранное пространство митохондрий с их возвращением обратно в матрикс через АТФ-синтазу. Таким образом энергообразование «переключается» на сукцинатоксидазный путь биосинтеза АТФ в условиях гипоксии.

Другими исследователями было показано в эксперименте на крысах снижение индуцированного после ишемии-реперфузии роста уровня креатинина сыворотки после предварительного перорального введения диметилфумарата (DMF) в течение 14 дней [4]. Антиоксидантный потенциал DMF подтверждался увеличением экспрессии матричной РНК ядерного фактора эритроида 2 (Nrf2) в почках и подавлением маркеров воспаления, таких как митогенактивируемая протеинкиназа р38 и фактор некроза опухоли α . DMF значительно повышал уровни «протективных»

белков гемеоксигеназы 1 (HO-1) и NAD (P) H-дегидрогеназы хинона 1 (NQO1) [5]. При этом опосредованные DMF положительные эффекты не наблюдались у мышей с дефицитом Nrf2.

Более противоречивые результаты показаны в экспериментальном исследовании роли фумарата при его добавлении в консервирующий раствор Висконсинского университета (UW) для промывки почечных трансплантатов крыс [6]. Исследователи отметили умеренный протективный эффект добавления фумарата в отношении протеинурии в ближайшем периоде – через 10 дней после трансплантации. Удивление вызвал факт обнаружения интимальной и мышечной гиперплазии стенки артерий, а также тубулоинтерстициальных повреждений аллотрансплантатов и изотрансплантатов в группах крыс с использованием фумарата в консервирующем растворе через 6 мес после пересадки.

Представленный обзор, в том числе приведенные собственные данные исследователей, порождают ряд вопросов. При вроде бы понятном биохимическом основании использования фумаратов абсолютное большинство работ в отношении профилактики ишемических и реперфузионных повреждений почки остаются экспериментальными и все преимущества показаны на лабораторных животных. Чем объясняется, что за 6 десятилетий эта идея так и не нашла значимого развития в клинической практике? Кроме того, на основании экспериментальных исследований редко можно судить об отдаленных результатах.

На сегодняшний день мы не знаем механизмов фумарат-ассоциированного хронического повреждения ренальных трансплантатов, показанного в одном из исследований (тоже экспериментальном). Кроме того, остается неясным, распространяется ли это явление на собственную почку. Поэтому вопрос широкого внедрения фумаратсодержащих препаратов для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений в органосохраняющей хирургии почки, доставшийся нам из прошлого, пока остается темой дальнейших исследований в будущем. В любом случае понимание основ биохимических процессов, лежащих в основе ишемических и реперфузионных повреждений, необходимо и, пожалуй, без этого уже сейчас не стоит заниматься хирургией почки.

Статья поднимает целый ряд вопросов, которые, безусловно, должны заинтересовать урологов, нефрологов, онкологов и патофизиологов.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор

(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)

D.V. Perlin, MD, PhD, Professor

(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Uronephrology Center)

Литература / References

1. Liu N.W., Khurana K., Sudarshan S. et al. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional, and oncologic outcomes. *J Urol* 2010;183(5):1719–24. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.010
2. Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002
3. Oh C.J., Kim M.J., Lee J.M. et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion. *Kidney Int* 2023;104(4):724–39. DOI: 10.1016/j.kint.2023.06.022
4. Ragab D., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. The dual reno- and neuro-protective effects of dimethyl fumarate against uremic encephalopathy in a renal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Rep* 2020;72(4):969–83. DOI: 10.1007/s43440-020-00076-4
5. Zhen X., Jindong L., Yang Z. et al. Activation of Nrf2 pathway by dimethyl fumarate attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2021;53(7):2133–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.07.017
6. Ploetz C., Janssen H., Zakrzewicz A. et al. Fumarate in the preservation solution aggravates chronic allograft nephropathy. *J Surg Res* 2011;166(2):306–13. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.044

Обзор эффективности применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики рака предстательной железы

В.М. Перепухов¹, К.М. Ньюшко^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{2,3}, О.А. Маилян³

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

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

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

Контакты: Владимир Максимович Перепухов alfarvp05@gmail.com

Рак предстательной железы (РПЖ) – самое распространенное злокачественное новообразование в России среди мужчин и одно из самых распространенных в мире. Диагностика РПЖ, контроль течения и оценка прогноза развития заболевания выполняются с помощью комплекса обследований: лабораторных, инструментальных, а также различных номограмм. Существующие методы диагностики РПЖ ограничены по чувствительности и специфичности, поэтому поиск новых методов диагностики является актуальной задачей. Одним из перспективных диагностических подходов может стать спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), с помощью которой выполняется поиск ассоциированных со злокачественным новообразованием метаболитов в биологических жидкостях организма. По данным ряда исследований, РПЖ ассоциирован с изменениями концентраций различных метаболитов в сыворотке или плазме крови. В настоящем обзоре приведены результаты исследований, в которых сообщается о высокой эффективности использования ЯМР-спектроскопии для диагностики РПЖ с использованием для анализа сыворотки или плазмы крови.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метаболомика, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, ЯМР-спектроскопия

Для цитирования: Перепухов В.М., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Маилян О.А. Обзор эффективности применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики рака предстательной железы. Онкоурология 2025; 21(2):182–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-182-191>

Review of the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy for prostate cancer diagnosis

V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1,2}, B.Ya. Alekseev^{2,3}, O.A. Mailyan³

¹N.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;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

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

Contacts: Vladimir Maksimovich Perepukhov alfarvp05@gmail.com

Prostate cancer (PCa) is the most common malignant neoplasm among men in Russia and one of the most common worldwide. PCa diagnosis, progression management, and evaluation of prognosis are performed using a combination of examinations: laboratory, instrumental, and various nomograms. The current methods of PCa diagnosis have limited sensitivity and specificity, therefore the search for new diagnostic methods is an important problem. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a promising method allowing to detect malignant tumor-associated metabolites in biological liquids. According to some studies, PCa is associated with changes in levels of various metabolites in serum and plasma. This review presents the results of studies reporting on high effectiveness of NMR spectroscopy analysis of serum and plasma for PCa diagnosis.

Keywords: prostate cancer, metabolomics, nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR spectroscopy

For citation: Perepukhov V.M., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Mailyan O.A. Review of the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy for prostate cancer diagnosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):182–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-182-191>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием урологической локализации. Заболеваемость РПЖ неуклонно растет как во всем мире, так и в России. В 2023 г. в России было выявлено 51 946 новых случаев РПЖ, на учете состоял 313 691 мужчина [1]. Согласно статистическому отчету Международного агентства по изучению рака GLOBOCAN, РПЖ находится на 4-м месте по количеству впервые выявленных случаев злокачественных новообразований – почти 1,5 млн (7,3 %) за 2020 г., а количество смертельных исходов составило 396 792 [2].

Диагностика РПЖ выполняется с помощью целого комплекса исследований, включающего лабораторные, физикальные и инструментальные методы, а также различные номограммы. Необходимо не только диагностировать РПЖ, но и определить прогноз течения заболевания для выбора соответствующего подхода к лечению. Поиск новых методов диагностики и контроля течения РПЖ на сегодняшний день остается актуальным.

Традиционные методы диагностики РПЖ, такие как клинические (пальцевое ректальное исследование), патологоанатомические (биопсия) и лабораторные, ограничены как по чувствительности, так и по специфичности и не дают адекватной информации о стадии РПЖ. В России наиболее часто встречающийся путь, по которому диагностируют РПЖ, – это выявление повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА), выполнение магнитно-резонансной томографии и последующая биопсия предстательной железы, дополнительно для оценки распространенности заболевания используются компьютерная томография, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография [3].

Наиболее распространенным молекулярным сывороточным биомаркером является ПСА. Он используется при диагностике, оценке прогноза заболевания, а также при осуществлении мониторинга течения заболевания на различных его этапах [4]. Чувствительность определения уровня общего ПСА для диагностики РПЖ составляет 80–98 %, однако специфичность – лишь 5–35 % [5]. Установленный и внедренный в клиническую практику для выявления любого РПЖ пороговый уровень ПСА 4,0 нг/мл имеет специфичность 91 %, чувствительность 21 %, для РПЖ высокого риска (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) чувствительность

составляет 51 % и положительная прогностическая ценность – 30 % [6]. Хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эякуляция и интенсивные физические нагрузки также могут приводить к повышению уровня ПСА, что тоже влияет на специфичность ПСА для диагностики РПЖ [7].

Частота выявления РПЖ при систематической биопсии под ультразвуковым контролем составляет 30–40 % [8, 9]. По результатам исследования PROMIS у 26 % пациентов, у которых не был выявлен рак по данным первичной трансректальной биопсии, впоследствии РПЖ был диагностирован с помощью таргетной биопсии [10]. Выполнение трансректальной биопсии ассоциировано с риском опасного для жизни сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, вероятность которого может достигать 3,1 % [11]. Кроме этого, далеко не во всех случаях РПЖ является клинически значимым, у таких пациентов применяется тактика активного наблюдения [12]. Использование мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при выполнении прицельной биопсии позволило увеличить выявляемость больных клинически значимыми формами РПЖ с 23,6 до 33,3 % [13].

Несмотря на множество усилий по поиску новых биомаркеров для диагностики РПЖ, до сих пор ни один из них не смог заменить ПСА в клинической практике. Более того, ограничения методов выявления РПЖ, такие как высокая стоимость обследования, ложноотрицательные и ложноположительные результаты, избыточное последующее лечение клинически незначимых форм рака, создают необходимость в продолжении поиска более точных методов диагностики. В идеальном случае, чтобы быть полезным в клинической практике, биомаркер опухоли должен обладать следующими характеристиками: быть относительно специфичным для РПЖ и не зависеть от доброкачественных состояний, быть полезным на всех этапах течения заболевания – от постановки диагноза до последующего наблюдения после лечебных мероприятий, быть точным при дифференцировке от вялотекущих случаев.

В этом обзоре рассмотрена эффективность применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для диагностики РПЖ на основе анализа сыворотки или плазмы крови.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Ядерный магнитный резонанс – физическое явление резонансного перехода между уровнями энергии

магнитных моментов ядер, когда образец погружается во внешнее магнитное поле и возбуждается электромагнитным излучением [14]. Явление ЯМР было открыто и описано рядом физиков в различных странах в 40-х годах XX века [15]. ЯМР-спектроскопия – это метод исследования веществ на основе явления ЯМР. В биологических исследованиях обычно изучаются изотопы ядер водорода-1 (^1H), углерода-13 (^{13}C), азота-15 (^{15}N) и фосфора-31 (^{31}P) [16]. В последние десятилетия ЯМР-спектроскопия широко используется для идентификации и количественного определения низкомолекулярных молекул (метаболитов) в биологических образцах. Изучение отдельных метаболитов или их совокупности – метаболома – может дать представление о функциональных изменениях метаболической активности клеток и характере прогрессирующего заболевания [17].

Метаболомика

J.K. Nicholson и соавт. определили метаболомику как «количественное измерение динамического многопараметрического метаболического ответа живых систем на патофизиологические стимулы или генетическую модификацию» [18]. Метаболомика – это область биологии, которая изучает совокупность молекул-метаболитов, специфичных для процессов, протекающих в живых клетках. Метаболом – это совокупность всех метаболитов, являющихся промежуточными и конечными продуктами обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [19]. Многочисленные метаболиты присутствуют в семенной жидкости, крови, моче, интактных тканях, тканевых и клеточных экстрактах [20]. Метаболом человека состоит из низкомолекулярных метаболитов из самых разных химических семейств, таких как аминокислоты, липиды, нуклеотиды, углеводы, органические кислоты и др. Они присутствуют в широком диапазоне концентраций и имеют различные физико-химические характеристики [21]. Систематическая качественная и количественная оценка концентраций метаболитов в биологических жидкостях и тканях будет способствовать лучшему пониманию различных физиологических состояний организма, диагностике и лечению заболевания [20].

Анализ человеческой крови широко используется в области метаболомики благодаря своей клинической значимости, обусловленной ее связью практически с каждой живой клеткой человеческого организма. Традиционные исследования в области метаболомики крови человека с использованием сыворотки или плазмы крови предоставляют богатую информацию о состоянии организма человека и заболеваниях [22].

В метаболомике для анализа биологических жидкостей и тканей наиболее широко используются 2 ведущих аналитических метода: спектроскопия ЯМР

и масс-спектрометрия (МС). МС обладает высокой чувствительностью и выявляет огромное количество видов метаболитов за одно измерение [23]. Однако МС сильно зависит от эффективности ионизации метаболитов, для абсолютного количественного анализа требуется несколько внутренних стандартов, а подготовка проб утомительна и трудоемка. По этим причинам метаболомика с использованием МС часто выполняется с комбинацией хроматографических методов, таких как жидкостная хроматография или газовая хроматография. С другой стороны, ЯМР-спектроскопия открывает более широкие возможности как идентификации биомаркеров, так и оценки концентрации метаболитов, а также имеет высокую специфичность [24].

За последние два десятилетия ЯМР стал универсальным и мощным инструментом, который широко используется для анализа жидкостей и тканей организма [25, 26]. Несмотря на то что ЯМР-спектроскопия имеет более низкую, чем МС, чувствительность, она обладает отличной воспроизводимостью с возможностью количественной оценки присутствующих метаболитов. Ее точность и простая подготовка образцов обеспечивают беспрецедентную способность анализировать неповрежденные биологические образцы (ткани) и возможность отслеживать нарушенные метаболические пути [24]. Кроме того, прогресс в области разработки оборудования и программного обеспечения повысил разрешение и чувствительность ЯМР-спектроскопии в метаболомных исследованиях [24].

Наиболее часто для определения состава спектра и концентрации метаболитов используется программное обеспечение Chenomx NMR Suite 8.3 (Chenomx Inc., Эдмонтон, Канада) веб-сервера Human Metabolome Data Base (HMDB, <http://www.hmdb.ca/>) и база данных метаболитов человека [27]. Определение концентрации того или иного метаболита осуществляется по спектру, который представляет собой набор пиков (рис. 1). Несмотря на то что давно существуют базы данных различных метаболитов, расшифровка спектра – трудоемкий процесс: одному метаболиту может соответствовать один пик или более; существуют метаболиты, которым соответствуют 47 пиков. Кроме того, пики могут накладываться друг на друга, а их положение может изменяться в зависимости от условий регистрации спектра образца и других факторов, что также усложняет определение метаболитов.

Несмотря на сложность и трудоемкость определения метаболитов с помощью ЯМР-спектроскопии, данный метод имеет высокую точность при поиске низкомолекулярных соединений, например аминокислот.

Метаболомные исследования РПЖ имеют 2 основные цели: обнаружение биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью для своевременной диагностики РПЖ и понимание метаболической основы

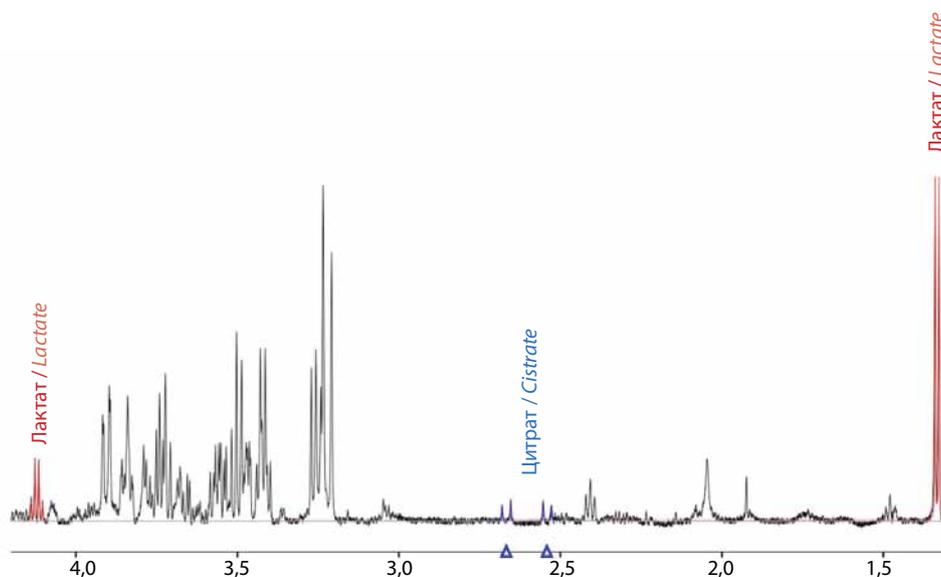


Рис. 1. Участок спектра метаболитов, полученный с помощью ядерного магнитного резонанса. Красным цветом выделены 6 пиков, соответствующие лактату, синим цветом – 4 пика, соответствующие цитрату

Fig. 1. Segment of metabolite spectrum obtained using nuclear magnetic resonance. Six peaks corresponding to lactate are shown in red, 4 peaks corresponding to citrate are shown in blue

патогенеза рака с выявлением измененных метаболических путей вследствие развития и прогрессирования этого заболевания [28].

