

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2025

Том 21 / Vol. 21

**Стратегия терапевтических каникул при
проведении радиолигандной терапии
 ^{177}Lu -ПСМА у больных раком предстательной
железы**

**Осведомленность и приверженность
пациентов с раком предстательной
железы амбулаторному наблюдению
после радикального местного лечения**

**Опыт применения режима dd-MVAC
в неoadъювантной терапии мышечно-
инвазивного рака мочевого пузыря**

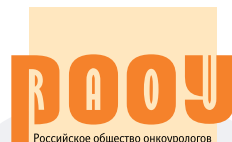


ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



Российское общество онкологов

www.roou.ru

<https://oncourology.abvpress.ru>

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему oncourology.abvpress.ru/oncur/index
Редактор Н.В. Жукова
Координатор Д.В. Перепечин
Корректоры Т.Н. Помилуйко, А.Д. Жукова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
info@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. № 4. 1–196
© 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>

4 **ТОМ 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., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериаτρического 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

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Articles should be sent to the electronic editorial system <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index>
Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor D.V. Perepechin
Proofreaders T.N. Pomiluyko, A.D. Zhukova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
info@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 4. 1–196
© 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>

4 VOL. 21
'25

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

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

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

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

Kaprin, Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of 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 предстательной железы

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, А.И. Пронин

Отечественный радиофармацевтический препарат Радия хлорид, ²²³Ra: первый год применения в России. Реальная практика, эффективность и профиль безопасности. Возможности комбинированной терапии 15

М.И. Волкова, К.А. Турупаев

Станет ли даролугтамид в составе двойной комбинации новым стандартом лечения метастатического гормонально-чувствительного рака предстательной железы? 24

А.В. Парнас, А.С. Крылов, Б.М. Хакулова, А.В. Филимонов, А.И. Пронин, В.С. Ильяков, А.А. Румянцев

Терапия ¹⁷⁷Lu-ПСМА больных раком предстательной железы. Стратегия «каникул». Пилотное исследование 38

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, В.П. Алешин, Н.Д. Мовчан, О.А. Маилян, Р.Л. Сугаилов, Ф.Ш. Мангутов, В.А. Бирюков, Е.О. Шукина, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский, А.Д. Федотова, И.П. Мошуров, Д.Ю. Каменев, А.А. Зайниддинов, А.Ю. Черкасова, А.А. Кельн, А.В. Ратобольских, А.В. Купчин, Н.Ю. Бородина, Р.В. Никитин, К.Ю. Кануков, Н.Д. Глушанкова, Е.А. Киприянов, А.А. Ложков, В.В. Ремизов, Д.В. Тевс, Р.Ю. Коваленко, Е.В. Озорнин

Осведомленность и приверженность амбулаторному наблюдению больных раком предстательной железы после локального лечения: многоцентровое исследование 47

И.А. Абоян, С.М. Пакус, А.С. Поляков, В.А. Редькин, К.И. Бадьян, К.А. Ширанов, А.В. Хасигов

МРТ-невидимый рак предстательной железы: клинические и морфологические характеристики 59

Рак мочевого пузыря

И.М. Шевчук, Б.Я. Алексеев, А.М. Иванов, В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко

Поддерживающая терапия авелумабом – эффективный стандарт лекарственной терапии метастатического уротелиального рака 68

Е.А. Усынин, О.В. Леонов, Е.И. Копыльцов, С.А. Фурсов, Е.А. Бухонин, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, Д.Д. Кадырова, М.А. Зафиров, И.Ю. Али, В.Н. Захаров, А.В. Соколов, Н.П. Модин, А.К. Гураль, З.А. Юрмазов, Л.В. Себякина, М.Ю. Мостовой, О.С. Цирульникова, А.М. Дегтярев, М.А. Яворская, Н.А. Ригер, Г.А. Рафикова, Е.С. Воробьева, В.В. Кузнецова, Е.М. Анохина, А.Д. Мурских, Д.М. Дубовиченко, В.В. Курилкина, М.А. Оганян, В.С. Мяжкова, В.С. Бобров

Эффективность атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Результаты исследования AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia 76

Т.Е. Тихомирова, А.Ю. Анохин, Э.Р. Израелян, А.Н. Луд, С.Л. Гуторов, Н.Л. Вашакмадзе, Г.А. Аракелян, А.В. Климов, А.А. Румянцев, В.Б. Матвеев

Собственный опыт применения режима dd-MVAC в неoadъювантной химиотерапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 88

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

Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Однолетняя и пятилетняя выживаемость больных с учетом возрастнo-половых особенностей и других параметров. Современные возможности лечения (клинико-популяционное исследование). Часть III 97

Рак почки

А.А. Лебединец, А.О. Шкурат, С.М. Алексеев

Собственный опыт Ленинградской областной клинической больницы по лечению распространенного несветлоклеточного рака почки комбинацией ленватиниба с пембролизумабом 113

Опухоли яичка

Э.М. Мамижев, Р.В. Орлова, Д.И. Румянцева, С.А. Антонова, П.М. Горлин, Н.Ф. Кротов, А.К. Носов
Малоинвазивная забрюшинная лимфаденэктомия при семиноидной герминогенной опухоли яичка стадии ПА/В. 122

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ю.А. Чурина, Г.А. Иванченко, В.О. Потанин, А.А. Деринев, А.Н. Дзюндзя, Б.М. Тлисов, А.Р. Нигаматуллина, В.В. Шегельский, Е.А. Безруков, Р.Н. Комаров, П.В. Царьков
Клинический случай хирургического лечения метастатической формы герминогенной опухоли яичка с одномоментным протезированием нижней полой вены и аорты 134

ОБЗОРЫ

Р.Н. Мустафин
Влияние ретроэлементов на развитие рака предстательной железы 140

А.Р. Зарипова, М.А. Бермишева, И.Р. Гилязова, А.А. Измайлов
Генетическая предрасположенность к раку мочевого пузыря. 150

А.А. Измайлов, А.Б. Чапрак, А.И. Гарифуллин, А.А. Измайлов, А.Р. Хазиев, А.Р. Фарганов, Т.Х. Акчулпан, К.Ш. Ганцев, Т.Г. Яценко, Ю.Н. Хризман
Биопсия сторожевых лимфатических узлов при радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы: обзор литературы 162

В.А. Воробьев, А.В. Щербатых, А.А. Измайлов, А.Б. Чапрак, А.Р. Фарганов, А.Р. Хазиев, А.И. Гарифуллин, К.М. Су-Янз, А.И. Сырова, А.И. Сырова, В.Н. Павлов
Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы. Систематический обзор и метаанализ по протоколу PRISMA 2020 169

М.П. Корчагин, Е.А. Соколов, Д.Ю. Пушкарь
Актуальные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения рака яичка 186

To the Reviewers: Letter of Appreciation. 14

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Prostate cancer

V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova, A.I. Pronin
Russian radiopharmaceutical Radium chloride, ²²³Ra: first year of use in Russia. Real practice, efficacy, and safety profile. Possibilities of combination therapy 15

M.I. Volkova, K.A. Turupaev
Will darolutamide in double combination become the new standard of treatment for hormone-sensitive prostate cancer? 24

A.V. Parnas, A.S. Krylov, B.M. Khakulova, A.V. Filimonov, A.I. Pronin, V.S. Ilyakov, A.A. Rummyantsev
¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in patients with prostate cancer. “Holiday” strategy. Pilot study. 38

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk, V.P. Aleshin, N.D. Movchan, O.A. Mailyan, R.L. Sugaipov, F.Sh. Mangutov, V.A. Biryukov, E.O. Shchukina, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskii, A.D. Fedotova, I.P. Moshurov, D.Yu. Kamenev, A.A. Zayniddinov, A.Yu. Cherkasova, A.A. Keln, A.V. Ratobolskikh, A.V. Kupchin, N.Yu. Borodina, R.V. Nikitin, K.Yu. Kanukoev, N.D. Glushankova, E.A. Kipriyanov, A.A. Lozhkov, V.V. Remizov, D.V. Tevs, R.Yu. Kovalenko, E.V. Ozornin
Cognizance and adherence to outpatient treatment in patients with prostate cancer after local treatment: multicenter study. 47