Исследование метаболитов рака предстательной железы

Исследование биологических жидкостей с помощью ЯМР – это ЯМР *in vitro*; исследование неповрежденных тканей – ЯМР *ex vivo*. В качестве биологического материала для исследования метаболитов РПЖ используют ткань опухоли, семенную жидкость, сыворотку или плазму крови, мочу. Исследование тканей – технически более сложная и дорогостоящая процедура. Более предпочтительным материалом для исследования может быть плазма или сыворотка больного, так как получение семенной жидкости технически и психологически сложнее, а моча является агрессивной средой для метаболитов.

Исследование метаболома больных РПЖ с помощью ЯМР *in vitro* в настоящее время является экспериментальной областью исследований и может использоваться для идентификации биомаркеров метаболитов в биологических жидкостях и тканях, для диагностики и мониторинга ответа на лечение. Метод может быть использован для дифференциальной диагностики РПЖ от других заболеваний предстательной железы. Кроме того, ЯМР-спектроскопия потенциально может позволить идентифицировать и провести количественную оценку большого количества неизвестных метаболитов, которые помогут определить метаболические пути и активность ферментов, участвующих в прогрессировании РПЖ.

Метаболические нарушения при раке предстательной железы

Для понимания метаболических нарушений при РПЖ стоит учитывать некоторые особенности метаболизма нормальных клеток предстательной железы. Обычно в клетках организма происходит окисление цитрата – ключевой этап в цикле Кребса [29]. Однако клетки предстательной железы, особенно эпителиальные клетки в периферической зоне, запрограммированы на выработку, а не на окисление цитрата [30]. Цитрат впоследствии секретируется в составе спермы. Специализация эпителия периферической зоны представляет клинический интерес, поскольку именно в этой зоне возникает РПЖ [31]. Эпителиальные клетки предстательной железы имеют повышенное количество белка-транспортера ZIP1, за счет которого происходит накопление цинка в клетках предстательной железы [32]. Высокие концентрации цинка оказывают ингибирующее действие на аконитазу (фермент, катализирующий окисление цитрата в цикле Кребса) [33]. Накапливая цитрат, нормальные эпителиальные клетки предстательной железы, по-видимому, останавливают цикл Кребса и, следовательно, действуют иначе, чем большинство клеток в организме при производстве аденозинтрифосфата (АТФ).

Эффект Варбурга

Одним из наиболее хорошо описанных метаболических изменений раковых клеток является эффект Варбурга, который заключается в изменении предпочтительного пути производства энергии за счет синтеза АТФ посредством аэробного гликолиза даже в присут-

ствии кислорода, в то время как нормальные клетки продуцируют АТФ посредством окислительного фосфорилирования [34, 35]. Этот сдвиг приводит к увеличению поглощения глюкозы и секреции лактата [32, 34]. Метаболизм лактата в опухолевых клетках может использоваться в качестве источника энергии для окислительного метаболизма. Лактат метаболизируется в аланин и глутамин, может влиять на подвижность опухолевых клеток, повышая метастатический потенциал, а также способствует возникновению возможности ускользания от иммунного ответа и ангиогенезу [34].

Однако клетки РПЖ на ранних стадиях зависят от липидов и других энергетических молекул для производства энергии, а не от аэробного окисления [36, 37]. Таким образом, эффект Варбурга не обнаруживается в патогенезе РПЖ, поскольку эти клетки не имеют повышенного поглощения глюкозы [38].

Эффект Варбурга и последующее усиление аэробного гликолиза описываются в основном на поздних стадиях РПЖ, когда увеличение гликолитического пути связано с образованием метастазов и впоследствии с неблагоприятным прогнозом [32, 39].

Цитрат/цинк

Одним из первых метаболических изменений, связанных с развитием РПЖ, является потеря способности клеток накапливать цинк, что приводит к последующему снижению уровня цитрата в клетках РПЖ за счет увеличения окисления цитрата в цикле Кребса [33].

Кроме этого, цитрат также может использоваться в клетках РПЖ для производства ацетилкофермента А (ацетил-КоА) (важного для синтеза жирных кислот и холестерина) и оксалоацетата (предшественника аминокислоты) [40].

Полиамины

Нормальные клетки предстательной железы накапливают полиамины, такие как спермин и спермидин, являющиеся важными компонентами секрета предстательной железы [41]. В исследованиях было показано, что концентрация полиаминов снижается во время развития и прогрессирования РПЖ. Снижение концентрации полиаминов может способствовать выживанию клеток РПЖ за счет предотвращения апоптоза [40, 41].

Кроме того, посредством передачи сигналов андрогенного рецептора в клетках РПЖ повышается уровень глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ключевой фермент пентозофосфатного пути) [39]. Передача сигналов андрогенного рецептора способствует гликолизу и анаболизму [40].

Глутамин

Изменения в аминокислотах, таких как глутамин, ассоциированы с РПЖ и другими злокачественными новообразованиями [32, 34]. Глутамин и синтезируемые

из него глутамат, а затем α -кетоглутарат могут использоваться клетками рака для синтеза ацетил-КоА [39], жирных кислот [32] и в качестве донора азота и углерода для синтеза нуклеотидов, липидов и белков [34, 39]. Глутамат является важным субстратом для синтеза глутатиона, участвующего в защите клеток от окислительного повреждения [34].

Аргинин

Другая аминокислота – аргинин, которая играет важную роль в производстве оксида азота, преобразуется клетками РПЖ в глутамин и/или пролин [32]. Увеличение уровня пролина необходимо для поддержания уровня пиридиновых нуклеотидов [39]. Несмотря на то что влияние, которое экспрессия аргинина оказывает на опухолевые клетки, до конца не изучено, в исследованиях показано, что для продолжения роста РПЖ необходим высокий уровень доступности аргинина [42], а его недостаток приводит к гибели опухолевых клеток [43]. Аргинин может быть синтезирован из орнитина, ключевого компонента цикла мочевины. Орнитин и карбамоилфосфат катализируются орнитинкарбамоилтрансферазой в цитруллин. Цитруллин впоследствии преобразуется в аргинин аргиносуцинатсинтазой. *In vitro* обычные линии клеток РПЖ продуцируют меньшее количество орнитинкарбамоилтрансферазы [43].

Гомолог фосфатазы и тензина

Супрессор опухолей РТЕН (гомолог фосфатазы и тензина) тормозит передачу сигнала по Р13К/АКТ/mTOR-сигнальному пути, активация которого подавляет активность протеинкиназы В (РКВ). Сигнальный путь РКВ способствует выживанию, пролиферации и миграции клеток [44]. РТЕН необходим для сигнализации клеткам о переходе к апоптозу, а также для остановки клеточного цикла. РТЕН способствует окислительному фосфорилированию и подавляет гликолиз. Подавление РТЕН ассоциировано с прогрессированием и метастазированием РПЖ [45].

АМР-протеинкиназа

5'-АМРК (АМР-протеинкиназа) является основной точкой конвергенции многих метаболических путей внутри клетки и действует как ключевой энергетический сенсор. Модуляция АМРК приводит к многочисленным изменениям в клеточных метаболических профилях. В клетках РПЖ многочисленные эффекты андрогенной сигнализации действуют через активность АМРК [46]. *In vitro* выявлено, что изменение метаболической активности АМРК замедляет рост клеток РПЖ [47, 48].

В настоящее время исследования метаболизма клеток РПЖ продолжаются. Результаты этих исследований могут не только способствовать улучшению

диагностики РПЖ, но и потенциально выявить новые метаболические пути, воздействие на которые поможет при создании новых лекарственных препаратов.

Определение метаболитов в сыворотке или плазме крови для диагностики рака предстательной железы методом спектроскопии ЯМР

Потенциально применение плазмы или сыворотки крови для диагностики и контроля течения РПЖ может иметь преимущества по сравнению с используемыми в настоящее время лабораторными методами диагностики, такими как определение уровня ПСА, обладающего низкой специфичностью. Результаты исследо-

вания метаболических процессов могут способствовать более глубокому пониманию изменений, происходящих в клетках при онкогенезе, охватывая метаболические изменения во всем организме, а не только локальную среду опухоли. Используя образцы плазмы и сыворотки, врачи могут добиться повышенной точности диагностики РПЖ, персонализированного выбора лечения и оптимизации его результатов.

За последние 10 лет опубликовано несколько исследований, в которых сообщалось о высоких показателях точности диагностики РПЖ с помощью ЯМР-спектроскопии (табл. 1). Однако, несмотря на впечатляющие результаты каждого из этих исследований,

Таблица 1. Исследования эффективности спектроскопии ядерного магнитного резонанса для диагностики РПЖ с использованием сыворотки или плазмы крови

Table 1. Studies on the effectiveness of nuclear magnetic resonance spectroscopy using serum and plasma for PCa diagnosis

Исследование Study	Метаболиты Metabolites	Комментарий Comment	Число случаев Number of cases	Резонансная частота, МГц Resonance frequency, MHz
D. Kumar и соавт., 2016 [49] D. Kumar et al., 2016 [49]	Глицин, саркозин, аланин, креатин, ксантин и гипоксантин Glycine, sarcosine, alanine, creatine, xanthine, and hypoxanthine	Дифференцировка условно здоровой предстательной железы от патологии (РПЖ и ДГПЖ): чувствительность 87,7 %, специфичность 85,5 %, AUC 0,932 Differentiation of conditionally healthy prostate from pathology (PCa and BPH): sensitivity 87.7 %, specificity 85.5 %, AUC 0.932	ДГПЖ: n = 70 РПЖ: n = 75 УЗМ: n = 65 ВРН: n = 70 РСА: n = 75 СНМ: n = 65	800
		Дифференцировка условно здоровой предстательной железы от ДГПЖ: чувствительность 81,5 %, специфичность 90,0 %, AUC 0,918 Differentiation of conditionally healthy prostate from BPH: sensitivity 81.5 %, specificity 90.0 %, AUC 0.918		
		Дифференцировка условно здоровой предстательной железы от РПЖ: чувствительность 99,9 %, специфичность 94,7 %, AUC 0,975 Differentiation of conditionally healthy prostate from PCa: sensitivity 99.9 %, specificity 94.7 %, AUC 0.975		
		Дифференцировка ДГПЖ от РПЖ: чувствительность 82,9 %, специфичность 93,3 %, AUC 0,967 Differentiation of BPH from PCa: sensitivity 82.9 %, specificity 93.3 %, AUC 0.967		
M. Zniber и соавт., 2024 [50] M. Zniber et al., 2024 [50]	Лактат, мио-инозитол, глутамат, формиат, ацетоацетат, ацетон, глицерофосфохолин, этилмалоновая кислота, изовалериановая кислота, этаноламин, креатин, спермидин Lactate, myo-inositol, glutamate, formate, acetoacetate, acetone, glycerophosphocholine, ethylmalonic acid, isovaleric acid, ethanolamine, creatine, spermidine	Средние показатели полноты или отсутствия ошибок составляют 87 и 85,5 %, точности – 86,5 и 86 %, достоверности – 87 и 86 % при перекрестной проверке и тестировании соответственно Mean recalls or true positive rates are 87 and 85.5 %, precisions are 86.5 and 86 %, accuracies are 87 and 86 % for cross-checking and testing, respectively	ДГПЖ: n = 40 РПЖ: n = 41 ВРН: n = 40 РСА: n = 41	600

Исследование Study	Метаболиты Metabolites	Комментарий Comment	Число случаев Number of cases	Резонансная частота, МГц Resonance frequency, MHz
D. Kumar и соавт., 2015 [51] D. Kumar et al., 2015 [51]	Аланин, пируват, глицин и саркозин Alanine, pyruvate, glycine, and sarcosine	Дифференцировка 90,2 % случаев РПЖ от условно здоровой предстательной железы: чувствительность 84,4 %, специфичность 92,9 %, AUC 0,966 Differentiation of 90.2 % PCa cases from conditionally healthy prostate: sensitivity 84.4 %, specificity 92.9 %, AUC 0.966 Дифференцировка 92,9 % РПЖ LG (индекс Глисона ≤ 7) от РПЖ HG (индекс Глисона > 7): чувствительность 92,5 %, специфичность 93,3 %, AUC 0,978 Differentiation of 92.9 % of LG (Gleason score ≤ 7) PCa from HG (Gleason score > 7) PCa: sensitivity 92.5 %, specificity 93.3 %, AUC 0.978	РПЖ LG: $n = 40$ РПЖ HG: $n = 30$ УЗМ: $n = 32$ LG PCa: $n = 40$ HG PCa: $n = 30$ CHM: $n = 32$	800
N. Gomez-Cebrian и соавт., 2020 [52] N. Gomez-Cebrian et al., 2020 [52]	Глюкоза, глицин Glucose, glycine	Дифференцировка РПЖ LG (индекс Глисона ≤ 6) от РПЖ HG (индекс Глисона > 6). Статистически значимое различие в концентрациях $p < 0,05$. Концентрация глюкозы и глицина была значимо выше у больных РПЖ HG (индекс Глисона > 6) Differentiation of LG (Gleason score ≤ 6) PCa from HG (Gleason score > 6) PCa. Statistically significant difference in concentrations with $p < 0.05$. Glucose and glycine concentrations were significantly higher in patients with HG PCa	РПЖ LG: $n = 36$ РПЖ HG: $n = 30$ LG PCa: $n = 36$ HG PCa: $n = 30$	500
X. Zhang и соавт., 2022 [53] X. Zhang et al., 2022 [53]	3-гидроксibuтират, аланин, ацетон, тирозин, гистидин и формиат 3-hydroxybutyrate, alanine, acetone, tyrosine, histidine, and formate	Дифференцировка ДГПЖ от РПЖ: чувствительность 75,81 %, специфичность 72 %, AUC 0,815. При добавлении к многофакторному анализу возраста и ИМТ: чувствительность 56,45 %, специфичность 94,67 %, AUC 0,828 Differentiation of BPH from PCa: sensitivity 75.81 %, specificity 72 %, AUC 0.815. After addition of age and BMI to multivariate analysis: sensitivity 56.45 %, specificity 94.67 %, AUC 0.828	ДГПЖ: $n = 75$ РПЖ: $n = 62$ мРПЖ: $n = 60$ BPH: $n = 75$ PCa: $n = 62$ mPCa: $n = 60$	600
	Лейцин, изолейцин, валин, ацетоацетат, пируват, фенилаланин, гистидин, формиат Leucine, isoleucine, valine, acetoacetate, pyruvate, phenylalanine, histidine, formate	Дифференцировка ДГПЖ от мРПЖ: чувствительность 65,45 %, специфичность 85,33 %, AUC 0,794. При добавлении к многофакторному анализу возраста и ИМТ: чувствительность 89,36 %, специфичность 90,67 %, AUC 0,917 Differentiation of BPH from mPCa: sensitivity 65.45 %, specificity 85.33 %, AUC 0.794. After addition of age and BMI to multivariate analysis: sensitivity 89.36 %, specificity 90.67 %, AUC 0.917		
	ЛПНП/ЛПОНП, изолейцин, валин, 3-гидроксibuтират, аланин, ацетон, ацетоацетат, пируват, цитрат и креатин LDL/VLDL, isoleucine, valine, 3-hydroxybutyrate, alanine, acetone, acetoacetate, pyruvate, citrate, and creatine	Дифференцировка РПЖ от мРПЖ: чувствительность 78,18 %, специфичность 74,19 %, AUC 0,828. При добавлении к многофакторному анализу возраста и ИМТ: чувствительность 87,23 %, специфичность 74,19 %, AUC 0,872 Differentiation of PCa from mPCa: sensitivity 78.18 %, specificity 74.19 %, AUC 0.828. After addition of age and BMI to multivariate analysis: sensitivity 87.23 %, specificity 74.19 %, AUC 0.872		

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; AUC – площадь под ROC-кривой; УЗМ – условно здоровые мужчины; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона; ИМТ – индекс массы тела; мРПЖ – метастатический РПЖ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.
Note. PCa – prostate cancer; BPH – benign prostatic hyperplasia; AUC – area under ROC curve; CHM – conditionally healthy males; BMI – body mass index; mPCa – metastatic PCa; LDL – low density lipoproteins; VLDL – very low density lipoproteins.

между собой они имеют существенные различия по составу метаболитов, а полученные в них данные весьма противоречивы. Только некоторые метаболиты продемонстрировали свою прогностическую роль в ряде исследований. Причин для такого расхождения может быть несколько: небольшие выборки пациентов, различная резонансная частота для ядер водорода у спектрометров (от 500 МГц (11,7 Тл) до 800 МГц (18,8 Тл)), расхождение в идентификации метаболитов (разными специалистами одни и те же группы пиков могут быть интерпретированы как разные метаболиты). Пробоподготовка и статистический анализ в исследованиях, указанных в табл. 1, проводились по принятым международным протоколам, используемым во всем мире в метаболомике.

Таким образом, в настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности диагностики РПЖ с помощью ЯМР-спектроскопии.

Заключение

В настоящее время исследование плазмы или сыворотки крови с помощью спектроскопии ЯМР не может применяться для диагностики РПЖ. Для оценки эффективности использования ЯМР-спектроскопии в диагностике РПЖ необходимо проведение исследований с большим числом пациентов. Кроме того, автоматизация процесса определения метаболитов в спектре позволит избежать ошибок при интерпретации результатов спектроскопии или существенно снизить их количество.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.).
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. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2–1):640–60. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on drug treatment of prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2): 640–60. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
4. Lilja H., Ulmert D., Vickers A.J. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):268–78. DOI: 10.1038/nrc2351
5. Кушлинский К.Е., Storozhenko I.V., Sergeeva N.S. и др. Рак предстательной железы и простат-специфический антиген. *Российский онкологический журнал* 2000;(1):44–8. Kushlinskiy K.E., Storozhenko I.V., Sergeeva N.S. et al. Prostate cancer and prostate-specific antigen. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2000;(1):44–8. (In Russ.).
6. Sundaresan V.M., Smani S., Rajwa P. et al. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer: diagnostic performance, clinical thresholds, and strategies for refinement. *Urol Oncol* 2025;43(1):41–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2024.06.003
7. Haythorn M.R., Ablin R.J. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. *Biomark Med* 2011;5(4):515–26. DOI: 10.2217/bmm.11.53
8. Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol* 2014;65(1):154–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.049
9. De la Taille A., Antiphon P., Salomon L. et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61(6):1181–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00108-0
10. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
11. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
12. Van der Kwast T.H., Roobol M.J. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2013;10(8):473–82. DOI: 10.1038/nrurol.2013.112
13. Valerio M., Donaldson I., Emberton M. et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging – ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015;68(1):8–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.026
14. Mlynárik V. Introduction to nuclear magnetic resonance. *Anal Biochem* 2017;529:4–9. DOI: 10.1016/j.ab.2016.05.006
15. Bleaney B. Jubilees of radio-frequency spectroscopy. *Notes Rec R Soc Lond* 1997;51(2):317–26.
16. Günther H. NMR spectroscopy: basic principles, concepts and applications in chemistry. John Wiley & Sons, 2013.
17. Cacciatore S., Loda M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1346(1):57–62. DOI: 10.1111/nyas.12775
18. Nicholson J.K., Lindon J.C., Holmes E. ‘Metabonomics’: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999;29(11):1181–9. DOI: 10.1080/004982599238047
19. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y. et al. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum* 2009;52(3):520–5. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819c9a2c
20. Trock B.J. Application of metabolomics to prostate cancer. *Urol Oncol* 2011;29(5):572–81. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.08.002
21. Ren J.L., Zhang A.H., Kong L., Wang X.J. Advances in mass spectrometry-based metabolomics for investigation of metabolites. *RSC Adv* 2018;8(40):22335–50. DOI: 10.1039/c8ra01574k
22. Nagana Gowda G.A., Gowda Y.N., Raftery D. Expanding the limits of human blood metabolite quantitation using NMR spectroscopy. *Anal Chem* 2015;87(1):706–15. DOI: 10.1021/ac503651e

23. Overview of NMR spectroscopy-based metabolomics: opportunities and challenges. In: *NMR-Based Metabolomics: Methods and Protocols*. Eds.: G.A. Gowda, D. Raftery. Vol. 2037. New York, NY, USA: Humana Press, 2019. Pp. 3–14.
24. Dumas M.E., Maibaum E.C., Teague C. et al. Assessment of analytical reproducibility of 1H NMR spectroscopy based metabolomics for large-scale epidemiological research: the INTERMAP Study. *Anal Chem* 2006;78(7):2199–208. DOI: 10.1021/ac0517085
25. Sharma U., Jagannathan N.R. Metabolism of prostate cancer by Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). *Biophys Rev* 2020;12(5):1163–73. DOI: 10.1007/s12551-020-00758-6
26. Lima A.R., Bastos Mde L., Carvalho M., Guedes de Pinho P. Biomarker discovery in human prostate cancer: an update in metabolomics studies. *Transl Oncol* 2016;9(4):357–70. DOI: 10.1016/j.tranon.2016.05.004
27. Wishart D.S., Djoumbou Feunang Y., Marcu A. et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D608–17. DOI: 10.1093/nar/gkx1089
28. Nagana Gowda G.A., Raftery D. Biomarker discovery and translation in metabolomics. *Curr Metabolomics* 2013;1(3):227–40. DOI: 10.2174/2213235X113019990005
29. Dakubo G.D., Parr R.L., Costello L.C. et al. Altered metabolism and mitochondrial genome in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2006;59(1):10–6. DOI: 10.1136/jcp.2005.027664
30. Costello L.C., Feng P., Milon B. et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(2):111–7. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500712
31. Costello L.C., Franklin R.B. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:100–12. DOI: 10.1016/j.abb.2016.04.014
32. Eidelman E., Twum-Ampofo J., Ansari J., Minhaj Siddiqui M. The metabolic phenotype of prostate cancer. *Front Oncol* 2017;7:131. DOI: 10.3389/fonc.2017.00131
33. Andersen M.K., Giskeødegård G.F., Tessem M.B. Metabolic alterations in tissues and biofluids of patients with prostate cancer. *Curr Opin Endocrine Metabol Res* 2020;10:23–8.
34. Kwon H., Oh S., Jin X. et al. Cancer metabolomics in basic science perspective. *Arch Pharm Res* 2015;38(3):372–80. DOI: 10.1007/s12272-015-0552-4
35. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123(3191):309–14. DOI: 10.1126/science.123.3191.309
36. Sadeghi R.N., Karami-Tehrani F., Salami S. Targeting prostate cancer cell metabolism: impact of hexokinase and CPT-1 enzymes. *Tumour Biol* 2015;36(4):2893–2905. DOI: 10.1007/s13277-014-2919-4
37. Twum-Ampofo J., Fu D.X., Passaniti A. et al. Metabolic targets for potential prostate cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2016;28(3):241–7. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000276
38. Dueregger A., Schöpf B., Eder T. et al. Differential utilization of dietary fatty acids in benign and malignant cells of the prostate. *PLoS One* 2015;10(8):e0135704. DOI: 10.1371/journal.pone.0135704
39. Zadra G., Loda M. Metabolic vulnerabilities of prostate cancer: diagnostic and therapeutic opportunities. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(10):a030569. DOI: 10.1101/cshperspect.a030569
40. Lloyd S.M., Arnold J., Sreekumar A. Metabolomic profiling of hormone-dependent cancers: a bird's eye view. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(9):477–85. DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.001
41. Schipper R.G., Romijn J.C., Cuijpers V.M.J.I., Verhofstad A.A.J. Polyamines and prostatic cancer. *Biochem Soc Trans* 2003;31(2):375–80. DOI: 10.1042/bst0310375
42. Feun L., You M., Wu C.J. et al. Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer. *Curr Pharm Des* 2008;14(11):1049–57. DOI: 10.2174/138161208784246199
43. Qiu F., Huang J., Sui M. Targeting arginine metabolism pathway to treat arginine-dependent cancers. *Cancer Lett* 2015;364(1):1–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.020
44. Wang H., Zhang L., Fu Y. et al. CSL regulates AKT to mediate androgen independence in prostate cancer progression. *Prostate* 2016;76(2):140–50. DOI: 10.1002/pros.23104
45. Mithal P., Allott E., Gerber L. et al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *Int J Urol* 2014;21(12):1209–14. DOI: 10.1111/iju.12571
46. Tennakoon J.B., Shi Y., Han J.J. et al. Androgens regulate prostate cancer cell growth via an AMPK-PGC-1 α -mediated metabolic switch. *Oncogene* 2014;33(45):5251–61. DOI: 10.1038/onc.2013.463
47. Zadra G., Photopoulos C., Tyekucheva S. et al. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis. *EMBO Mol Med* 2014;6(4):519–38. DOI: 10.1002/emmm.201302734
48. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol Ther* 2014;15(2):156–69. DOI: 10.4161/cbt.26726
49. Kumar D., Gupta A., Mandhani A., Narain Sankhwar S. NMR spectroscopy of filtered serum of prostate cancer: a new frontier in metabolomics. *Prostate* 2016;76(12):1106–19. DOI: 10.1002/pros.23198
50. Zniber M., Vahdatiyekta P., Huynh T.P. Discrimination of serum samples of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia with 1 H-NMR metabolomics. *Anal Methods* 2024;16(41):7043–53. DOI: 10.1039/d4ay01109k
51. Kumar D., Gupta A., Mandhani A., Narain Sankhwar S. Metabolomics-derived prostate cancer biomarkers: fact or fiction? *J Proteome Res* 2015;14(3):1455–64. DOI: 10.1021/pr5011108
52. Gomez-Cebrian N., Garcia-Flores M., Rubio-Briones J. et al. Targeted metabolomics analyses reveal specific metabolic alterations in high-grade prostate cancer patients. *J Proteome Res* 2020;19(10):4082–92. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00493
53. Zhang X., Xia B., Zheng H. et al. Identification of characteristic metabolic panels for different stages of prostate cancer by 1H NMR-based metabolomics analysis. *J Translat Med* 2022;20(1):275. DOI: 10.1186/s12967-022-03478-5

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

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: 13.01.2025. **Принята к публикации:** 28.04.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.
Article submitted: 13.01.2025. **Accepted for publication:** 28.04.2025. **Published online:** 22.07.2025.

Современный взгляд на терморадиотерапию в комплексном лечении рака предстательной железы

Е.В. Ефанова^{1,2}, Ж.А. Старцева³, С.А. Фурсов^{1,2}, А.Л. Чернышова^{1,4}, О.А. Ткачук^{1,2}, А.А. Черняков³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

²ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

³Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Александр Алексеевич Черняков a.cherniackow@yandex.ru

Введение. В статье представлен обзор данных литературы, посвященной комплексному лечению рака предстательной железы с применением локальной гипертермии.

Цель исследования – анализ современных российских и зарубежных исследований использования локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы, а также анализ отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы. Поиск соответствующих источников проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY (включались публикации с 2008 по 2023 г.) по ключевым словам: «рак предстательной железы», «локальная гипертермия», «лучевая терапия». При анализе радиобиологических аспектов использовались источники с 2004 г.

Результаты. Из всех методов, относящихся к физической радиомодификации, локальную гипертермию принято считать наиболее перспективной. В рандомизированных зарубежных и российских исследованиях использования локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы представлены непосредственные и отдаленные результаты, демонстрирующие положительное влияние терморадиотерапии.

Заключение. Сочетание локальной гипертермии и лучевой терапии представляется инновационной стратегией, позволяющей улучшить контроль над опухолью, повысить эффективность лечения. Однако в настоящее время отсутствуют данные о применении терморадиотерапии с использованием новых методик облучения, таких как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная лучевая терапия (VMAT), которыми оснащены современные линейные ускорители. Также не существует единого мнения о применении терморадиомодификации с учетом объемов облучения рака предстательной железы, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, локальная гипертермия, лучевая терапия, комплексное лечение

Для цитирования: Ефанова Е.В., Старцева Ж.А., Фурсов С.А. и др. Современный взгляд на терморадиотерапию в комплексном лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2025;21(2):192–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-192-197>

A modern view on thermoradiotherapy in integrative treatment of prostate cancer

E. V. Efanova^{1,2}, Zh. A. Startseva³, S. A. Fursov^{1,2}, A. L. Chernyshova^{1,4}, O. A. Tkachuk^{1,2}, A. A. Chernyakov³

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

²Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

³Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

⁴E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Aleksandr Alekseevich Chernyakov a.cherniackow@yandex.ru

Background. The article presents an overview of literature data on integrative treatment of prostate cancer using local hyperthermia.

Aim. To analyze modern Russian and foreign studies on the use of local hyperthermia in integrative treatment of prostate cancer and its long-term treatment results.

Materials and methods. The search for relevant sources was performed using the PubMed, eLIBRARY databases (publications from 2008 to 2023 were included) with key words “prostate cancer”, “local hyperthermia”, “radiation therapy”. For analysis of radiobiological aspects, sources published since 2004 were considered.

Results. A review of the literature data shows that of all the methods related to physical modifications through radiation, local hyperthermia is considered to be the most promising. Analysis of randomized studies on the use of local hyperthermia in integrative treatment of prostate cancer published by foreign and Russian researchers showed immediate and long-term results demonstrating the positive effect of thermoradiotherapy.

Conclusion. The combination of local hyperthermia and radiation therapy seems to be an innovative strategy to improve tumor control and increase the effectiveness of treatment. However, there are currently no data on the use of thermoradiotherapy using new irradiation techniques, such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated radiation therapy (VMAT) which utilize modern linear accelerators. There is also no consensus on the use of thermoradiomodification in relation to the amount of exposure to the prostate, and therefore further research is required.

Keywords: prostate cancer, local hyperthermia, radiation therapy, complex treatment

For citation: Efanova E.V., Startseva Zh.A., Fursov S.A. et al. A modern view on thermoradiotherapy in integrative treatment of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):192–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-192-197>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у мужчин [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ составляет 19,1 % от всех диагностированных новообразований у мужчин. Показатель заболеваемости РПЖ в России в 2023 г. составил 86,53 на 100 тыс. мужского населения, в Сибирском федеральном округе — 62,64 на 100 тыс. мужского населения. Смертность от данной патологии в России в 2023 г. составила 8,3 % [2].

Одним из основных методов лечения РПЖ является лучевая терапия, она может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения. Несмотря на внедрение в клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования и улучшение способов планирования облучения, у доли пациентов, получавших лучевую терапию, со временем развивается местный рецидив [3]. Повышение суммарной дозы облучения выше 80 Гр ассоциировано с увеличением количества постлучевых осложнений, что подчеркивает необходимость поиска стратегий для модификации проводимого лечения. Локальная гипертермия и лучевая терапия представляют собой привлекательную комбинацию для улучшения локального контроля над опухолью без увеличения риска токсичности для окружающих здоровых тканей [4].