I.A. Aboyan, S.M. Pakus, A.S. Polyakov, V.A. Redkin, K.I. Badyan, K.A. Shiranov, A.V. Khasigov
MRI-invisible prostate cancer: clinical and morphological characteristics 59

Urinary bladder cancer

I.M. Shevchuk, B.Ya. Alekseev, A.M. Ivanov, V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko
Avelumab maintenance therapy: effective standard of drug therapy of metastatic urothelial carcinoma 68

E.A. Usynin, O.V. Leonov, E.I. Kopyltsov, S.A. Fursov, E.A. Bukhonin, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova, D.D. Kadyrova, M.A. Zafirova, I.Yu. Ali, V.N. Zakharov, A.V. Sobolev, N.P. Modin, A.K. Gural, Z.A. Yurmazov, L.V. Sebyakina, M.Yu. Mostovoy, O.S. Tsiurulnikova, A.M. Degtyarev, M.A. Yavorskaya, N.A. Riger, G.A. Rafikova, E.S. Vorobyeva, V.V. Kuznetsova, E.M. Anokhina, A.D. Murskikh, D.M. Dubovichenko, V.V. Kurilkina, M.A. Oganyan, V.S. Myagkova, V.S. Bobrov
Efficacy of atezolizumab in patients resistant to platinum-based chemotherapy. Results of the AURORA-RU Study: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUSSIA 76

T.E. Tikhomirova, A.Yu. Anokhin, E.R. Israelyan, A.N. Lud, S.L. Gutorov, N.L. Vashakmadze, G.A. Arakelyan, A.V. Klimov, A.A. Rummyantsev, V.B. Matveev
dd-MVAC as neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a single-center study 88

V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, A.K. Nosov, S.S. Bagnenko
The state of cancer care in Russia: malignant neoplasms of the bladder (C67). One- and five-year by age, sex, and clinical characteristics. Contemporary treatment strategies (clinical and population study). Part III. 97

Renal cancer

A.A. Lebedinets, A.O. Shkurat, S.M. Alekseev
The Leningrad Regional Clinical Hospital’s own experience of treating non-clear cell renal cell carcinoma with a combination of lenvatinib and pembrolizumab 113

Testicular tumors

E.M. Mamizhev, R.V. Orlova, D.I. Rummyantseva, S.A. Antonova, P.M. Gorlin, N.F. Krotov, A.K. Nosov
Minimally invasive retroperitoneal lymph node dissection for stage IIA/B testicular seminomatous germ cell tumors. 122

CLINICAL NOTES

- Yu.A. Churina, G.A. Ivanchenko, V.O. Potanin, A.A. Derinov, A.N. Dzyundzya, B.M. Tlisov, A.R. Nigmatullina, V.V. Shchegelskiy, E.A. Bezrukov, R.N. Komarov, P.V. Tsarkov*
Clinical case of surgical treatment of metastatic germ cell tumor of the testicle with simultaneous prosthesis of the inferior vena cava and aorta 134

REVIEWS

- R.N. Mustafin*
Influence of retroelements on the risk of prostate cancer 140
- A.R. Zaripova, M.A. Bermisheva, I.R. Gilyazova, A.A. Izmailov*
Genetic susceptibility to bladder cancer 150
- A.A. Izmailov, A.B. Chaprak, A.I. Garifullin, A.A. Izmailov, A.R. Khasiev, A.R. Farganov, T.Kh. Akchulpan, K.Sh. Gantsev, T.G. Yatsenko, Yu.N. Khrizman*
Sentinel lymph node biopsy during radical prostatectomy in patients with prostate cancer: literature review. 162
- V.A. Vorobev, A.V. Shcherbatykh, A.A. Izmailov, A.B. Chaprak, A.R. Farganov, A.R. Khaziev, A.I. Garifullin, K.M. Su-Yanz, A.I. Syrova, A.I. Syrova, V.N. Pavlov*
Metastatic lesions of the eye organs in prostate cancer. A systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol 2020 169
- M.P. Korchagin, E.A. Sokolov, D.Yu. Pushkar*
Current problems in epidemiology, diagnosis and treatment of testicular cancer 186

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

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику РАН профессору В.Б. Матвееву, член-корреспонденту РАН профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдую, профессору М.И. Волковой, профессору Р.А. Зукову, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, профессору К.М. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, к.м.н. М.В. Беркут, к.м.н. М.И. Глузман, к.м.н. А.Б. Гольбиц, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. А.А. Кельн, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. Д.В. Перепечину, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 4-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 consisted of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the 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 R.A. Zukov; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; M.V. Berkut, PhD; M.I. Gluzman, PhD; A.B. Golbits, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; D.V. Perepechin, PhD; A.M. Popov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2025.

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

Отечественный радиофармацевтический препарат Радия хлорид, ^{223}Ra : первый год применения в России. Реальная практика, эффективность и профиль безопасности. Возможности комбинированной терапии

В.В. Крылов¹, Т.Ю. Кочетова¹, А.И. Пронин²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;
²ООО «Тераностика»; Россия, 670000 Улан-Удэ, ул. Ербанова, 11, помещ. 105

Контакты: Валерий Васильевич Крылов krylov.mrrc@mail.ru

В статье приведены актуальные данные по современным подходам к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с акцентом на радионуклидные методы с применением Радия хлорида и терапию костных метастазов. Обобщены данные реальной клинической практики применения в течение года российского Радия хлорида, ^{223}Ra производства Уральского федерального университета (ПУ ЛП-№(004981)-(РГ-РУ) 000 «Простор Фарма», на который произошел в рамках импортозамещения в 2024–2025 гг. постепенный переход учреждений российского здравоохранения. Радия хлорид, ^{223}Ra отечественного производства по составу, лекарственной форме, медицинским показаниям полностью идентичен оригинальному препарату. К настоящему моменту 37 учреждений уже работают с этим препаратом, включая 6 новых центров, открывшихся в 2025 г., что помогло многим пациентам получить инновационное высокоэффективное лечение в регионе своего проживания. По данным российских клиник, препарат преимущественно назначался во 2-й линии терапии, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, однако у значительной части больных «терапевтическое окно» было упущено, что, как правило, приводит к снижению количества курсов и эффективности лечения.

В статье представлен обзор международных и российских клинических исследований по терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, приведены данные по эффективности и безопасности Радия хлорида, ^{223}Ra в комбинациях с препаратами различного механизма действия, другими видами радионуклидной терапии.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак предстательной железы, Радия хлорид, ^{223}Ra , радиофармацевтический лекарственный препарат, радионуклидная терапия, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Пронин А.И. Отечественный радиофармацевтический препарат Радия хлорид, ^{223}Ra : первый год применения в России. Реальная практика, эффективность и профиль безопасности. Возможности комбинированной терапии. Онкоурология 2025;21(4):15–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-15-23>

Russian radiopharmaceutical Radium chloride, ^{223}Ra : first year of use in Russia. Real practice, efficacy, and safety profile. Possibilities of combination therapy

V.V. Krylov¹, T.Yu. Kochetova¹, A.I. Pronin²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

²Teranostika; premises 105, 11 Erbanova St., Ulan-Ude 670000, Russia

Contacts: Valeriy Vasilyevich Krylov krylov.mrrc@mail.ru

The article presents current data on modern approaches to therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with focus on radionuclide methods using Radium chloride, ^{223}Ra , and therapy of bone metastases. Data from real

clinical practice of using Russian Radium chloride, ^{223}Ra , manufactured by Prostor Pharma LLC to which Russian healthcare facilities gradually transitioned due to import phase-out in 2024–2025 are summarized. Russian Radium chloride, ^{223}Ra manufactured by Russian company Prostor Pharma LLC is completely identical to the original drug in terms of composition, formulation, medical indications. Currently, 37 institutions work with this drug including 6 new centers opened in 2025 which allowed many patients to receive highly effective treatment in their region. According to the data from Russian clinics, the drug was mainly prescribed in the 2nd therapy line per clinical guidelines of the Association of Oncologists of Russia. However, in many patients the “therapeutic window” was missed which led to decreased number of courses and lower treatment efficacy.