Биологические основы локальной гипертермии

Под локальной гипертермией в радиационной онкологии понимают кратковременный (в пределах 1 ч) локальный нагрев отдельных участков тела до температуры 40–42 °С. При ее сочетании с лучевой терапией используют термин «терморadioтерапия». В зависимости от способа нагрева различают эндогенную гипертермию, которая возникает как ответ на введение пирогена в организм, а также экзогенную при подведении энергии извне. По способу доставки энергии при экзогенной гипертермии различают кондуктивную (опухольная масса нагревается в результате теплопередачи кровотоком от нагретых сред) и радиационную (нагрев образуется за счет поглощения энергии внешнего излучения ультразвуковых или электромагнитных волн) гипертермию [5]. Кондуктивная гипертермия имеет один принципиально важный недостаток — высокий градиент температуры. Данное обстоятельство обуславливает высокий риск повреждения нормальных тканей во время сеанса гипертермии. В зависимости от способа нагрева различают емкостную (нагрев осуществляется за счет частот 3–50 МГц), излучательную (более 40 МГц), индуктивную (ультравысокие и высокие частоты магнитными полями) радиочастотную гипертермию. Основным преимуществом последнего метода является меньший нагрев подкожно-жировой клетчатки по сравнению с кожей и мышцами. При этом избирательный нагрев внутренних органов при данном способе достаточно затруднителен ввиду

того, что магнитное радиочастотное поле имеет предел проникновения в глубину тканей через подкожно-жировую клетчатку около 1–2 см [6]. Преимущества емкостной радиочастотной гипертермии в основном связаны с простотой оборудования и проведения процедуры нагревания. Недостатком является перегрев подкожно-жировой клетчатки под электродами из-за перпендикулярно направленного вектора электрического поля на поверхность тела. При применении аппликаторов излучательного типа достигается наилучшее распределение температуры при радиочастотной гипертермии поверхностно расположенных опухолей, однако также закономерно повышается и риск повреждения здоровых тканей [7].

Термометрический контроль является обязательным компонентом при проведении сеансов гипертермии для получения информации о температуре в нагреваемом объеме тканей и оптимальной визуализации зоны нагрева в целях оптимизации радиочастотной энергии и правильного расположения излучателя. Различают инвазивную и неинвазивную термометрию. В настоящее время в основном используется инвазивная термометрия, которая позволяет определять температуру нагреваемого участка в реальном времени достаточно точно. Несмотря на это, активно разрабатываются системы программного обеспечения для мониторинга температуры посредством магнитно-резонансной томографии [8].

С точки зрения радиобиологии гипертермия действует как радиосенсибилизирующий агент путем различных механизмов. Повышение температуры (от 41 до 43 °C) до сверхфизиологического уровня вызывает расширение сосудов и, следовательно, увеличение поступления кислорода в ткани, тем самым уменьшая гипоксию и повышая радиочувствительность опухоли [9, 10]. Доказано, что гипертермия повышает эффективность лучевой терапии, подавляя процессы восстановления повреждений ДНК за счет ингибирования как эксцизионной репарации оснований [11], так и гомологичной рекомбинации [12]. Стоит отметить, что доминирующий механизм гипертермии зависит от уровня температуры. При температуре около 41 °C более важным механизмом, вероятно, является усиленное насыщение кислородом, в то время как при температуре около 43 °C более значимым может быть подавление восстановления ДНК [13]. Помимо этого было показано, что гипертермия вызывает выработку белков теплового шока и увеличивает инфильтрацию иммунных клеток, что приводит к активации как врожденных, так и адаптивных иммунных клеток [14]. Кроме того, под воздействием высоких температур происходит истощение запасов аденозинтрифосфата и энергопотенциала опухолевых клеток, возникает изменение S-фазы клеточного цикла, приводящее к блокированию митозов опухоли. Таким образом,

биологическая эффективность локальной гипертермии с ионизирующим излучением обусловлена их синергизмом [9, 15].

Цель исследования – анализ современных российских и зарубежных исследований использования локальной гипертермии в комплексном лечении РПЖ, а также анализ отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы

Поиск соответствующих источников проводили в базах данных PubMed, eLIBRARY (включали публикации с 2008 по 2023 г.) по ключевым словам «рак предстательной железы», «локальная гипертермия», «лучевая терапия».

Результаты

Одной из первых работ, продемонстрировавших положительный эффект от сочетания лучевой терапии и гипертермии, была публикация I. Kaver и соавт. Авторы изучали комбинированный эффект лучевой терапии и гипертермии на моделях мышей с удаленным тимусом, которым вводили ксенотрансплантат карциномы предстательной железы. Представлены доказательства того, что комбинированное лечение было наиболее эффективным в замедлении роста опухоли. При комбинированном использовании гипертермической и лучевой терапии среднее время удвоения объема опухоли составило 35,5 дня по сравнению с 18 и 25,5 днями при применении только гипертермической или только лучевой терапии соответственно [16].

Одной из первых опубликованных работ стало исследование российских коллег. У 147 пациентов без отдаленных метастазов были сопоставлены краткосрочные и долгосрочные результаты лечения РПЖ III и IV стадий. Часть пациентов ($n = 38$) подверглись только облучению, 109 пациентов получили лучевую терапию и локальную микроволновую гипертермию. Реакцию первичной опухоли оценивали при пальпации, ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии. Адьювантная локальная гипертермия повысила противоопухолевую эффективность лечения, увеличив частоту полного ответа с 69 % при лучевой терапии до 94 % при термолучевой терапии. При РПЖ III и IV стадий 5-летняя выживаемость также увеличилась с 48 до 65 % [17].

S. Deger и соавт. опубликовали результаты исследования, проведенного на базе университета имени Гумбольдта в Берлине, в котором приняли участие 57 пациентов с локализованным РПЖ в период с июля 1997 г. по декабрь 2000 г. Пациенты получали 3D-конформную лучевую терапию в комбинации с интерстициальной гипертермией с использованием кобальт-палладиевых термосемян. Последние равномерно размещались в предстательной железе. Гипертермия создавалась с помощью магнитного поля и проводилась

за 6 сеансов 1 раз в неделю в течение 1 ч. Лучевая терапия в дозе 68,4 Гр проводилась одновременно в ежедневных дозах по 1,8 Гр. Внутрипростатические температуры составляли от 42 до 46 °С. Во время гипертермии серьезные побочные эффекты не зафиксированы. Медиана периода наблюдения составила 36 (3–72) мес. Средний уровень простатического специфического антигена снизился с 11,6 до 2,4 нг/мл через 3 мес после лечения, до 1,3 нг/мл через 12 мес и до 0,55 нг/мл через 2 года. Таким образом, авторы сделали вывод о перспективности данной комбинации в клинической практике [18].

Одно из значимых исследований, посвященных использованию локальной гипертермии в комплексном лечении РПЖ, проведено в Японии в период с 2013 по 2015 г. Локальная гипертермия в сочетании с лучевой терапией использовалась для улучшения клинических результатов у пациентов с РПЖ высокого или очень высокого риска (сумма баллов по шкале Глисона 8–10, уровень простатического специфического антигена ПСА >20 нг/мл, опухоли Т3b–Т4). Ретроспективно проанализированы данные 82 пациентов, получавших лучевую терапию в сочетании с локальной гипертермией, и 64 пациентов, получавших только лучевую терапию. Локальная гипертермия применялась после сеансов лучевой терапии 1 или 2 раза в неделю с использованием системы Thermotron RF-8 (Осака, Япония). Доказано, что при 3-летнем анализе выживаемости пациенты, пролеченные с помощью лучевой терапии с добавлением локальной гипертермии, получили наибольшее преимущество, чем при использовании только лучевой терапии (78 % против 72 %; $p = 0,3$). В данном исследовании не выявлено различий в частоте возникновения лучевых реакций со стороны мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта II степени и выше у пациентов, получавших или не получавших локальную гипертермию [4, 19].

Имеется также ряд других работ, свидетельствующих об онкологической эффективности комбинации гипертермии с лучевой терапией [20–23].

В России имеется немногочисленный опыт применения локальной гипертермии в лечении РПЖ.

Так, коллеги из Челябинска во главе с А.В. Важниным провели достаточно объемное исследование ($n = 895$), в котором сравнивали онкологические результаты у больных РПЖ III–IV стадий в зависимости от применяемого метода лечения: гормональная терапия в монорежиме, комбинация гормональной и лучевой терапии, только лучевая терапия и сочетание гормонолучевой терапии и локальной гипертермии. Было показано, что пользу от применения терморадимодификации получают пациенты с РПЖ III стадии. В данном случае у пациентов, получавших комплекс-

ное лечение, 5-летняя выживаемость составила 66,1 %. В группе пациентов, которым была добавлена терморадимодификация, выживаемость достигла 76,7 %. У пациентов, получавших исключительно лучевую терапию или гормонотерапию, выживаемость составила 60,4 и 55,2 % соответственно. При диссеминированном процессе (РПЖ IV стадии) наибольшую эффективность показала гормонотерапия [24].

На базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2000 по 2008 г. проведен сравнительный анализ эффективности лечения больных РПЖ с использованием трансуретральной гипертермии, клинический материал исследования основан на данных 200 пациентов. В зависимости от характера проведенного лечения все больные были разделены на 2 группы: основную – пациенты, которым проведена дистанционная гамма-терапия с радиомодификацией трансуретральной микроволновой гипертермии на фоне гормонотерапии ($n = 92$); контрольную – пациенты, которые получили гормонолучевое лечение ($n = 108$). Средний возраст пациентов составил 66,8 года. В процессе лечения после сеансов гипертермии имели место такие побочные реакции, как дизурия и незначительные уретроррагии. Эти реакции являлись лимитирующими, носили временный характер и не требовали дополнительного лечения, купировались самостоятельно. Результаты исследования показали, что при комплексном подходе к лечению РПЖ, сочетающем в себе кроме дистанционной гамма-терапии и гормонотерапии применение локальной трансуретральной гипертермии, увеличивается 3-летняя онкоспецифическая выживаемость на 13 % и 5-летняя онкоспецифическая выживаемость на 47 % у больных с III стадией заболевания по сравнению с пациентами, которым проведено лечение, сочетающее дистанционную гамма-терапию и гормонотерапию [25, 26].

Обобщая вышеизложенное, стоит отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о применении терморадитерапии в комплексном лечении РПЖ с использованием таких методик облучения, как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и объемно-модулированная лучевая терапия (VMAT), которыми оснащены современные линейные ускорители. Данные методики позволяют оптимально адаптировать поля облучения к области опухоли и максимально защищать рядом расположенные органы за счет установленного в линейные ускорители мультилепесткового коллиматора высокой точности. Также не существует единого мнения о применении терморадимодификации с учетом объемов облучения РПЖ, режимов фракционирования, нет оценки влияния данной методики на частоту и характер лучевых реакций, осложнений и продолжительность жизни больных.

В настоящее время на базе кафедры онкологии Новосибирского государственного медицинского университета и в Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере проводится исследование ретроспективного и проспективного характера, которое поможет разработать и изучить эффективность дистанционной лучевой терапии на современных линейных ускорителях (Elekta “Versa HD”, Elekta “Infinity”) и терморрадиотерапии в комплексном лечении РПЖ в сравнении с контрольной группой без использования терморрадиотерапии.

Заключение

Сочетание локальной гипертермии и лучевой терапии представляется инновационной стратегией, позволяющей улучшить контроль над опухолью, повысить эффективность лечения. Однако на текущий момент отсутствуют данные о применении терморрадиотерапии с использованием новых методик облучения. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, что внесет безусловный вклад в повышение эффективности лечения РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):640–60.
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: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/12_3
4. Le Guevelou J., Chirila M.E., Achard V. et al. Combined hyperthermia and radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia* 2022;39(1):547–56. DOI: 10.1080/02656736.2022.2053212
5. Pang C.L.K. Hyperthermia in oncology. Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Taylor & Francis Group, 2016. 353 p.
6. Гельвич Э.А., Мазохин В.Н. Технические аспекты электромагнитной гипертермии в медицине. Медицина и биотехнология 1998;(1):37–47.
7. Курпешев О.К., ван дер Зее Я. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей: методики, термометрия, аппаратура. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2017;62(5):52–63. DOI: 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385
8. Kurpeshev O.K., van der Zee J. Locoregional hyperthermia of malignant tumors: methods, thermometry, machines. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost’ = Medical Radiology and Radiation Safety* 2017;62(5):52–63. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385
9. Ozhinsky E., Salgaonkar V.A., Diederich C.J. et al. MR thermometry-guided ultrasound hyperthermia of user-defined regions using the ExAblate prostate ablation array. *J Ther Ultrasound* 2018;6:7. DOI: 10.1186/s40349-018-0115-5
10. Winslow T.B., Eranki A., Ullas S. et al. A pilot study of the effects of mild systemic heating on human head and neck tumour xenografts: analysis of tumour perfusion, interstitial fluid pressure, hypoxia and efficacy of radiation therapy. *Int J Hyperthermia* 2015;31(6):693–701. DOI: 10.3109/02656736.2015.1037800
11. Sun X., Xing L., Ling C. et al. The effect of mild temperature hyperthermia on tumour hypoxia and blood perfusion: relevance for radiotherapy, vascular targeting and imaging. *Int J Hyperthermia* 2010;26(3):224–31. DOI: 10.3109/02656730903479855
12. Kampinga H.H., Dikomey E. Hyperthermic radiosensitization: mode of action and clinical relevance. *Int J Radiat Biol* 2001;77(4):399–408. DOI: 10.1080/09553000010024687
13. Krawczyk P., Eppink B., Essers J. et al. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(24):9851–6. DOI: 10.1073/pnas.1101053108
14. Kok H., Crezee J., Franken N. et al. Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):739–45. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.212
15. Lee S., Son B., Park G. et al. Immunogenic effect of hyperthermia on enhancing radiotherapeutic efficacy. *IJMS* 2018;19(9):2795. DOI: 10.3390/ijms19092795
16. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. 550 с. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Human and animal radiobiology. Moscow: Vysshaya shkola, 2004. 550 p. (In Russ.).
17. Kaver I., Koontz W., Wilson J. et al. The effect of radiation therapy and hyperthermia on a human prostatic carcinoma cell line grown in athymic nude mice. *J Urol* 1991;145(3):654–6.
18. Ткачев С.И., Бухарин Б.В., Шолохов В.Н., Климаков Б.Д. Сравнительная эффективность лучевого и термолучевого лечения рака предстательной железы. Урология и нефрология 1996;(1):25–8.
19. Tkachev S.I., Bukharkin B.V., Sholokhov V.N., Klimakov B.D. The comparative efficacy of radiation and thermoradiation treatments in prostatic cancer. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1996;(1):25–8. (In Russ.).
20. Deger S., Taymoorian K., Boehmer D. et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. *Eur Urol* 2004;45(5):574–9; discussion 580. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.11.012
21. Yahara K., Ohguri T., Yamaguchi S. et al. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia for high-risk and very high-risk prostate carcinoma: thermal parameters correlated with biochemical relapse-free survival. *Int J Hyperthermia* 2015;31(6):600–8.

20. Hurwitz M., Hansen J., Prokopios-Davos S. et al. Hyperthermia combined with radiation for the treatment of locally advanced prostate cancer: long-term results from Dana-Farber cancer institute study 94-153. *Cancer* 2011;117(3):510–6. DOI: 10.1002/cncr.25619
21. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097–105. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02829-8
22. Van Vulpen M., De Leeuw A., Raaymakers B. et al. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int* 2004;93(1):36–41. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2004.04551.x
23. Kalapurakal J., Pierce M., Chen A. et al. Efficacy of irradiation and external hyperthermia in locally advanced, hormone-refractory or radiation recurrent prostate cancer: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):654–64. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00625-4
24. Вазенин А.В., Карнаух П.А. Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы в III–IV стадиях. *Онкоурология* 2007;3(1):45–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2007-3-1-45-49
- Vazhenin A.V., Karnaukh P.A. Improving the efficiency of treatment for stages III–IV prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2007;3(1):45–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2007-3-1-45-49
25. Киприянов Е.А. Гипертермия как компонент комплексного лечения больных раком предстательной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 154 с.
- Kipriyanov E.A. Hyperemia as a component of integrative treatment of patients with prostate cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2009. 154 p. (In Russ.).
26. Овчинников В.А., Угляница К.Н., Волков В.Н. Современные методы лучевого лечения онкологических больных. *Журнал ГрГМУ* 2010;1(29).
- Ovchinnikov V.A., Uglyanina K.N., Volkov V.N. Modern approaches to radiotherapy in oncological patients. *Zhurnal GrGMU = Journal of the Grodno State Medical University* 2010;1(29). (In Russ.).

Вклад авторов

Е.В. Ефанова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Ж.А. Старцева: разработка концепции и дизайна статьи, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания;

С.А. Фурсов, А.Л. Чернышова: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания;

О.А. Ткачук, А.А. Черняков: сбор и обработка материала, анализ научной работы.

Authors' contributions

E.V. Efanova: article concept and design, material accumulation and processing, article writing;

Zh.A. Startseva: article concept and design, critical revision of the article with introduction of valuable intellectual content;

S.A. Fursov, A.L. Chernyshova: critical revision of the article with introduction of valuable intellectual content;

O.A. Tkachuk, A.A. Chernyakov: material accumulation and processing, analysis of scientific research.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Ефанова / E.V. Efanova: <https://orcid.org/0009-0008-2280-1198>

Ж.А. Старцева / Zh.A. Startseva: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>

С.А. Фурсов / S.A. Fursov: <https://orcid.org/0009-0004-1637-256X>

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

О.А. Ткачук / O.A. Tkachuk: <https://orcid.org/0000-0002-6006-7093>

А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>

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: 24.02.2025. Принята к публикации: 22.06.2025. Опубликована онлайн: 22.07.2025.

Article submitted: 24.02.2025. Accepted for publication: 22.06.2025. Published online: 22.07.2025.

Терапия белково-пептидным комплексом эмбриональных стволовых клеток как метод уменьшения нефротоксического действия химиопрепарата цисплатин

В.И. Кирпатовский¹, А.В. Сивков¹, М.Р. Назиров¹, Г.Д. Ефремов¹, М.А. Соколов², Ж.В. Комарова¹,
Е.В. Фролова³, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн⁴⁻⁶

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

²АО «Фарм-Синтез»; Россия, 121357 Москва, ул. Верейская, 29, стр. 134;

³ФГБУН «Всероссийский институт научной и технической информации РАН»; Россия, 125190 Москва, ул. Усиевича, 20;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

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

Контакты: Владимир Игоревич Кирпатовский vladkirp@yandex.ru

Введение. Одним из серьезных осложнений химиотерапии препаратом цисплатин является его нефротоксическое действие. Для профилактики ухудшения функции почек применяют разные варианты гидратационной терапии и тиолсодержащие фармакологические препараты. Однако при необходимости назначения высоких доз цисплатина эффективность лечения ограничена, а применение фармакологических средств часто сопровождается нежелательными побочными эффектами, что заставляет искать альтернативные пути терапии.

Цель исследования – изучить эффективность профилактики нефротоксического действия цисплатина с использованием белково-пептидного комплекса, выделенного из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК).

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 белых беспородных крысах-самцах в 4 сериях. В 1-й серии крысам однократно внутрибрюшинно вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг. Во 2-й серии начиная со следующего дня дополнительно проводили 10-дневный курс терапии ЭБПК с ежедневным внутримышечным введением в дозе 0,1 мл на крысу. В 3-й серии использовали более высокотоксичную дозу цисплатина – 7 мг/кг, а в 4-й серии также дополнительно проводили терапию ЭБПК по такой же схеме, что и во 2-й серии. Выраженность токсического эффекта терапии цисплатином оценивали путем определения на 3, 7 и 14-е сутки биохимических показателей крови и мочи, характеризующих функциональное состояние почек, и гистологическим исследованием удаленных почек.

Результаты. При введении цисплатина в дозе 5 мг/кг все животные выжили. У крыс контрольной серии отмечено значительное увеличение концентрации креатинина и мочевины в крови с максимальными значениями на 3-и сутки с превышением нормальных значений на 146 и 214 % соответственно. Скорость клубочковой фильтрации снижалась на 75 %, а реабсорбция натрия и кальция – на 72 и 74 % соответственно. При терапии ЭБПК максимальное увеличение концентрации креатинина и мочевины составило 100 и 122 % соответственно, скорость клубочковой фильтрации снизилась всего на 48 %, а реабсорбция натрия и кальция – на 60 и 59 % соответственно. В опытах с высокотоксичной дозой цисплатина в контрольной серии умерло 80 % крыс, а при терапии ЭБПК летальность составила 50 %. Максимальное повышение концентрации креатинина и мочевины в контрольной серии составило 1177 и 1500 %, тогда как при терапии ЭБПК – 707 и 1150 % соответственно. Снижение скорости клубочковой фильтрации в контрольной серии составило 85 %, тогда как при терапии ЭБПК – 65 %. Реабсорбция натрия и кальция в контрольных опытах снизилась на 81 % для обоих катионов, а в опытной серии – на 57 и 58 % соответственно. При гистологическом исследовании в контрольных опытах выявили выраженный гломерулосклероз с некротическими и дистрофическими изменениями почечных канальцев, а в опытах с дозой цисплатина 7 мг/кг – массивные интерстициальные кровоизлияния. При терапии ЭБПК гистологические изменения были значительно менее выражены.

Заключение. Терапия ЭБПК существенно снижает нефротоксическое действие цисплатина, способствуя меньшей выраженности нарушения функциональных показателей почек и летальности при использовании высокотоксичной дозы препарата.

Ключевые слова: химиотерапия, цисплатин, нефротоксичность, клеточная терапия, стволовые клетки

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Назиров М.Р. и др. Терапия белково-пептидным комплексом эмбриональных стволовых клеток как метод уменьшения нефротоксического действия химиопрепарата цисплатин. Онкоурология 2025;21(2):198–210.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-198-210>

Therapy with a protein-peptide complex from embryonic stem cells as a method of reducing nephrotoxic effect of chemotherapy drug cisplatin

V.I. Kirpatovskiy¹, A.V. Sivkov¹, M.R. Nazirov¹, G.D. Efremov¹, M.A. Sokolov², Zh.V. Komarova¹, E.V. Frolova³, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin⁴⁻⁶

¹N.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;

²Pharm-Synthesis Company; Build. 134, 29 Vereyskaya St., Moscow 121357, Russia;

³All-Russian Institute of Scientific and Technical Information, Russian Academy of Sciences; 20 Usievicha St., Moscow 125190, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁵P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁶Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Vladimir Igorevich Kirpatovskiy vladkirp@yandex.ru

Background. One of the serious complications of chemotherapy with cisplatin is its nephrotoxic effect. Different variants of hydration therapy and thiol-containing drugs are used to prevent deterioration of renal function. However, if high doses of cisplatin are necessary, the effectiveness of therapy is limited, and the use of pharmacological agents is often accompanied by undesirable side effects, which forces the search for alternative ways of therapy.

Aim. To study the effectiveness of prevention of nephrotoxic effect of cisplatin using a protein-peptide complex isolated from the pig embryonic brain (EPPC).

Materials and methods. The study was conducted on 40 white mongrel male rats in 4 series. In the 1st series, rats were administered one intraperitoneal injection of cisplatin at a dose of 5 mg/kg. In the 2nd series, starting from the next day, an additional 10-day course of EPPC therapy was performed with daily intramuscular administration at a dose of 0.1 mL per rat. In the 3rd series, higher toxicity dose of cisplatin – 7 mg/kg – was used, and in the 4th series, EPPC therapy was used according to the same scheme as in the 2nd series. Severity of the toxic effect of cisplatin therapy was assessed by measuring biochemical parameters of blood and urine characterizing functional state of the kidneys on days 3, 7 and 14, and histological examination of the removed kidneys.

Results. When cisplatin was administered at 5 mg/kg dose, all animals survived. In rats of the control series, concentration of creatinine and urea in the blood increased significantly with peak values on day 3, exceeding normal values by 146 % and 214 %, respectively. Glomerular filtration rate decreased by 75 %, and sodium and calcium reabsorption decreased by 72 % and 74 %, respectively. With EPPC therapy, the maximum increase in creatinine and urea concentrations was 100 % and 122 %, respectively, glomerular filtration rate decreased by only 48 %, and sodium and calcium reabsorption decreased by 60 % and 59 %, respectively. In experiments with a highly toxic dose of cisplatin in the control series, 80 % of rats died, and with EPPC therapy, the mortality rate was 50 %. The maximum increase in creatinine and urea concentrations in the control series was 1177 % and 1500 %, respectively, whereas with EPPC therapy it was 707 % and 1150 %, respectively. The decrease in glomerular filtration rate in the control series was 85 %, while with EPPC therapy it was 65 %. Sodium and calcium reabsorption in the control experiments decreased by 81 % for both cations, and in the experimental series by 57 % and 58 %, respectively. Histological examination in control experiments revealed marked glomerulosclerosis with necrotic and dystrophic changes in the renal tubules, and in experiments with 7 mg/kg dose of cisplatin massive interstitial hemorrhages were observed. Histological changes were significantly less pronounced during EPPC therapy.

Conclusion. EPPC therapy significantly reduces the nephrotoxic effect of cisplatin, contributing to lower severity of impaired renal function and mortality when using the drug at high doses.

Keywords: chemotherapy, cisplatin, nephrotoxicity, cell therapy, stem cells

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Nazirov M.R. et al. Therapy with a protein-peptide complex of embryonic stem cells as a method of reducing the nephrotoxic effect of the chemotherapy drug cisplatin. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):198–210. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-198-210>

Введение

Химиотерапия — один из основных методов лечения местно-распространенных и метастатических форм рака различной локализации. Цисплатин (цис-диамминдихлорплатина(II)) — широко используемое химиотерапевтическое средство, назначаемое для лечения злокачественных заболеваний области головы и шеи, пищевода, мочевого пузыря, яичек, яичников, матки, молочной железы, желудка и некоторых форм рака легкого [1–3].

Цисплатин относится к группе препаратов цитостатического действия, препятствуя делению клеток с высокой пролиферативной активностью. Однако цитостатический эффект может оказывать влияние не только на опухолевые клетки, но и на здоровые клетки разных органов, также обладающие высокой степенью пролиферации. В частности, к ним относятся эпителий желудочно-кишечного тракта, клетки костного мозга, а также эпителий проксимальных извитых канальцев почки. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН), вызванной повреждением почечных канальцев, при терапии цисплатином, является наиболее частым побочным эффектом, регистрируемым у 30–40 % пациентов [2–4]. При этом выраженность нарушения функции почек зависит от дозы препарата и кратности введения. При однократной инфузии цисплатина в дозе 50–75 мг/м² признаки нефротоксичности выявляют у 25–33 % больных, а при увеличении дозы препарата до 100 мг/м² и выше развитие ОПН отмечают у большинства пациентов, причем часто повреждение становится необратимым [5].

Развитие почечной дисфункции существенно ограничивает возможности противоопухолевой терапии. Механизм развития нефротоксичности цисплатина связан с накоплением препарата в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев за счет его фильтрации в почечных клубочках, последующей активной реабсорбцией эпителиоцитами из первичной мочи с участием ряда транспортеров: OAT2, Ctr1 и MATE1 [6]. В результате внутриклеточная концентрация цисплатина может превышать его концентрацию в крови до 5 раз, что и определяет его токсический эффект [7].

В крови цисплатин формирует конъюгаты с глутатионом при участии глутатион-S-трансферазы, которые при проникновении в эпителий проксимальных почечных канальцев трансформируются в цистеинил-глицин-конъюгаты в реакциях, катализируемых гамма-глутамил-транспептидазой, а в последующих реакциях метаболизируются в высокотоксичные тиоловые соединения с участием аминопептидазы и цистеин-S-конъюгат-β-лиазы [8, 9].

Для профилактики развития нефротоксичности при терапии цисплатином используют ряд средств. Для уменьшения концентрации препарата в первичной моче и его активного транспорта в эпителий канальцев

применяют метод кратковременной и низкообъемной гидратации, а у пациентов, которым необходимо назначение высоких доз цисплатина, или больных с выраженной гипертонией используют индуцирование форсированного диуреза введением маннитола или фуросемида [10, 11]. С учетом того что токсический эффект цисплатина сопровождается гипомагниемией наряду с гидратационной терапией дополнительно назначают препараты магния [5].

Уменьшению нефротоксического действия цисплатина способствует также терапия тиолгенерирующими соединениями (тиосульфат натрия, восстановленный глутатион, диэтилдитиокарбонат), ингибирующими активность ферментов, участвующих в метаболизме препарата. Однако эти соединения могут уменьшать эффективность противоопухолевой терапии [12, 13], а их применение сопровождается серьезными побочными эффектами [14].

Среди других лекарственных средств определенное нефропротективное действие оказывают циметидин [15], карведилол [16], силастатин [17], розиглитазон [18]. Однако и эти препараты не лишены серьезных побочных реакций, а защитный эффект оказывают лишь в отношении определенных видов рака.

Также ведутся исследования нефропротективного действия ряда растительных препаратов различных групп — флавоноидов (икарлин, эпикатехин-галлат, бревискапин, кверцетин, силимарин и др.), сапонинов (сайкосапонин D, гинзенозид, пероксид эргостерола и др.), алкалоидов (лигустрозин, бетаин, тетраметилпипразин, берберин), полисахаридов (лентинан, *Lycium europaeum* Linn), фенолпропаноидов (шизандрин, нордигидрогуайаретиновая кислота) и более 10 препаратов других фармакологических групп [19]. Однако эти исследования остаются на стадии эксперимента, а клиническая значимость препаратов не определена.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых терапевтических подходов к профилактике нефротоксического действия химиопрепаратов. В литературе имеются сообщения о возможности профилактики и лечения острой и хронической почечной недостаточности, в том числе токсической этиологии, с использованием стволовых клеток различного происхождения или продуктов их секреции [20–23]. В настоящее время терапия секреторами стволовых клеток как клеточная терапия без клеток (cell-free cell therapy) (устоявшийся термин у специалистов в области репаративной медицины) представляется наиболее перспективным вариантом, позволяющим избежать этических и юридических ограничений использования стволовых клеток (в том числе эмбриональных) при такой же эффективности, как и у клеточной терапии [22, 24]. Имеются единичные публикации об уменьшении нефротоксического действия цисплатина при терапии стволовыми клетками пульпы зуба человека, а также

продуктами секреции этих клеток в составе среды их культивирования [25].

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях нами было показано, что терапия белково-пептидным комплексом, выделенным из нейрональных стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов свиньи (ЭБПК), оказывает выраженное нефропротективное действие как при остром постишемическом повреждении почки, так и при хронической почечной недостаточности, способствуя более быстрому восстановлению функциональных показателей и препятствуя прогрессированию хронической болезни почек [26, 27]. Мы предположили, что такая терапия может быть эффективна также в отношении уменьшения нефротоксического действия химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, в частности цисплатина. Данное исследование посвящено изучению этого предположения.

Цель исследования — изучить эффективность профилактики нефротоксического действия цисплатина с использованием ЭБПК.

Материалы и методы

Исследование проведено на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 300–340 г. Всех крыс содержали в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к еде и питьевой воде. Манипуляции с животными выполняли в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных и Европейской конвенцией о гуманном обращении с животными, используемыми для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123).

Эксперименты были проведены в 4 сериях, по 10 животных в каждой. В 1-й серии крысам однократно внутрибрюшинно вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг. Во 2-й серии начиная со следующего дня дополнительно проводили 10-дневный курс терапии ЭБПК с ежедневным внутримышечным введением в дозе 0,1 мл на крысу (0,1 мг активного компонента). В 3-й серии использовали более высокую дозу цисплатина — 7 мг/кг, а в 4-й серии также дополнительно проводили терапию ЭБПК по такой же схеме, что и во 2-й серии.