The article presents a review of international and Russian clinical trials of the use of Radium chloride, ^{223}Ra in therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer, as well as data on its efficacy and safety.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, prostate cancer, Radium chloride, ^{223}Ra , radiopharmaceutical drug, radionuclide therapy, overall survival, progression-free survival

For citation: Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Pronin A.I. Russian radiopharmaceutical Radium chloride, ^{223}Ra : first year of use in Russia. Real practice, efficacy, and safety profile. Possibilities of combination therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):15–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-15-23>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – актуальная проблема современной онкологии. Заболевание демонстрирует устойчивый рост распространенности как в России, так и в мире. РПЖ занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин в России, а показатель распространенности достиг 234,9 случая на 100 тыс. населения [1]. В 2024 г. в России было зарегистрировано 65 200 случаев впервые выявленного РПЖ, а доля больных с РПЖ, состоящих на учете 5 лет и более, возросла с 35,4 до 50,3 % за последние 10 лет [1]. В 2024 г. в России 18,1 % случаев РПЖ выявлены на IV стадии, что является плохим прогностическим признаком; III стадия диагностирована у 14,2 % пациентов, II стадия – у 48,5 % и I стадия – у 18,8 %; в 0,4 % случаев стадия не установлена [1]. Более 32 % пациентов имеют распространенный метастатический процесс на момент установки диагноза. Аналогичная картина отмечается во всем мире, где ежегодно регистрируется около 1,4 млн новых случаев с прогнозом удвоения этого показателя к 2040 г. [2].

Кастратионно-резистентный рак предстательной железы и Радия хлорид, ^{223}Ra

Кастратионно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) формируется на фоне длительной андрогендепривационной терапии, подтверждается показателем тестостерона ниже 20 нг/дл, трехкратным повышением уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % от исходного значения и чаще всего характеризуется появлением метастатических очагов [3, 4]. В 90 % случаев КРРПЖ сопровождается метастатическим поражением костей скелета. Костные метастазы не только резко ухудшают качество жизни пациентов, но и снижают показатель общей выживаемости (ОВ),

являются основной причиной боли, функциональных нарушений и ассоциированы с повышенным риском смерти, так как служат предпосылкой к тяжелой миелосупрессии, гиперкальциемии, компрессии спинного мозга. Среди пациентов с костными метастазами лишь 3 % переживают 5-летний рубеж.

Для лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ) имеются опции терапии с различными механизмами действия – ингибиторы андрогеновых рецепторов 1-го и 2-го поколения, системная химиотерапия (доцетаксел и кабацитаксел). В случае доминирующего метастатического поражения костей без висцеральных метастазов применяется радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) Радия хлорид, ^{223}Ra . Основное действие оказывает α -эмиттер ^{223}Ra , который активно накапливается в поврежденной метастазами костной ткани благодаря более активной, чем кальций, фиксации в костном матриксе. Радионуклид ^{223}Ra является источником α -частиц, которые вызывают летальные невосстанавливаемые двухцепочечные разрывы ДНК в опухолевых клетках. Кроме того, высокая степень ионизации вызывает метаболические повреждения в опухолевом микроокружении, что нарушает жизнедеятельность опухолевых клеток в костно-метастатических очагах [3–5].

Еще одно преимущество Радия хлорида, ^{223}Ra – очень короткий пробег α -частиц в тканях, что позволяет воздействовать на костные метастазы рака при минимальном повреждении костного мозга. В отличие от β -эмиттеров (например, ^{89}Sr и ^{153}Sm), испускаемые ими β -частицы (электроны) характеризуются большими пробегами в биологических тканях, что обеспечивает их достижение клеток красного костного мозга и приводит к подавлению гемопоэтической функции [3–6].

Радионуклидная терапия Радия хлоридом, ^{223}Ra , несмотря на существенное снижение интенсивности

болевого синдрома у пациентов с мКРППЖ, не относится к категории паллиативного лечения. Основная цель терапии — достижение увеличения показателя ОВ пациентов с костными метастазами. Как показали результаты крупных рандомизированных исследований (ALSYMPCA и др.), терапия Радия хлоридом, ^{223}Ra приводит к достоверному увеличению показателя ОВ, снижает риск смерти на 30 % и удлинняет время до развития скелетных событий до полугода, повышая качество жизни пациентов [3, 4, 7].

Согласно российским клиническим рекомендациям, Радия хлорид, ^{223}Ra — препарат выбора для 2-й линии терапии пациентов с мКРППЖ с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов после прогрессирования на фоне ингибиторов андрогеновых рецепторов 2-го поколения или химиотерапии [3].

По практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2025), Радия хлорид, ^{223}Ra входит также в число терапевтических опций 1-й линии лечения пациентов с мКРППЖ при наличии костных метастазов и без висцерального поражения [4].

Подготовка пациента и методика применения

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется. Терапия Радия хлоридом, ^{223}Ra хорошо переносится, имеет минимум побочных эффектов. Основная часть препарата выводится через кишечник, по этой причине накануне, в день введения и в последующий день не рекомендуется употреблять в пищу продукты, обладающие раздражающим действием, острые или экзотические блюда. Если у пациента имеется склонность к задержке стула, в целях уменьшения лучевой нагрузки на кишечник, целесообразно назначение слабительного. Около 5 % препарата выводится почками, поэтому для уменьшения нагрузки на мочевыделительную систему следует рекомендовать употребление повышенного количества жидкости непосредственно перед введением РФЛП.

Перед началом терапии Радия хлоридом, ^{223}Ra , за несколько дней до введения, рекомендуется прекратить прием препаратов, содержащих кальций или витамины группы D. Отмена других препаратов не требуется [8].

Методика проведения терапии

Радия хлоридом, ^{223}Ra

Полный курс лечения Радия хлоридом, ^{223}Ra рассчитан на 6 введений с интервалом 28 дней. Перед началом терапии пациент должен быть обследован (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с остео-

тропным РФЛП), перед каждым последующим введением необходим контроль показателей крови. При выявлении противопоказаний или какой-либо другой причины, препятствующей проведению очередного введения Радия хлорида, ^{223}Ra , допустимым является увеличение интервала между введениями до 8 нед [8].

Препарат вводится внутривенно медленно из расчета 55 кБк/кг массы тела через периферический венозный катетер. При наличии достаточной квалификации и опыта работы с радиофармацевтическими препаратами допустимо введение Радия хлорида, ^{223}Ra непосредственно в периферическую вену иглой. Процедура введения состоит из следующих этапов:

- Расчет вводимой активности: масса тела (кг) \times 55 (кБк/кг) = активность (кБк).
- Расчет необходимого объема препарата: (масса тела (кг) \times 55 (кБк/кг))/(1100 кБк/мл \times коэффициент радиоактивного распада) = объем препарата (мл). Коэффициент распада зависит от того, сколько дней прошло от производства РФЛП и часового пояса, он указан в таблице значений коэффициента радиоактивного распада Радия хлорида, ^{223}Ra в инструкции по применению препарата [8].
- Установка периферического катетера пациенту (желательно).
- Включение и подготовка дозкалибратора, предварительно откалиброванного для работ с Радия хлоридом, ^{223}Ra .
- Расчет активности во флаконе на дату введения по формуле: 6600 кБк \times коэффициент радиоактивного распада = активность во флаконе на день введения (кБк), измерение активности в невскрытом флаконе, фактическая активность должна соответствовать расчетной.
- Набор необходимого (расчетного) объема препарата в шприц, при этом флаконы не развальцовывают, крышку обрабатывают дезинфицирующим раствором и прокалывают иглой.
- Измерение активности в шприце, измеренная активность должна соответствовать расчетной.
- Введение препарата внутривенно медленно, около 1 мин.
- Если препарат вводился через катетер, катетер необходимо промыть небольшим количеством физиологического раствора.
- Утилизация радиоактивных и биологических отходов.

После введения Радия хлорида, ^{223}Ra пациенту выдаются медицинское заключение о проведенном лечении, а также справка о введении радиоактивного препарата, после чего пациент может покинуть клинику, дополнительного дозиметрического контроля не требуется [8].

Российский Радия хлорид, ^{223}Ra , результаты применения в 2025 г.

В рамках импортозамещения в 2024–2025 гг. произошёл постепенный переход учреждений российского здравоохранения на работу с Радия хлоридом, ^{223}Ra отечественного производства Уральского федерального университета (ПУ ЛП-№(004981)-(РГ-РУ) ООО «Простор Фарма», который по составу, лекарственной форме, медицинским показаниям полностью идентичен оригинальному препарату. К настоящему моменту 37 учреждений уже работают с этим препаратом, включая 6 новых центров, открывшихся в 2025 г., что помогло многим пациентам получить современное высокоэффективное лечение в регионе своего проживания, не пропустив «терапевтическое окно», не отправляясь в ежемесячные поездки, которые не всегда легко даются больным мКРПЖ. В 2025 г. применение Радия хлорида, ^{223}Ra в России увеличилось на 10 % по сравнению с предыдущим годом. Метод стал более доступным, увеличился опыт практического использования в рутинной клинической практике в региональных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Тенденция по увеличению сети радионуклидных центров и расширению применения Радия хлорида, ^{223}Ra будет продолжена и в 2026 г.

В сентябре 2025 г. были упрощены СанПиН по работе с РФЛП для ЛПУ, которые осуществляют диагностические процедуры методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. На их базе было разрешено проведение радионуклидной терапии с применением радионуклида ^{223}Ra при условии внесения изменений в действующую лицензию Ростехнадзора на эксплуатацию радиационных источников, а также при условии соблюдения требований СанПиН 2.6.4115-25* [9].

Радия хлорид, ^{223}Ra входит в списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, стандарты терапии Минздрава России, российские и зарубежные клинические рекомендации.

Применение Радия хлорида, ^{223}Ra в реальной клинической практике

В конце 2025 г. по просьбе МОО «Общество ядерной медицины» был сформирован запрос к ЛПУ о предоставлении данных по применению отечественного РФЛП Радия хлорид, ^{223}Ra в течение года. На запрос откликнулось более половины учреждений, уже работающих с этим препаратом, поделившись данны-

ми об опыте применения и некоторыми результатами терапии. Согласно предоставленным данным, показатель контроля над заболеванием (общая частота полных, частичных ответов и стабилизаций) в различных ЛПУ варьирует в диапазоне от 70 до 86 %. Частота назначений Радия хлорида, ^{223}Ra во 2-й линии терапии (согласно клиническим рекомендациям) варьирует в российских учреждениях от 50 до 69,8 %, а среднее количество курсов составляет 4,2.

По результатам анализа отмечено, что до 50 % пациентов получают терапию вне оптимального «терапевтического окна». Позднее назначение Радия хлорида, ^{223}Ra влечет за собой сокращение проводимых курсов терапии в среднем до 4, что, по данным международных исследований, приводит к снижению эффективности терапии и, как следствие, к уменьшению периода без прогрессирования. Формирование правильных подходов к назначению терапии пациента, в том числе расширение доступности РФЛП в регионах и ускорение прохождения предшествующих диагностических процедур, — наиболее актуальная задача развития службы радионуклидной терапии в России.

По данным исследований и реальной клинической практики, терапия Радия хлоридом, ^{223}Ra не ухудшает переносимость дальнейшего лечения химиотерапией и ингибиторами андрогеновых рецепторов. Применение остеомодифицирующих агентов при проведении терапии Радия хлоридом, ^{223}Ra снижает риск патологических переломов.

Комбинированная терапия с применением Радия хлорида, ^{223}Ra

Химиотерапия в комбинации с Радия хлоридом, ^{223}Ra

Результаты исследования DORA показали, что комбинированное применение Радия хлорида, ^{223}Ra и доцетаксела у пациентов с мКРПЖ с костными метастазами демонстрирует приемлемый профиль безопасности при условии тщательного отбора пациентов и регулярного гематологического мониторинга. Несмотря на ожидаемую гематологическую токсичность, связанную с препаратами, частота серьезных нежелательных явлений оказалась управляемой, а случаев фатальной миелосупрессии не зарегистрировано.

Таким образом, комбинация Радия хлорида, ^{223}Ra и доцетаксела может рассматриваться как возможный перспективный режим лечения для тщательно отобранных пациентов, однако это требует продолжения изучения, а также получения финальных результатов исследования DORA.

*Санитарно-эпидемиологические правила и нормы СанПиН 2.6.4115-25 «Санитарно-эпидемиологические требования в области радиационной безопасности населения при обращении источников ионизирующего излучения»:



Гормонотерапия в комбинации с Радия хлоридом, ²²³Ra

Комбинация Радия хлорида, ²²³Ra с энзалутамидом изучалась в исследовании PEACE III и продемонстрировала статистически значимые преимущества по следующим показателям: ОВ и выживаемость без прогрессирования, а также благоприятный профиль безопасности. Результаты исследования PEACE III представлены в табл. 1.

Показатель ОВ со значимым преимуществом 7,3 мес для комбинации Радия хлорида, ²²³Ra с энзалутамидом является серьезным аргументом для применения в практических условиях для данной категории пациентов.

Комбинация Радия хлорид, ²²³Ra + энзалутамид продемонстрировала благоприятный профиль нежелательных явлений, новых сигналов безопасности не выявлено. Наблюдалось умеренное увеличение частоты нежелательных явлений в группе комбинированной терапии, частота нежелательных явлений ≥III степени, ассоциированных с препаратами, увеличилась с 19 до 28 % для комбинированной терапии, хотя очень малое число пациентов в обеих группах прекратили лечение вследствие токсичности [10].

Среди многочисленных исследований системной терапии мКРППЖ в 1-й и 2-й линиях – от химиотерапевтических эталонов TAX-327 и ALSYMPCA до таргетных подходов в PREVAIL и радиолигандной терапии в PSMAfore – лишь 2 режима продемонстрировали достоверное и клинически значимое улучшение показателя ОВ: комбинация Радия хлорида, ²²³Ra с энзалутамидом в PEACE III (при обязательной профилактике скелетных осложнений с остеомодифицирующими

агентами) и олапариб в сочетании с абиратероном в PROpel (табл. 2).

В исследовании PEACE III впервые продемонстрирована высокая клиническая эффективность рациональной комбинации препаратов с принципиально разными механизмами действия: системного гормонального агента (энзалутамида) и α-излучающего радиофармацевтического препарата Радия хлорида, ²²³Ra.

Таким образом, Радия хлорид, ²²³Ra может быть рассмотрен в качестве одного из основных препаратов выбора для терапии пациентов с мКРППЖ, имеющих костные метастазы, не только в монорежиме, но и в синергии с современными системными препаратами, открывая горизонты эффективных комбинаций.

Последовательное применение радионуклидных препаратов

В исследовании RALU было показано, что оптимальные результаты достигаются при последовательном применении терапии Радия хлоридом, ²²³Ra и при дальнейшем прогрессировании мКРППЖ, появлении висцеральных метастатических очагов – ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 (ПСМА – простатический специфический мембранный антиген). Такой подход позволяет получить максимальные преимущества обоих препаратов по увеличению показателя ОВ, не пропустив «терапевтическое окно» [11]. В анализе M. Wenzel и соавт. были подтверждены результаты исследования RALU: предшествующее лечение Радия хлоридом, ²²³Ra не повлияло на показатели выживаемости без прогрессирования и ОВ при последующей терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 [12].