Дозы цисплатина были выбраны с учетом пересчета терапевтических средних и максимальных доз, применяемых в клинической практике, в зависимости от площади поверхности тела мелких лабораторных животных и соответствовали дозам, использованным в других экспериментальных исследованиях по уменьшению нефротоксического действия цисплатина, в которых они варьировали от 5 до 7,5 мг/кг [28–32].

Животных всех экспериментальных групп обследовали через 3, 7 и 14 дней после введения цисплатина. В эти сроки крыс высаживали в обменные клетки для сбора суточной мочи и определения диуреза. Под легким

эфирным наркозом брали образцы крови из хвостовой вены. На анализаторе Beckman Coulter AU680 с помощью набора реактивов той же фирмы в образцах крови и мочи определяли биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние почек. Такими показателями служили концентрации креатинина, мочевины, натрия и кальция. Из полученных показателей рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) путем умножения минутного диуреза на концентрацию креатинина в моче с последующим делением полученного значения на концентрацию креатинина в крови. Реабсорбцию натрия и кальция в почечных канальцах в абсолютных величинах вычисляли путем умножения СКФ на концентрацию катиона в крови (профильтрованное количество катиона) с последующим вычитанием из полученного значения произведения минутного диуреза на концентрацию катиона в моче (выведенное с мочой количество катиона).

Через 14 сут в условиях общего обезболивания удаляли почки для последующего гистологического исследования, которое проводили по стандартной методике с окраской приготовленных срезов гематоксилином и эозином. Гистологические препараты подвергали сканированию и последующему морфометрическому анализу с использованием компьютерной программы Histoscan (Россия). Эвтаназию животных осуществляли ингаляцией CO₂.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ Excel 2013 и Statistica 10 с определением средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$), а также достоверности различий между средними значениями в разных сериях по критерию Стьюдента. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий χ^2 с расчетом силы взаимосвязи между фактором риска и исходом по нормированному значению коэффициента сопряженности Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех опытных сериях после введения цисплатина выявили значительное ухудшение всех показателей, характеризующих функциональное состояние почек. При этом отмечен дозозависимый эффект нефротоксического действия препарата (табл. 1, 2).

У всех подопытных крыс, получавших разные дозы цисплатина без терапии ЭБПК, отмечена выраженная полиурия, стабильно сохранявшаяся весь срок наблюдения. У крыс 1-й серии максимальное повышение уровня креатинина на 146 % и мочевины крови на 214 % отмечали на 3-и сутки после введения цисплатина с постепенным снижением этих показателей через 7 и 14 дней при сохранении на повышенном уровне к концу периода. При комбинации цисплатина

Таблица 1. Динамика биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние почек, при введении цисплатина в дозе 5 мг/кг без и при терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней

Table 1. Dynamics of biochemical parameters characterizing functional state of the kidneys after administration of 5 mg/kg of cisplatin without and with therapy with protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain

Показатель Parameter	Норма Normal	3-и сутки 3 rd days		7-е сутки 7 th days		14-е сутки 14 th days	
		1-я серия (n = 10) 1 st series (n = 10)	2-я серия (n = 10) 2 nd series (n = 10)	1-я серия (n = 10) 1 st series (n = 10)	2-я серия (n = 10) 2 nd series (n = 10)	1-я серия (n = 10) 1 st series (n = 10)	2-я серия (n = 10) 2 nd series (n = 10)
Диурез, мл/сут Diuresis, mL/day	9,5 ± 0,3	14,5 ± 2,4	13,8 ± 2,2	23,6 ± 1,8	16,3 ± 1,4*	21,0 ± 1,9	14,1 ± 1,8*
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, μmol/L	41 ± 2	101 ± 7	82 ± 5*	93 ± 4	63 ± 3*	73 ± 3	52 ± 3*
Мочевина крови, ммоль/л Blood urea, mmol/L	5,8 ± 0,5	18,2 ± 1,9	12,9 ± 1,3*	15,0 ± 1,8	8,1 ± 1,1*	9,1 ± 1,2	7,6 ± 0,7*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, mL/min	1,21 ± 0,10	0,31 ± 0,11	0,63 ± 0,13*	0,28 ± 0,09	0,74 ± 0,13*	0,69 ± 0,11	0,71 ± 0,12
Реабсорбция натрия, мэкв/мин Sodium reabsorption, mEq/min	125 ± 13	35 ± 3	51 ± 3**	32 ± 3	75 ± 4**	79 ± 5	74 ± 3
Реабсорбция кальция, мэкв/мин Calcium reabsorption, mEq/min	2,7 ± 0,3	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	0,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2**	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2

*Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,05$.

**Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,01$.

*The differences are significant compared to the control at $p < 0.05$.

**The differences are significant compared to the control at $p < 0.01$.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние почек, при введении цисплатина в дозе 7 мг/кг без и при терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней

Table 2. Dynamics of biochemical parameters characterizing functional state of the kidneys after administration of 7 mg/kg of cisplatin without and with therapy with protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain

Показатель Parameter	Норма Normal	3-и сутки 3 rd days		7-е сутки 7 th days		14-е сутки 14 th days	
		3-я серия (n = 10) 3 rd series (n = 10)	4-я серия (n = 10) 4 th series (n = 10)	3-я серия (n = 10) 3 rd series (n = 10)	4-я серия (n = 10) 4 th series (n = 10)	3-я серия (n = 10) 3 rd series (n = 10)	4-я серия (n = 10) 4 th series (n = 10)
Диурез, мл/сут Diuresis, mL/day	8,9 ± 0,3	18,8 ± 2,8	16,2 ± 1,1	24,8 ± 1,6	16,7 ± 1,5*	17–21	16,3 ± 0,9
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, μmol/L	44 ± 1,6	198 ± 14	122 ± 12*	562 ± 54	355 ± 38*	103–110	102 ± 4
Мочевина крови, ммоль/л Blood urea, mmol/L	6,0 ± 0,5	41 ± 3	38 ± 2	96 ± 6	75 ± 4*	16–22	18 ± 2
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, mL/min	1,24 ± 0,11	0,19 ± 0,06	0,43 ± 0,08*	0,14 ± 0,03	0,37 ± 0,07*	0,39–0,52	0,94 ± 0,13*
Реабсорбция натрия, мэкв/мин Sodium reabsorption, mEq/min	121 ± 12	24 ± 2	52 ± 3**	18 ± 1	29 ± 2**	44–48	76 ± 3**
Реабсорбция кальция, мэкв/мин Calcium reabsorption, mEq/min	2,6 ± 0,3	0,5 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1*	0,7–0,9	1,5 ± 0,2*

*Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,05$.

**Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,01$.

Примечание. Изменение числа наблюдений в серии с введением цисплатина в дозе 7 мг/кг связано с гибелью части животных. Усреднение значений при сроке наблюдения 14 сут в 3-й серии не проводили в связи с незначительным числом выживших животных.

*The differences are significant compared to the control at $p < 0.05$.

**The differences are significant compared to the control at $p < 0.01$.

Note. The change in the number of observations in the series with the introduction of cisplatin 7 mg/kg is associated with the death of some animals. Averaging of values for a follow-up period of 14 days in the 3rd series was not carried out due to the small number of surviving animals.

5 мг/кг с терапией ЭБПК во 2-й серии повышение креатинина и мочевины к 3-м суткам было достоверно ниже – 100 и 122 % соответственно. Эта тенденция прослежена на всех сроках наблюдения. При этом у 70 % крыс 2-й серии к концу наблюдения уровни креатинина и мочевины достигли значений, близких к норме: концентрация креатинина – 50–54 мкмоль/л; мочевины – 6,8–7,5 ммоль/л (см. табл. 1, рис. 1).

У крыс 3-й серии, получивших более высокую дозу цисплатина, степень изменений функциональных показателей оказалась существенно выше, чем у крыс 1-й серии. При этом отмечено прогрессирование развития ОПН в период с 3-х по 7-е сутки. Так, к 3-м суткам повышение уровня креатинина и мочевины крови достигло 350 и 583 %, а к 7-м суткам – 1177 и 1500 % (!) соответственно. В 4-й серии, в которой применили ЭБПК, также наблюдали значительное повышение уровня креатинина и мочевины крови, однако статистически значимо меньшее: к 3-м суткам – на 177 и 533 %, а к 7-м – на 707 и 1150 % соответственно (см. табл. 2, рис. 2).

Выраженный токсический эффект привел к гибели части животных. Если в серии с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг все животные выжили, то в серии с дозой препарата 7 мг/кг большинство крыс погибли в сроки от 3 до 10 дней: общая летальность в 3-й серии составила 80 %. При этом летальность крыс, получивших терапию ЭБПК (4-я серия), составила 50 %. Несмотря на то что через 14 дней отмечена тенденция к улучшению средних показателей креатинина и мочевины крови, погибли животные с наиболее выраженной почечной дисфункцией, а выжили наиболее резистентные особи.

Важным индикатором выраженности дисфункции почек является СКФ, характеризующая состояние почечных клубочков и реабсорбции электролитов, в частности натрия, отражающей функцию канальцевого аппарата почки.

Результаты исследования показали, что нефропротективная терапия ЭБПК в сериях с цисплатином 5 мг/кг существенно уменьшает степень снижения СКФ

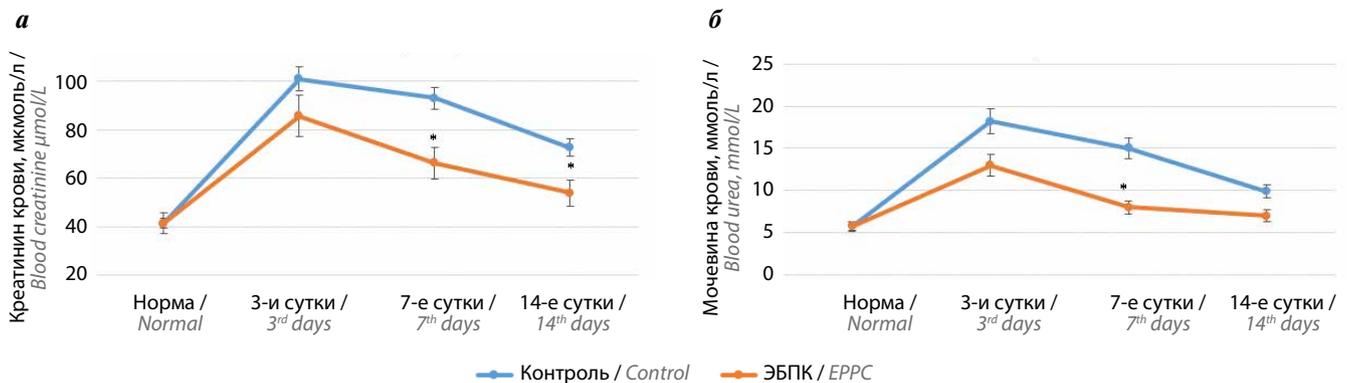


Рис. 1. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на динамику показателей креатинина (а) и мочевины (б) крови у крыс после введения цисплатина в дозе 5 мг/кг. * $p < 0,05$

Fig. 1. Effect of protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain (EPPC) therapy on dynamics of creatinine (a) and urea (b) levels in blood in rats after administration of cisplatin at a dose of 5 mg/kg. * $p < 0.05$

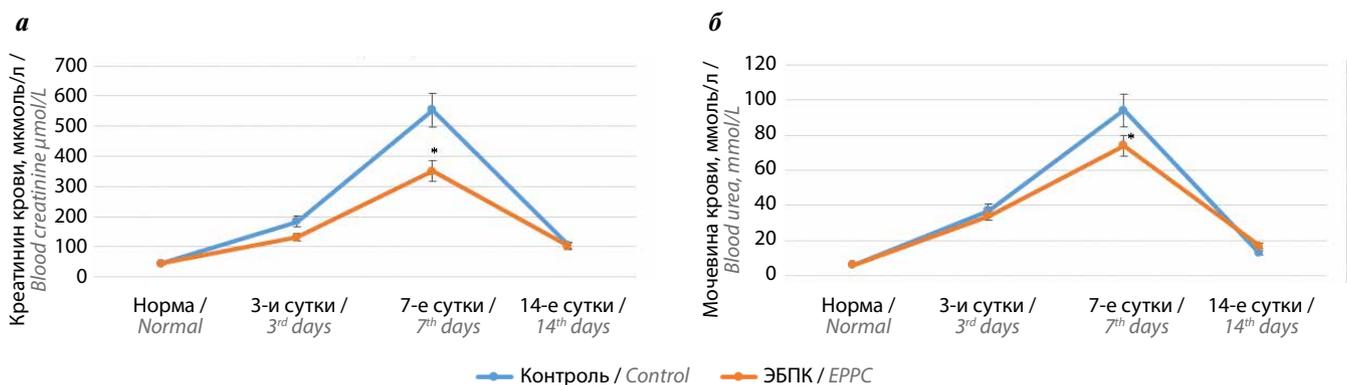


Рис. 2. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на динамику показателей креатинина (а) и мочевины (б) крови у крыс после введения цисплатина в дозе 7 мг/кг. * $p < 0,05$

Fig. 2. Effect of protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain (EPPC) therapy on dynamics of creatinine (a) and urea (b) levels in blood in rats after administration of cisplatin at a dose of 7 mg/kg. * $p < 0.05$

на 3-и и 7-е сутки. В опытах с введением цисплатина в дозе 7 мг/кг, как и ожидалось, наблюдали более выраженное снижение СКФ в ранние сроки. Отмечены прогрессивное ухудшение этого показателя в период с 3-х по 7-е сутки и лишь некоторое его возрастание к 14-м суткам, что свидетельствовало не только о более выраженном повреждении, но и о снижении резервных возможностей регенерации поврежденных почечных структур. На фоне терапии ЭБПК отмечены достоверно меньшее снижение СКФ и значительное улучшение фильтрационной функции клубочков к 14-м суткам, достигшее субнормальных значений (см. табл. 1, 2, рис. 3).

После введения цисплатина также отмечали дозозависимое ухудшение показателей функции реабсорбции почечных канальцев.

Способность почечных канальцев реабсорбировать натрий в опытах с введением цисплатина в дозе

5 мг/кг значительно снижалась, но в дальнейшем имела тенденцию к восстановлению. При этом терапия ЭБПК способствует лучшей сохранности функции канальцев, поддерживая более активную реабсорбцию натрия как на 3-и, так и на 7-е сутки. На 7-е сутки протективный эффект оказался даже более выраженным, превышая более чем в 2 раза значения контрольной серии. На 14-е сутки группы статистически значимо не различались (см. табл. 1, рис. 4, а).