Таблица 1. Результаты исследования PEACE III: основные преимущества комбинации Радия хлорида, ²²³Ra и энзалутамида по сравнению с энзалутамидом в монорежиме в 1-й линии терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 1. Results of the PEACE III trial: main benefits of Radium chloride, ²²³Ra, and enzalutamide combination compared to enzalutamide monotherapy in the 1st line therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer

Показатель Characteristic	Радия хлорид, ²²³ Ra + энзалутамид Radium chloride, ²²³ Ra + enzalutamide	Энзалутамид в монорежиме Enzalutamide monotherapy	Разница и отношение рисков Difference and hazard ratio
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	42,3	35	+7,3 0,69; p = 0,003
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	19,4	16,4	+3 0,69; p = 0,0009
Нежелательные явления Adverse events	Нежелательные явления III–V степеней тяжести, связанные с терапией (гипертензия, утомляемость, анемия и нейтропения), не отличались более чем на 4 % в исследуемых группах Therapy-associated grade III–IV adverse events (hypertension, fatigue, anemia and neutropenia) differed between the study groups by less than 4 %		

Таблица 2. Результаты исследований III фазы по оценке терапии 1-й и 2-й линий у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (непрямое сравнение)

Table 2. Results of phase III trials evaluating 1st and 2nd line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (indirect comparison)

Исследование, источник Trial, source	Группы Groups	Линия терапии Therapy line	Первичная конечная точка Primary endpoint	ОВ, мес OS, months	ΔОВ, мес ΔOS, months	ВБП, мес PFS, months	ΔВБП, мес ΔPFS, months
PEACE III, 2024 [10]	Энзалутамид + Радия хлорид, ²²³ Ra vs энзалутамид Enzalutamide + Radium chloride, ²²³ Ra vs enzalutamide	1-я 1 st	рВБП rPFS	42,3 vs 35; ОР 0,69; $p = 0,0031$ 42.3 vs 35; HR 0.69; $p = 0.0031$	+7,3	рВБП: 19,4 vs 16,4; ОР 0,69; $p = 0,0009$ rPFS: 19.4 vs 16.4; HR 0.69; $p = 0.0009$	3
PSMAfore, 2024 [13]	¹⁷⁷ Lu-ПСМА-617 vs ингибиторы андрогенных рецепторов ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs androgen receptor inhibitors	2-я 2 nd	рВБП rPFS	23,7 vs 23,9; ОР 0,98 23.7 vs 23.9; HR 0.98	-0,2	рВБП: 12,0 vs 5,6; ОР 0,4 rPFS: 12.0 vs 5.6; HR 0.4	6,4
ALSYMPCA, 2013 [14]	Радия хлорид, ²²³ Ra vs плацебо Radium chloride, ²²³ Ra vs placebo	1-я, 2-я 1 st , 2 nd	ОВ OS	14,9 vs 11,3; ОР 0,70; $p = 0,001$ 14.9 vs 11.3; HR 0.70; $p = 0.001$	+2,8	НД NA	НД NA
TAX-327, 2004 [15]	Доцетаксел + преднизон (1 раз в 3 нед) vs митоксантрон + преднизон Docetaxel + prednisone (once every 3 weeks) vs mitoxantrone + prednisone	1-я 1 st	ОВ OS	18,9 vs 16,5; ОР 0,76; $p = 0,009$ 18.9 vs 16.5; HR 0.76; $p = 0.009$	+2,4	НД NA	НД NA
COU-AA-3026, 2013 [16]	Абиратерон/преднизон vs плацебо Abiraterone/prednisone vs placebo	1-я 1 st	рВБП/ОВ rPFS/OS	34,7 vs 30,3; ОР 0,81; $p = 0,0033$ 34.7 vs 30.3; HR 0.81; $p = 0.0033$	+4,4	рВБП: 16,5 vs 8,2; ОР 0,52; $p < 0,0001$ rPFS: 16.5 vs 8.2; HR 0.52; $p < 0.0001$	8,3
PREVAIL, 2014 [17]	Энзалутамид vs плацебо Enzalutamide vs placebo	1-я 1 st	рВБП/ОВ rPFS/OS	35,5 vs 31,1; ОР 0,77; $p = 0,002$ 35.5 vs 31.1; HR 0.77; $p = 0.002$	+4,4	рВБП: 20,0 vs 5,4; ОР 0,32; $p < 0,0001$ rPFS: 20.0 vs 5.4; HR 0.32; $p < 0.0001$	14,6
PROpel, 2023 [18]	Олапариб + абиратерон/преднизон vs плацебо + абиратерон/преднизон Olaparib + abiraterone/prednisone vs placebo + abiraterone/prednisone	1-я 1 st	ВБП PFS	42,1 vs 34,7; ОР 0,81; $p = 0,054$ 42.1 vs 34.7; HR 0.81; $p = 0.054$	+7,4	ВБП: 24,8 vs 16,6; ОР 0,66; $p < 0,001$ PFS: 24.8 vs 16.6; HR 0.66; $p < 0.001$	8,2

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; рВБП – выживаемость без рентгенологического прогрессирования; ОР – отношение рисков; ПСМА – простатический специфический мембранный антиген; НД – нет данных.

Note. OS – overall survival; PFS – progression-free survival; rPFS – radiographic progression-free survival; HR – hazard ratio; PSMA – prostate-specific membrane antigen; NA – not available.

В исследовании, выполненном в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, была проанализирована выживаемость больных мКРРПЖ, которые получали радиолигандную терапию ^{177}Lu -ПСМА и ^{225}Ac -ПСМА. В него были включены 116 пациентов, получавших лечение ^{177}Lu -ПСМА с 2022 по 2023 г., и 43 пациента, получавших лечение ^{225}Ac -ПСМА в 2023 г. В группе ^{225}Ac -ПСМА с проведенным ранее лечением ^{177}Lu -ПСМА было 26 пациентов. Всем пациентам выполнено от 1 до 6 циклов радиолигандной терапии с ^{177}Lu -ПСМА или ^{225}Ac -ПСМА с интервалами между введениями 8 ± 2 нед; вводимая активность ^{177}Lu -ПСМА составляла 5–10 ГБк, ^{225}Ac -ПСМА – 6–12 МБк. У пациентов, которые получали предшествующее лечение Радия хлоридом, ^{223}Ra , наблюдалась тенденция к увеличению ОВ как среди тех, кто получил ^{177}Lu -ПСМА, так и в подгруппе ^{225}Ac -ПСМА. Эта тенденция не достигла статистической значимости, но, очевидно, что терапия Радия хлоридом, ^{223}Ra не ухудшает результаты последующей ПСМА-терапии. Кроме того, в обеих группах пациентов не отмечено какого-либо влияния предшествующей терапии Радия хлоридом, ^{223}Ra на количество и степень выраженности гематологических нежелательных явлений. При этом у пациентов обеих групп, которые ранее получили химиотерапию таксанами, наблюдалась не достигшая статистической значимости тенденция к снижению ОВ [19].

На рис. 1, 2 представлены данные ОВ пациентов с мКРРПЖ после начала радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА или ^{225}Ac -ПСМА в зависимости от наличия терапии Радия хлоридом, ^{223}Ra в анамнезе.

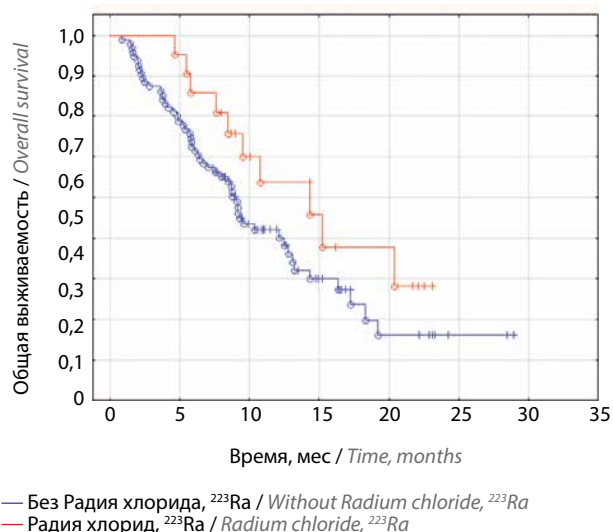


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после начала терапии ^{177}Lu -ПСМА ($n = 116$)
Fig. 1. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after the start of ^{177}Lu -PSMA therapy ($n = 116$)

Применение Радия хлорида, ^{223}Ra в прямой комбинации с ^{177}Lu -ПСМА выглядит теоретически весьма привлекательным, но оно может иметь высокие риски развития миелотоксических осложнений. Такой подход возможен только у тщательно отобранных пациентов с сохранным гематологическим статусом и под строгим мониторингом показателей крови. В настоящее время в рутинной практике такое сочетание не применяется, но проходит в рамках клинических исследований. Целью проспективного одноцентрового исследования фазы I/II AlphaBet, проведенного в Австралии, была оценка безопасности, переносимости и противоопухолевой активности комбинированной терапии Радия хлоридом, ^{223}Ra и ^{177}Lu -ПСМА у пациентов с мКРРПЖ. В I фазе были оценены 2 уровня активности ^{223}Ra (27,5 и 55,0 кБк/кг) в сочетании с 7,4 ГБк ^{177}Lu -ПСМА-I&T, вводимых внутривенно каждые 6 нед до 6 циклов. Во II фазе лечение проводилось активностями, выбранными в I фазе. В исследование были включены 36 пациентов. Токсических эффектов, ограничивающих применение препаратов, не отмечено. Рекомендуемая активность ^{223}Ra во II фазе составила 55,0 кБк/кг в сочетании с 7,4 ГБк ^{177}Lu -ПСМА-I&T, вводимыми каждые 6 нед. При медиане периода наблюдения 13,3 мес (межквартильный диапазон 8,7–17,1 мес) 11 (31 %) пациентов завершили все 6 циклов обоих видов лечения. Досрочно прекратили лечение 18 (50 %) пациентов, в основном из-за явного прогрессирования заболевания (11 (61 %)) или нежелательных явлений (3 (17 %)). Снижение уровня простатического специфического антигена не менее чем на 50 % наблюдалось у половины

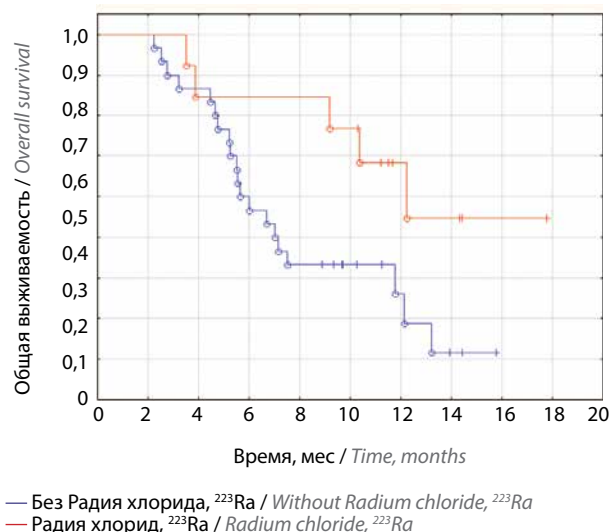


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после начала терапии ^{225}Ac -ПСМА ($n = 43$) ($p < 0,05$)
Fig. 2. Overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after the start of ^{225}Ac -PSMA therapy ($n = 43$) ($p < 0.05$)

пациентов. У 5 (14 %) из 36 пациентов зафиксированы нежелательные явления III степени тяжести или выше, связанные с лечением, включая анемию (4 (11 %)) и нейтропению (3 (8 %)), при этом случаев смерти, связанных с лечением, не было. Лимфопения III степени наблюдалась у 10 (28 %) пациентов.

Был сделан вывод, что комбинация ^{177}Lu -ПСМА-I&T и Радия хлорида, ^{223}Ra является безопасной и осуществимой у пациентов с мКРПЖ и метастазами в костях. Эти результаты оправдывают дальнейшее изучение подобных комбинированных подходов [20].

Заключение

Таким образом, достижение максимальных результатов от терапии Радия хлоридом, ^{223}Ra может быть обеспечено при соблюдении ряда правил. Необходимы правильный отбор пациентов и своевременный контроль лечения, проведение ≥ 5 циклов терапии, что возможно при применении Радия хлорида, ^{223}Ra в 1–2-й линиях терапии пациентов с мКРПЖ. Важно не пропустить «терапевтическое окно» для назначения Радия хлорида, ^{223}Ra до развития висцеральных метастазов, ухудшения состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) и появления гематологической токсичности на фоне других видов терапии. Слаженный междисциплинарный подход онкоурологов и радиологов к назначению терапии пациентам с мКРПЖ, изменения в СанПиН и наличие доступного отечественного Радия хлорида, ^{223}Ra позволили расширить сеть радионуклидных центров в регионах и своевременно применять в рутинной клинической практике эффективную линию радионуклидной терапии.

Замена импортного Радия хлорида на аналогичный препарат отечественного производства (Радия хлорид, ^{223}Ra , ООО «Простор Фарма») существенно снизила затраты здравоохранения на лечение больных мКРПЖ и повысила доступность инновационного метода лечения для пациентов данной категории. Современные клинические исследования применения комбинации Радия хлорида, ^{223}Ra с другими типами радионуклидной терапии и системной терапией должны быть учтены в клинических рекомендациях, а доступным препаратам дать старт для включения протоколов клинических апробаций на территории России с последующим внедрением в рутинную практику.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. State of oncological care in Russia in 2024. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).
2. James N.D., Tannock I., N’Dow J. et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the future. *Lancet* 2024;403(10432):1683–722. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации, 2021. Prostate cancer. Clinical guidelines, 2021. (In Russ.).
4. RUSSCO (Российское общество клинической онкологии). Практические рекомендации, 2024. RUSSCO (Russian Society of Clinical Oncology). Practical guidelines, 2024. (In Russ.).
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., Гусев И.В. и др. Радий-223 в лечении костных метастазов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы: от механизмов действия к клинической практике. *Урология* 2023;(4):68–75. DOI: 10.29188/urology.2023.4.68-75 Alyaev Yu.G., Krapivin A.A., Gusev I.V. et al. Radium 223 in treatment of bone metastases of castration-resistant prostate cancer: from mechanism of action to clinical practice. *Urologiia* = *Urology* 2023;(4):68–75. (In Russ.). DOI: 10.29188/urology.2023.4.68-75
6. Белоусов А.С., Тютин И.А., Крылов В.Н. Радионуклидная терапия при раке предстательной железы: современные подходы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2022;67(5):45–52. Belousov A.S., Tyutin I.A., Krylov V.N. Radionuclide therapy in prostate cancer: modern approaches. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost* = *Medical Radiology and Radiation Safety* 2022;67(5):45–52. (In Russ.).
7. Перепухов В.М., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях. *Онкоурология* 2024;20(4):132–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-132-138 Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M. Modern approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2024;20(4):132–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-132-138
8. Радиофармацевтический лекарственный препарат «Радия хлорид, ^{223}Ra ». О препарате. Доступно по: <https://prostorpharma.ru/preparaty/rflp-radiya-xmlorid-223ra/> Radiopharmaceutical “Radium chloride, ^{223}Ra ”. About the medication. Available at: <https://prostorpharma.ru/preparaty/rflp-radiya-xmlorid-223ra/> (In Russ.).
9. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27.03.2025 № 6 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил и норм СанПиН 2.6.4115-25 «Санитарно-эпидемиологические требования в области радиационной безопасности населения при обращении источников ионизирующего излучения» (зарегистрирован 21.04.2025 № 81916). Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202504220013> Decision Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation dated 27.03.2025 No. 6 “On approval of sanitary and epidemiologic rules and norms SanPiN 2.6.4115-25 “Sanitary and epidemiologic requirements for radiation safety of the population during circulation of sources of ionizing radiation”” (registered on 21.04.2025 No. 81916. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202504220013> (In Russ.).
10. Gillessen S., Choudhury A., Saad F. et al. A randomized multicenter open label phase III trial comparing enzalutamide vs a combination