В опытах с введением цисплатина в дозе 7 мг/кг ухудшение реабсорбции натрия в контрольной серии было значительно более выражено, тогда как терапия ЭБПК оказывала достоверный протективный эффект на всех сроках наблюдения (см. табл. 2, рис. 4, б). При этом важным моментом является то, что, несмотря на более выраженное ухудшение показателя в опытах с высокой дозой цисплатина, его улучшение на фоне терапии ЭБПК к 14-м суткам достигло практически

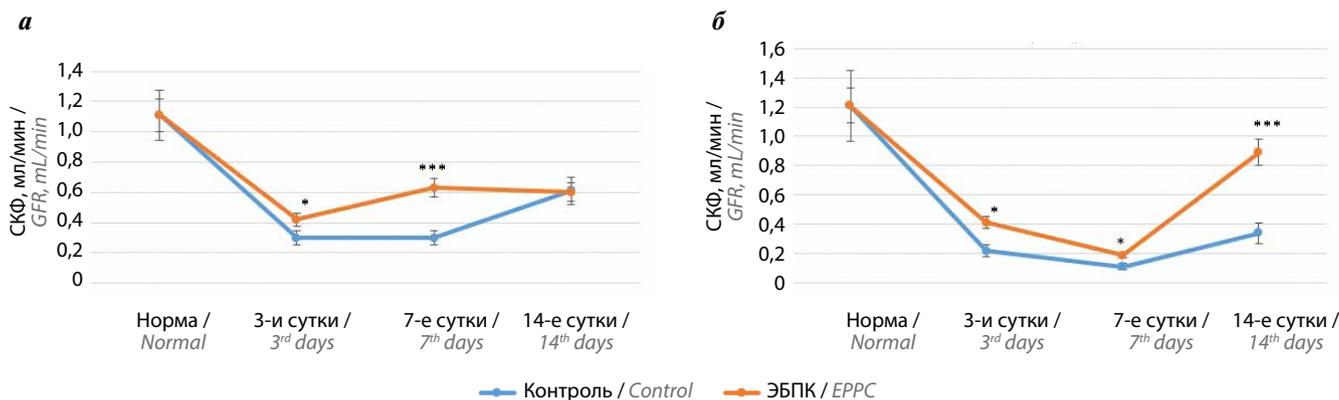


Рис. 3. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у крыс: а – доза цисплатина 5 мг/кг; б – доза цисплатина 7 мг/кг. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$
Fig. 3. Effect of protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain (EPPC) therapy on glomerular filtration rate (GFR) in rats: a – cisplatin dose 5 mg/kg; б – cisplatin dose 7 mg/kg. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

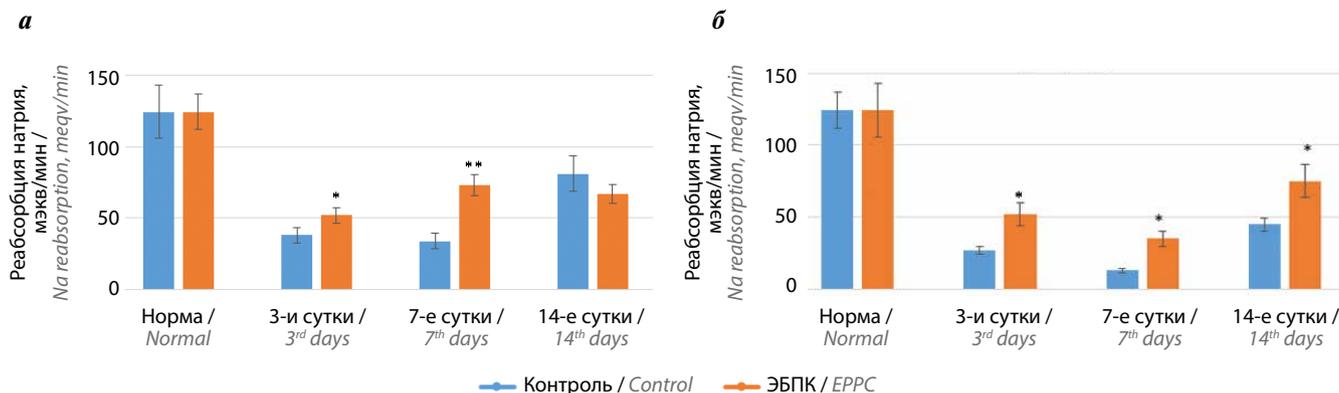


Рис. 4. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на канальцевую реабсорбцию натрия в абсолютных значениях: а – доза цисплатина 5 мг/кг; б – доза цисплатина 7 мг/кг. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$
Fig. 4. Effect of protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain (EPPC) therapy on tubular sodium reabsorption in absolute values: а – cisplatin dose 5 mg/kg; б – cisplatin dose 7 mg/kg. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

такого же уровня, что и в опытах с более низкой дозой химиопрепарата.

В отношении реабсорбции кальция выявлена аналогичная картина. В опытах с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг терапия ЭБПК оказывала эффект на 3-и и 7-е сутки, а при дозе цисплатина 7 мг/кг — на всех сроках наблюдения. При этом степень восстановления способности реабсорбировать кальций на фоне ЭБПК оказалась практически одинаковой в опытах с разными дозами цисплатина (см. табл. 1, 2).

Таким образом, введение цисплатина способствовало развитию выраженной ОПН, приведшей при использовании высокой дозы препарата (7 мг/кг) к необратимому повреждению почек у большинства животных. При этом во всех сериях, где использовали терапию препаратом ЭБПК, отмечена положительная динамика относительно показателей, характеризующих проявление нефротоксичности, ассоциированной с цисплатином. На фоне ЭБПК выживаемость крыс в серии с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг составила, как и в группе без лечения, 100 %, тогда как при введении дозы цисплатина 7 мг/кг выживаемость составила 50 % против 20 % в группе без ЭБПК. Несмотря на то что данные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,16$), согласно нормированному коэффициенту сопряженности Пирсона (0,424) между терапевтическим воздействием и исходом имеется относительно сильная связь. Отсутствие статистических различий, видимо, обусловлено относительно ограниченным числом наблюдений.

При гистологическом исследовании почек, удаленных через 2 нед после введения цисплатина, выявили значительные изменения как в почечных клубочках, так и в канальцах. В серии с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг значительная часть клубочков выглядели сморщенными, с признаками гломерулосклероза, петли клубочков — спавшимися, полость капсулы Боумена была расширена. Почечные канальцы находились в состоянии

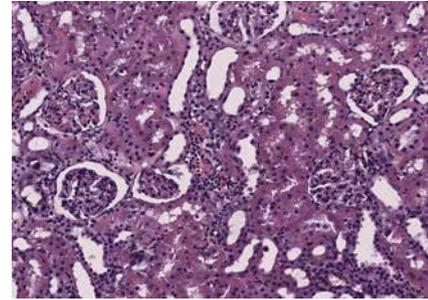


Рис. 6. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 5 мг/кг с терапией белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 6. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 5 mg/kg cisplatin with protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain therapy (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

дистрофии разной степени выраженности. Просвет многих канальцев был заполнен слущенным эпителием и эозинофильным содержимым в виде белковых цилиндров (рис. 5, а). Наблюдала обширные участки диффузной воспалительной инфильтрации с формированием очагов некроза (рис. 5, б), а на отдельных участках на фоне воспалительной инфильтрации — некротизированные канальцы и сформировавшиеся очаги склероза (рис. 5, в).

В опытах с терапией ЭБПК большинство клубочков выглядели относительно нормальными, а воспалительная инфильтрация — слабо выраженной. Хотя во многих канальцах эпителий был в состоянии вакуольной дистрофии, тем не менее не обнаружили некротизированных канальцев и очагов склероза интерстиция (рис. 6).

В сериях с использованием более высокой дозы цисплатина (7 мг/кг) гистологические изменения были значительно более выражены. Воспалительный инфильтрат захватывал практически весь интерстиций, присутствовали многочисленные участки с некроти-

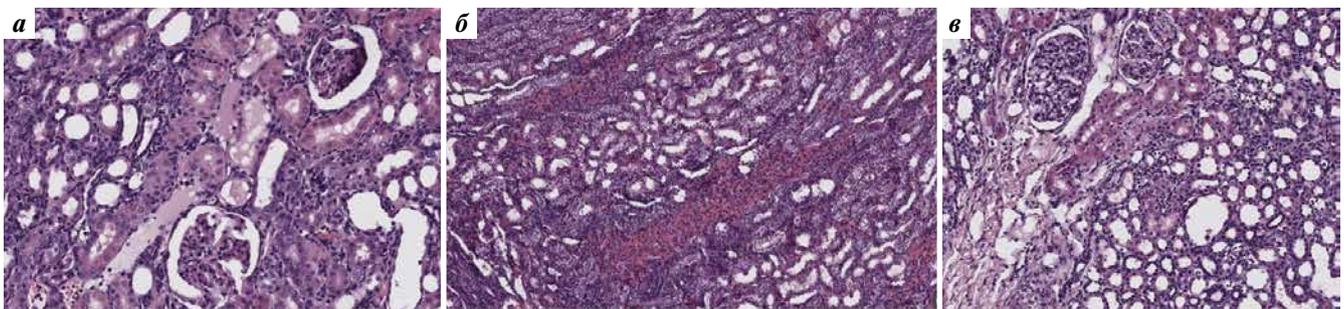


Рис. 5. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 5 мг/кг (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$): а — просвет канальцев заполнен слущенным эпителием и эозинофильным содержимым в виде белковых цилиндров; б — обширные участки диффузной воспалительной инфильтрации с формированием очагов некроза; в — некротизированные канальцы и сформировавшиеся очаги склероза

Fig. 5. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 5 mg/kg cisplatin (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$): а — tubule lumen is filled with shed epithelium and eosinophilic contents in the form of protein cylinders; б — vast areas of diffuse inflammatory infiltration with necrotic lesions; в — necrotic tubules and sclerotic lesions

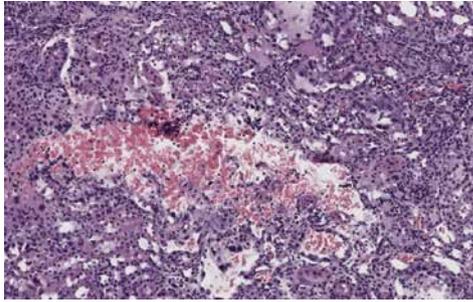


Рис. 7. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 7 мг/кг (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 7. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 7 mg/kg cisplatin (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

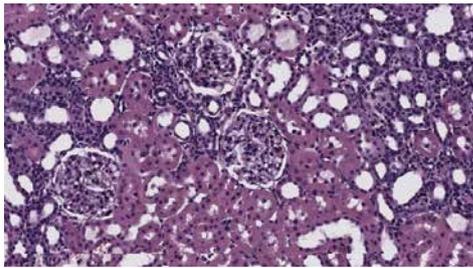


Рис. 8. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 7 мг/кг с терапией белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 8. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 7 mg/kg cisplatin with protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain therapy (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

зированными канальцами и очагами склероза, а на отдельных участках — очаги массивных кровоизлияний на фоне некроза почечных канальцев (рис. 7).

При этом в опытах с высокой дозой цисплатина и ЭБПК у выживших животных гистологические изменения мало отличались от таковых при дозе цисплатина 5 мг/кг. Клубочки выглядели малоизмененными, некротически нарушенных канальцев не выявили, воспалительный инфильтрат занимал незначительную часть интерстиция, очагов кровоизлияния практически не было (рис. 8).

Обсуждение

Проблема токсичности химиотерапии, в том числе с использованием цисплатина, остается актуальной. Основным методом профилактики нефротоксического действия этого химиопрепарата является гидратационная терапия в различных модификациях в зависимости от дозы: кратковременная, низкообъемная, пероральный прием жидкости, использование мочегонных препаратов [33–37]. Тем не менее 4,5–6 % пациентов вынуждены прекращать химиотерапию в связи с выраженным ухудшением функции почек, а при необходимости введения высоких доз цисплатина

(порядка 100 мг/м²) риск развития нарушения функции почек достигает 30 % [38, 39]. Риск развития нефротоксичности у пациентов с артериальной гипертонией превышает в 11,5 раза по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением. При индукции форсированного диуреза риск развития дисфункции почек уменьшается в 2,6–3,2 раза [40]. Дополнительное к инфузионной терапии введение солей магния повышает ее нефропротективный эффект [41–43].

Тем не менее гидратационная терапия не позволяет полностью предотвратить нарушение функции почек при терапии цисплатином, особенно у пациентов с исходной почечной дисфункцией, артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью. Использование фармакологических препаратов (амифостин, другие тиоловые соединения, карведилол, силастатин, розиглитазон) связано с существенными онкологическими ограничениями и выраженными побочными эффектами, тогда как лекарственные средства растительного происхождения преимущественно изучаются в эксперименте, а их клиническая эффективность не определена.

Такая ситуация требует разработки новых подходов к решению проблемы нефротоксичности химиопрепаратов. Одним из развивающихся современных направлений является использование клеточных технологий с применением как самих низкодифференцированных (стволовых, прогениторных) клеток, так и продуктов их секреции. Растущее число публикаций свидетельствует, что терапия продуктами секреции стволовых клеток (секретомом) оказывает выраженный нефропротективный эффект как при остром, так и при хроническом повреждении разных органов, в том числе почек. По нашим данным, терапия ксеногенным ЭБПК нейрональных стволовых клеток уменьшает выраженность функциональных нарушений и ускоряет восстановление функциональной активности почек при их остром ишемическом повреждении, а также способствует профилактике прогрессирования почечной недостаточности в модели ХПН за счет стимулирования процессов регенерации поврежденных клеток, ингибирования апоптоза и противовоспалительного эффекта [26, 27].

С учетом того что в патогенезе нефротоксического действия цисплатина основным звеном является именно развитие выраженной воспалительной реакции вследствие активации продукции активных форм кислорода, оксидантного стресса и активации апоптоза [1], мы посчитали обоснованным предположить, что терапия ЭБПК может оказать нефропротективный эффект в отношении токсического действия химиопрепарата.

Результаты настоящего исследования *in vivo*, проведенного на модели нефротоксичности, вызванной введением цисплатина, показали, что терапия ксено-

генным ЭБПК существенно уменьшает выраженность почечной дисфункции, причем защитное действие препарата реализуется как при умеренном повреждении почек, так и при выраженном токсическом эффекте (доза цисплатина 7 мг/кг), когда не только улучшились функциональные показатели, но и снизилась летальность животных с 80 до 50 %.

Важно отметить, что если в контрольных опытах с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг концентрация мочевины и креатинина крови в течение 2 нед оставалась повышенной, то в серии с терапией ЭБПК происходила нормализация этих показателей (см. табл. 1, рис. 1).

Интересным фактом, полученным нами в ходе исследования, было то, что при высокотоксической дозе цисплатина защитный эффект ЭБПК оказался равным или даже превышающим таковой при меньшей дозе химиопрепарата. Терапия ЭБПК при дозе цисплатина 5 мг/кг способствовала восстановлению СКФ до 52 % от нормального уровня, тогда как при более высокой дозе у выживших животных СКФ восстанавливалась до уровня в 75 % от нормы. Восстановление функции реабсорбции натрия и кальция в почечных канальцах на фоне терапии ЭБПК происходило примерно в равной степени как при более низкой, так и при более высокой дозе цисплатина (см. табл. 1, 2).

Полученные нами данные об улучшении функциональных показателей в контрольной серии с высокой дозой препарата на конечном этапе исследования (14 сут) следует рассматривать, учитывая гибель крыс с наиболее выраженным повреждением почек в предыдущий период и выживание наиболее резистентных к токсическому повреждению животных. Известно, что реакция отдельных индивидуумов (как человека, так и животных) на повреждающие факторы (в том числе токсическое воздействие) может сильно различаться, что определяет устойчивость и выживаемость организма в неблагоприятных условиях [44, 45]. По-видимому, выживание более устойчивых особей при воздействии высокой дозы цисплатина связано с более высоким адаптивным и регенерационным потенциалом их организма, что и обеспечивает существенное улучшение функциональных показателей после завершения «аварийной» фазы токсического повреждения. Возможно, этот фактор вносит определенный вклад и в оптимистические результаты терапии ЭБПК

при высокой дозе цисплатина, когда восстановление функции почек происходит даже более активно, чем при меньшем токсическом повреждении. Стимулирующий эффект комплекса биологически активных молекул, входящих в состав ЭБПК, видимо, реализуется в большей степени у высокорезистентных животных.

Развитие канальцевой дисфункции с нарушением реабсорбции определяемых нами катионов (натрий и кальций) может являться индикатором в отношении реабсорбции других катионов, в частности магния, который играет важную роль в реализации механизмов нефротоксичности цисплатина [46]. Сохранение более высокой реабсорбирующей активности эпителия проксимальных канальцев в отношении катионов, в том числе натрия, кальция и, возможно, магния, может быть одним из компонентов протективного действия ЭБПК.