- of radium-223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer: first results of EORTC-GUCG 1333/PEACE-3. ESMO Congress 2024. Abstract LBA1. Presented September 13, 2024.
11. Kratochwil C., Rathke H., Giesel F.L. et al. Safety and efficacy of combined radium-223 and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: the RALU trial. *J Nucl Med* 2024. DOI: 10.2967/jnumed.123.266841
 12. Wenzel M., Theissen L., Groener D. et al. Cancer control outcomes of Radium-223-pretreated Lutecium-177-PSMA Radioligand vs. Radium-223 naïve mCRPC patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2025;52(11):4025–32. DOI: 10.1007/s00259-025-07256-5
 13. Morris M.J., Castellano D., Herrmann K. et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus alternative androgen receptor pathway inhibitors in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet* 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01653-2
 14. Parker C., Nilsson S., Tombal B. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
 15. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa04072
 16. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results of a phase 3 randomised controlled trial (COU-AA-302). *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7
 17. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032
 18. Saad F., Clarke N.W., Oya M. et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094–108. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00382-0
 19. Кочетова Т.Ю., Мусабаев И.Э., Крылов В.В., Теппер Р.С. Радиолигандная терапия мКРППЖ ¹⁷⁷Lu-ПСМА и ²²⁵Ac-ПСМА: результаты проспективного одноцентрового исследования. Материалы научно-практической конференции «Радиация и организм», Обнинск, 11.2025. Kochetova T.Yu., Musabaev I.E., Krylov V.V., Tepper R.S. mCRPC radioligand therapy ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA: results of prospective single center study. Proceedings of the scientific and practical conference “Radiation and the body”, Obninsk, 11.2025. (In Russ.)
 20. Kostos L., Buteau J.P., Yeung T. et al. IphaBet: Combination of Radium-223 and [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol). *Front Med* 2022;9:1059122. DOI: 10.3389/fmed.2022.1059122

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, А.И. Пронин: обзор современной научной литературы, предоставление результатов личной практики применения радионуклидных методов терапии, консолидация опыта применения российского Радия хлорида, ²²³Ra в региональных лечебно-профилактических учреждениях в 2025 г.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the writing of the article.

V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova, A.I. Pronin: review of modern scientific literature, provision of the results of personal experience of using radionuclide therapy methods, consolidation of Russian experience of Radium chloride, ²²³Ra, use in regional treatment and prophylaxis facilities in 2025.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Т.Ю. Кочетова / T.Yu. Kochetova: <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>

А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.01.2026. Принята к публикации: 29.01.2026. Опубликовано онлайн: 27.02.2026.

Article submitted: 12.01.2026. Accepted for publication: 29.01.2026. Published online: 27.02.2026.

Станет ли даролутамид в составе двойной комбинации новым стандартом лечения метастатического гормонально-чувствительного рака предстательной железы?

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

Даролутамид – высокоаффинный антиандроген 2-го поколения, эффективность и благоприятный профиль безопасности которого доказаны в 2 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы при метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы (мГЧРПЖ) в составе тройной комбинации с доцетакселом и андрогендепривационной терапией (АДТ) (ARASENS), а также при неметастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы в составе двойной комбинации с АДТ (ARAMIS).

В настоящее время стали доступны позитивные результаты еще одного РКИ III фазы ARANOTE, направленного на сравнение эффективности двойной комбинации даролутамида с АДТ и плацебо с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ. Даролутамид значительно увеличивал выживаемость без радиологического прогрессирования, снизив риск радиологической прогрессии или смерти на 46 % по сравнению с плацебо (первичная конечная точка), а также обеспечивал преимущество по ряду вторичных конечных точек исследования, включая время до кастрационной резистентности и время до прогрессирования боли. Клиническая польза даролутамида по первичной и вторичным точкам реализовалась независимо от объема метастатической нагрузки. Данные по общей выживаемости незрелые. Частота нежелательных явлений была низкой и схожей в группах даролутамида и плацебо при более низкой частоте утомляемости в группе даролутамида. Полученные данные по эффективности даролутамида с АДТ при мГЧРПЖ сопоставимы с результатами сходных по дизайну исследований других антиандрогенов 2-го поколения – энзалутамида (РКИ III фазы ARCHES) и апалутамида (РКИ III фазы TITAN).

Потенциально комбинация АДТ с даролутамидом может претендовать на место в списке стандартных методов лечения и расширить терапевтические возможности для пациентов с мГЧРПЖ.

Ключевые слова: метастатический гормонально-чувствительный рак предстательной железы, даролутамид, андрогендепривационная терапия, опухолевая нагрузка

Для цитирования: Волкова М.И., Турупаев К.А. Станет ли даролутамид в составе двойной комбинации новым стандартом лечения метастатического гормонально-чувствительного рака предстательной железы? Онкоурология 2025;21(4):24–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-24-37>

Will darolutamide in double combination become the new standard of treatment for hormone-sensitive prostate cancer?

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

Darolutamide is a high-affinity second-generation antiandrogen, the effectiveness and favorable safety profile of which have been proven two phase III randomized clinical trials (RCTs) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) as part of a triple combination with docetaxel and androgen deprivation therapy (ADT) (ARASENS), as well as non-metastatic castration-resistant prostate cancer in the composition double combination with ADT (ARAMIS).

Positive results have now become available from another phase III RCT ARANOTE, aimed at comparing the efficacy of the double combination of darolutamide with ADT and placebo with ADT in patients with mHSPC. Darolutamide significantly prolonged radiological progression-free survival, reducing the risk of radiological progression or death by 46 % compared with placebo (primary endpoint), also provided benefit of secondary study endpoints, including time to castration resistance and time to pain progression. The clinical benefit of darolutamide in primary and secondary points was realized regardless of the volume of metastatic load. Data on overall survival is immature. The incidence of adverse events was low and similar in the darolutamide and placebo groups, with a lower incidence of fatigue in the darolutamide group. The obtained data on the effectiveness of darolutamide with ADT in mHSPC are comparable with the results of similar studies of other second-generation antiandrogens enzalutamide (ARCHES phase III RCT) and apalutamide (TITAN phase III RCT).

Potentially, the combination of ADT with darolutamide could claim a place in the list of standard treatment methods and expand therapeutic options for patients with mHSPC.

Keywords: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, darolutamide, androgen deprivation therapy, tumor burden

For citation: Volkova M.I., Turupaev K.A. Will darolutamide in double combination become the new standard of treatment for hormone-sensitive prostate cancer? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):24–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-24-37>

Андрогендепривационная терапия (АДТ) на протяжении десятилетий является стандартом лечения пациентов с метастатическим гормонально-чувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) [1–3]. В среднем, в течение первого года проведения моно-АДТ у большинства пациентов развивается кастрационная резистентность [4, 5], что резко ухудшает прогноз и качество жизни [6]. Несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы продемонстрировали улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) и увеличение времени до развития метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) у больных мГЧРПЖ, получавших двойные комбинации АДТ с ингибиторами андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерона ацетат, энзалутамид или апалутамид), а также тройные комбинации, основанные на АДТ и доцетакселе в сочетании с ИАС даролутамидом или абиратерона ацетатом, по сравнению с моно-АДТ [5, 7–14].

Во всем мире, включая Россию, у пациентов с мГЧРПЖ регистрируется недостаточное использование дуплетов и триплетов с доказанной эффективностью. Недавние исследования в США и Германии показали, что даже в 2023 г. около 30 % пациентов с мГЧРПЖ по-прежнему получали только АДТ из-за ограничения доступа к лекарственным препаратам комбинаций, а также сомнений в безопасности, переносимости и ожидания межлекарственных взаимодействий [15–18]. Таким образом, сохраняется неудовлетворенная

потребность в эффективных и безопасных режимах лекарственной противоопухолевой терапии, способных увеличить время до развития мКРРПЖ и ОВ без ущерба безопасности и качеству жизни.