В проведенном гистологическом исследовании выявлено существенное уменьшение повреждения почечных структур при терапии ЭБПК, которая способствует сохранению нормального строения большинства почечных клубочков, уменьшает выраженность дистрофических изменений эпителия почечных канальцев и интенсивность воспалительной реакции. В опытных сериях с терапией ЭБПК не выявляли некротически измененных канальцев, очагов склероза и кровоизлияний, которые обнаруживали в контрольных сериях, преимущественно в серии с высокой дозой цисплатина.

Заключение

Использование принципов клеточной терапии в целях профилактики токсического действия химиопрепаратов представляется весьма перспективным с учетом многофакторности влияния комплекса продуктов секреции стволовых клеток на разные звенья токсического повреждения органа и его регенерацию. Применение ЭБПК – фракционированного протеомного секрета ксеногенных нейрональных стволовых и прогениторных эмбриональных клеток – существенно уменьшает нефротоксическое действие цисплатина, в том числе в высокой дозе, способствуя сохранению показателей фильтрационной и реабсорбирующей функции почек на более близких к норме значениях и снижая летальность животных при высокотоксичной дозе химиопрепарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Volarevic V., Djokovic B., Jankovic M.G. et al. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomed Sci* 2019;26(1):25. DOI: 10.1186/s12929-019-0518-9
2. Tucker B.M., Perazella M.A. Medications. In: *Nephrology Secrets*. Eds.: E.V. Lerma, M.A. Sparks, J. Topf. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. P. 78–83.
3. Perazella M.A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1713–21. DOI: 10.2215/CJN.02780312
4. Dos Santos N.A., Carvalho Rodrigues M.A., Martins N.M., dos Santos A.C. Cisplatin induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol* 2012;86(8):1233–50. DOI: 10.1007/s00204-012-0821-7
5. Crona D.J., Faso A., Nishijima T.F. et al. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017;22(5):609–19. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0319
6. Ciaramboli G. Membrane transporters as mediators of cisplatin side effects. *Anticancer Res* 2014;34(1):547–50.
7. Pabla N., Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008;739:994–1007. DOI: 10.1038/sj.ki.5002786
8. Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., Reeves W.B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010;2(11):2490–518. DOI: 10.3390/toxins2112490
9. Townsend D.M., Deng M., Zhang L. et al. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):1–10.
10. Santos J.T., Lucci J.A. 3rd, Coleman R.L. et al. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52(1):13–8. DOI: 10.1007/s00280-003-0620-1
11. McKibbin T., Cheng L.L., Kim S. et al. Mannitol to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) receiving concurrent therapy. *Support Care Cancer* 2016;24(4):1789–93. DOI: 10.1007/s00520-015-2978-0
12. Freyer D.R., Chen L., Krailo M.D. et al. Effects of sodium thiosulfate *versus* observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):63–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30625-8
13. Gandara D.R., Wiebe V.J., Perez E.A. et al. Cisplatin rescue therapy: experience with sodium thiosulfate, WR2721, and diethyldithiocarbamate. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10(4):353–65. DOI: 10.1016/1040-8428(90)90010-p
14. Kemp G., Rose P., Lurain J. et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(7):2101–12. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.7.2101
15. Katsuda H., Yamashita M., Katsura H. et al. Protecting cisplatin-induced nephrotoxicity with cimetidine does not affect antitumor activity. *Biol Pharm Bull* 2010;33(11):1867–71. DOI: 10.1248/bpb.33.1867
16. Carvalho Rodrigues M.A., Gobe G., Santos N.A., Santos A.C. Carvedilol protects against apoptotic cell death induced by cisplatin in renal tubular epithelial cells. *J Toxicol Environ Health A* 2012;75(16–17):981–90. DOI: 10.1080/15287394.2012.696512
17. Humanes B., Lazaro A., Camano S. et al. Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats. *Kidney Int* 2012;82(6):652–63. DOI: 10.1038/ki.2012.199
18. Ozkaya O., Yavuz O., Can B. et al. Effect of rosiglitazone on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Ren Fail* 2010;32(3):368–71. DOI: 10.3109/08860221003611729
19. Fang C.Y., Lou D.Y., Zhou L.Q. et al. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacologica Sinica* 2021;42:1951–69. DOI: 10.1038/s41401-021-00620-9
20. Li J.S., Li B. Renal injury repair: how about the role of stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:661–70. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_32
21. Rota C., Morigi M., Cerullo D. et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):220. DOI: 10.1186/s13287-018-0960-8
22. Beer L., Mildner M., Ankersmit H.J. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med* 2017;5:170. DOI: 10.21037/atm.2017.03.50
23. Missoum A. Recent updates on mesenchymal stem cell based therapy for acute renal failure. *Curr Urol* 2020;13(4):189–99. DOI: 10.1159/000499272
24. Xia J., Minamino S., Kuwabara K., Arai S. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends* 2019;13(4):299–307. DOI: 10.5582/bst.2019.01226
25. Ranjbar E., Tavakol Afshari J., KhajaviRad A. et al. Insights into the protective capacity of human dental pulp stem cells and its secretome in cisplatin-induced nephrotoxicity: effects on oxidative stress and histological changes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2022;34(3):349–56. DOI: 10.1515/jbcp-2022-0159
26. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А. и др. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):32–9. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39
Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A. et al. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(3):32–9. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39
27. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Соколов М.А. и др. Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):26–37. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37
Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Sokolov M.A. et al. Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):26–37. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37
28. Sahin K., Tuzcu M., Gencoglu H. et al. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2010;87(7-8):240–5. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.06.014
29. Guerrero-Beltrán C.E., Calderón-Oliver M., Tapia E. et al. Sulforaphane protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 2010;192(3):278–85. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.11.007
30. Winston J.A., Safirstein R. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1985;249(4 Pt 2):F490–6. DOI: 10.1152/ajprenal.1985.249.4.F490
31. Cheki M., Jafari S., Najafi M., Mahmoudzadeh A. Glucosamine protects rat bone marrow cells against cisplatin-induced genotoxicity and cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem* 2019;19(14):1695–702. DOI: 10.2174/1871520619666190704164126
32. Eslamifar Z., Moridnia A., Sabbagh S. et al. Ameliorative effects of gallic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat variations

- of biochemistry, histopathology, and gene expression. *Biomed Res Int* 2021;2021:2195238. DOI: 10.1155/2021/2195238
33. Al Bahrani B.J., Moylan E.J., Forouzesh B. et al. A short outpatient hydration schedule for cisplatin administration. *Gulf J Oncolog* 2009;(5):30–6.
 34. Lavole A., Danel S., Baudrin L. et al. Routine administration of a single dose of cisplatin 75 mg/m² after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull Cancer* 2012;99(4):E43–8. DOI: 10.1684/bdc.2012.1555
 35. Horinouchi H., Kubota K., Itani H. et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(11):1105–9. DOI: 10.1093/jjco/hyt122
 36. Hotta K., Takigawa N., Hisamoto-Sato A. et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(11):1115–23. DOI: 10.1093/jjco/hyt128
 37. Ninomiya K., Hotta K., Hisamoto-Sato A. et al. Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: The second prospective feasibility study in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1201. *Int J Clin Oncol* 2016;21(1):81–7. DOI: 10.1007/s10147-015-0860-1
 38. Vogl S.E., Zaravinos T., Kaplan B.H. et al. Safe and effective two-hour outpatient regimen of hydration and diuresis for the administration of cisdiamminedichloroplatinum (II). *Eur J Cancer* 1981;17(3):345–50. DOI: 10.1016/0014-2964(81)90126-2
 39. Al-Sarraf M., Fletcher W., Oishi N. et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1982;66(1):31–5.
 40. Morgan K.P., Snavely A.C., Wind L.S. et al. Rates of renal toxicity in cancer patients receiving cisplatin with and without mannitol. *Ann Pharmacother* 2014;48(7):863–9. DOI: 10.1177/1060028014533303
 41. Oka T., Kimura T., Suzumura T. et al. Magnesium supplementation and high volume hydration reduce the renal toxicity caused by cisplatin-based chemotherapy in patients with lung cancer: a toxicity study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:70. DOI: 10.1186/2050-6511-15-70
 42. Yamamoto Y., Watanabe K., Tsukiyama I. et al. Nephroprotective effects of hydration with magnesium in patients with cervical cancer receiving cisplatin. *Anticancer Res* 2015;35(4):2199–204.
 43. Yoshida T., Niho S., Toda M. et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(4):346–54. DOI: 10.1093/jjco/hyu004
 44. Патологическая физиология. Под ред.: А.Д. Адо. М.: Триада-X, 2000. 574 с. *Pathological Physiology*. Ed.: A.D. Ado. Moscow: Triada-X, 2000. 574 p.
 45. Березовский В.А. Реактивность, индивидуальность и конституция. *Физиологический журнал (Киев)* 1981;(3):332–8. *Berezovskiy V.A. Reactivity, individuality and constitution. Fisiologicheskij Zhurnal (Kiev) = Physiological journal (Kyiv)* 1981;(3):332–8.
 46. Yokoo K., Murakami R., Matsuzaki T. et al. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. *Clin Exp Nephrol* 2009;13(6):578–84. DOI: 10.1007/s10157-009-0215-1

Вклад авторов

В.И. Кирпатовский: проведение экспериментов, анализ результатов, написание текста статьи (35 %);
 А.В. Сивков: разработка дизайна исследований, анализ результатов, редактирование текста (10 %);
 М.Р. Назиров: проведение биохимических исследований (10 %);
 Г.Д. Ефремов: проведение морфологических исследований (10 %);
 М.А. Соколов: разработчик препарата Целлекс, интерпретация механизма действия препарата (5 %);
 Ж.В. Комарова: участие в экспериментах, получение данных для анализа (10 %);
 Е.В. Фролова: подбор и анализ литературы (10 %);
 О.И. Аполихин: определение стратегии исследований (5 %);
 А.Д. Каприн: общее руководство (5 %).

Authors' contributions

V.I. Kirpatovskiy: conducting experiments, analyzing results, article writing (35 %);
 A.V. Sivkov: developing research design, analyzing results, article editing (10 %);
 M.R. Nazirov: conducting biochemical studies (10 %);
 G.D. Efremov: conducting morphological studies (10 %);
 M.A. Sokolov: developer of the drug Cellex, interpretation of the mechanism of action of the drug (5 %);
 Zh.V. Komarova: participation in experiments, obtaining data for analysis (10 %);
 E.V. Frolova: selection and analysis of literature (10 %);
 O.I. Apolikhin: determining the research strategy (5 %);
 A.D. Kaprin: general management (5 %).

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Кирпатовский / V.I. Kirpatovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>
 А.В. Сивков / A.V. Sivkov: <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>
 Г.Д. Ефремов / G.D. Efremov: <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>
 О.И. Аполихин / O.I. Apolikhin: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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

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

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Игорю Георгиевичу Русакову – 80 лет!

С большой радостью и чувством глубокого уважения хотим сообщить, что 28 июня 2025 г. выдающемуся онкоурологу, блестящему ученому, опытному хирургу и замечательному наставнику доктору медицинских наук, профессору Игорю Георгиевичу Русакову исполнилось 80 лет!

Игорь Георгиевич родился в 1945 г. в городе Катакургане Самаркандской области Узбекской ССР. Успешно окончил Хабаровский государственный медицинский институт в 1969 г. После получения диплома он в течение 3 лет работал преподавателем хирургии в медицинском училище, совмещая эту деятельность с работой хирурга-онколога в городском онкологическом диспансере.

В сентябре 1972 г. Игорь Георгиевич поступил в клиническую ординатуру по специальности «хирургия» в Иркутском государственном медицинском институте. После ее окончания в 1974 г. возглавил хирургическое отделение городского онкодиспансера в Комсомольске-на-Амуре. Далее работал в отделении хирургической гастроэнтерологии областной клинической больницы Иркутска.

1978 г. кардинально поменял жизнь Игоря Георгиевича – он поступил в аспирантуру по специальности «онкология» в МНИОИ им. П.А. Герцена. Защитил канди-



датскую диссертацию на тему «Возможности применения цианакрилатных соединений при опухолях забрюшинного пространства и раке прямой кишки».

Далее его научная и практическая работа была сосредоточена на экспериментальной разработке и клиническом внедрении полимер-лекарственных комплексов в онкологии. Результаты исследований легли в основу докторской диссертации «Разработка, экспериментальное изучение и клиническая апробация полимер-лекарственных комплексов в онкологии», защищенной в 1989 г.

Игорь Георгиевич стоял у истоков развития онкоурологии в Российской Федерации. С 1982 по 2011 г. работал в МНИОИ им. П.А. Герцена, последовательно занимая должности младшего, старшего и ведущего научного сотрудника группы онкоурологии отделения абдо-

минальной онкологии. В 1995 г. И.Г. Русакову было присвоено звание профессора по специальности «онкология». С июня 2003 г. по апрель 2011 г. он руководил отделением онкоурологии. В 2012 г. профессор И.Г. Русаков организовал и возглавил онкологическую службу Городской клинической больницы № 57 г. Москвы.

Игорь Георгиевич является человеком, намного опередившим время и почувствовавшим необходимость научного объединения онкоурологов в профессиональную ассоциацию задолго до того, как это стало очевидным. Профессор И.Г. Русаков является учителем, наставником и сооснователем Российского общества онкоурологов.

Он – автор многочисленных монографий, глав в руководствах, учебников, пособий для врачей, сотен публикаций в медицинских изданиях, десятков авторских свидетельств, патентов, в том числе зарубежных. Результаты его исследований были представлены на международных и отечественных съездах, конференциях и симпозиумах. Под руководством профессора И.Г. Русакова несколько поколений онкоурологов вышли в профессиональную жизнь. В 2007 г. Игорю Георгиевичу присуждена государственная награда – орден Н.И. Пирогова.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов искренне поздравляют Игоря Георгиевича со столь замечательной датой и желают и дальше сохранять молодость души, неугасающий интерес к жизни, а также крепкого здоровья и долголетия!



Поздравляем доктора медицинских наук, профессора В.Б. Матвеева с избранием в академики Российской академии наук

Уважаемый Всеволод Борисович!

Примите искренние поздравления с избранием Вас в академики Российской академии наук!

Это высокая и заслуженная оценка Вашего вклада в развитие отечественной медицинской науки, многолетней клинической, исследовательской и педагогической деятельности.

Ваша работа в качестве заместителя директора по научной и инновационной работе и заведующего отделением онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, а также заместителя главного редактора научного журнала «Онкоурология», профессорская деятельность на кафедре урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова свидетельствуют о Вашей преданности науке и медицине.

Ваши труды достойно представляют российскую медицину в международном научном сообществе, способствуют продвижению медицинских знаний и совершенствованию практического здравоохранения. Ваш профессионализм, научная дальновидность, преданность делу здравоохранения вдохновляют коллег и учеников.

Желаем Вам крепкого здоровья, новых научных достижений и успешной реализации всех замыслов во благо российской и мировой медицины!

*Коллектив Издательского дома «АБВ-пресс»,
редакция журнала «Онкоурология»*



**Поздравляем доктора медицинских наук,
профессора Б. Я. Алексеева с избранием
членом-корреспондентом
Российской академии наук**

Уважаемый Борис Яковлевич!

Примите искренние поздравления с избранием Вас членом-корреспондентом Российской академии наук!

Это заслуженное признание Вашего выдающегося вклада в развитие отечественной онкоурологии и медицинской науки в целом. Ваши достижения в области хирургического лечения онкологических заболеваний, научные исследования и педагогическая деятельность служат примером для многих специалистов.

Ваша работа в качестве заместителя генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующего кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования Российского биотехнологического университета, а также главного редактора научного журнала «Онкоурология» подчеркивают Ваш глубокий профессионализм и преданность развитию отечественной медицины.

Желаем Вам дальнейших успехов, новых научных открытий, вдохновения и крепкого здоровья! Пусть каждый день приносит удовлетворение от достигнутых результатов, а Ваши идеи продолжают вдохновлять и помогать обществу.

*Коллектив Издательского дома «АБВ-пресс»,
редакция журнала «Онкоурология»*

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 (большой 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.