Даролутамид – высокоаффинный ингибитор андрогеновых рецепторов, структура которого отличается от других препаратов группы нестероидных антиандрогенов 2-го поколения (AA2), имеющий низкую способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер и ограниченный потенциал для межлекарственных взаимодействий [19–21]. Эти свойства даролутамида делают его привлекательным препаратом комбинации для популяции больных мГЧРПЖ с сопутствующими заболеваниями, связанными со старением и полипрагмазией [22]. Даролутамид изучен в 2 крупных РКИ III фазы [14, 23, 24]. В исследовании III фазы ARASENS у пациентов с мГЧРПЖ даролутамид в комбинации с АДТ и доцетакселом значимо снизил риск смерти на 32,5 % и достоверно увеличил время до мКРРПЖ по сравнению с плацебо в комбинации с АДТ и доцетакселом [14, 23]. В РКИ III фазы ARAMIS даролутамид в комбинации с АДТ продемонстрировал улучшение показателей выживаемости без метастазов и ОВ по сравнению с моно-АДТ у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) группы высокого риска [24]. В обоих исследованиях частота нежелательных явлений (НЯ) и прекращения лечения из-за НЯ была схожей в группах даролутамида и плацебо [14, 23, 24], причем

даролутамид продемонстрировал отсутствие риска кумуляции НЯ при длительных сроках наблюдения [25, 26].

В настоящее время опубликованы результаты РКИ III фазы ARANOTE [27], направленного на изучение эффективности и безопасности двойной комбинации даролутамида и АДТ у пациентов с мГЧРПЖ. ARANOTE – глобальное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, которое проводилось в 133 клинических центрах в 15 странах Азии, Латинской Америки, Европы, Австралии, Новой Зеландии, Канады и Южной Африки. Основным критерием включения в РКИ служил морфологически подтвержденный мГЧРПЖ у мужчин в возрасте 18 лет и старше. Больные должны были иметь статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–2, адекватную функцию костного мозга, печени и почек и могли начать АДТ в течение 12 нед до рандомизации. Пациенты исключались при наличии метастатического поражения только регионарных лимфатических узлов и/или суперскане при сцинтиграфии костей скелета, а также при предшествующем использовании ИАС и/или химиотерапии для лечения рака предстательной железы [27].

Все пациенты получали АДТ по выбору исследователя (агонист или антагонист лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона или двустороннюю орхихтимию) в течение не более 12 нед до начала исследуемого лечения. Больных стратифицировали на основе наличия висцеральных метастазов, а также использования предшествующего локального лечения и рандомизировали в соотношении 2:1 в группы даролутамида (600 мг 2 раза в день) или плацебо. Все паци-

енты получали исследуемый препарат до радиологического прогрессирования, неприемлемой токсичности, начала новой противоопухолевой терапии, решения пациента или врача, а также перерыва в приеме исследуемого препарата более чем на 28 последовательных дней. Во время лечения и активного наблюдения контрольное обследование проводилось каждые 12 нед [27].

Первичной конечной точкой РКИ была выживаемость без радиологического прогрессирования (рВБП). Вторичными конечными точками эффективности являлись ОВ, время до начала последующей системной противораковой терапии, время до мКРПЖ, время до прогрессирования по простатическому специфическому антигену (ПСА), частота снижения ПСА до <0,2 нг/мл у пациентов с исходным уровнем ПСА ≥0,2 нг/мл и время до прогрессирования боли. Оценка значимости различий по вторичным конечным точкам проводилась иерархически, в вышеперечисленном порядке, при достижении значимых различий по первичной конечной точке (двусторонняя α 0,05) [27].

В РКИ ARANOTE были включены 669 пациентов с мГЧРПЖ (446 – в группу даролутамида с АДТ и 223 – в группу плацебо с АДТ). Медиана возраста составляла 70 (43–93) лет, 31,2 % пациентов были азиатами и 9,7 % – негроидами. Большинство больных имели статус ECOG 0 (49,8 %) или 1 (47,2 %). В 68,3 % случаев верифицирована аденокарцинома предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8 или выше. Медиана исходного уровня ПСА составляла 21,3 нг/мл. Метастазы *de novo* выявлены у 72,5 % пациентов, а в 12,0 % наблюдений имели место висцеральные метастазы. Демографические признаки и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между лечебными группами (табл. 1) [27].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с метастатическим гормонально-чувствительным раком предстательной железы в исследовании ARANOTE (цит. по [27], с сокращениями)

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients with hormone-sensitive prostate cancer in the ARANOTE trial (cited per [27] with omissions)

Характеристика Characteristic	Даролутамид + АДТ (n = 446) Darolutamide + ADT (n = 446)	Плацебо + АДТ (n = 223) Placebo + ADT (n = 223)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70 (43–93)	70 (45–91)
Возрастная группа, лет, n (%): Age group, years, n (%):		
<65	118 (26,5)	65 (29,1)
65–74	193 (43,3)	96 (43,0)
75–84	117 (26,2)	52 (23,3)
≥85	18 (4,0)	10 (4,5)
Соматический статус ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):		
0	235 (52,7)	98 (43,9)
1	199 (44,6)	117 (52,5)
2	12 (2,7)	8 (3,6)

Окончание табл. 1
 End of table 1

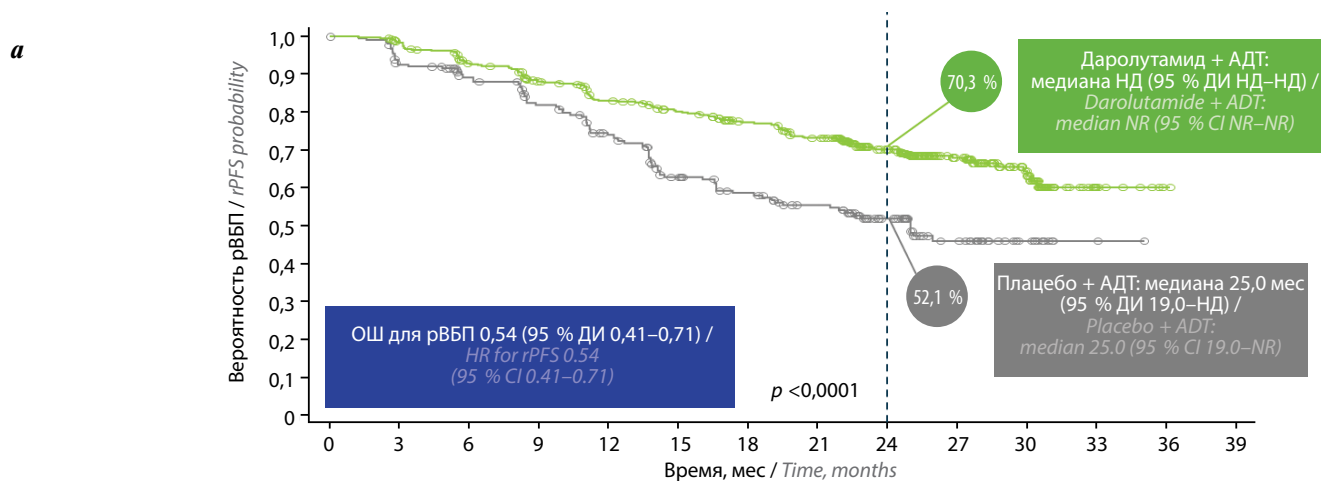
Характеристика Characteristic	Даролутамид + АДТ (n = 446) Darolutamide + ADT (n = 446)	Плацебо + АДТ (n = 223) Placebo + ADT (n = 223)
Раса, n (%): Race, n (%): европеоидная white монголоидная asian негроидная black другая other	251 (56,3) 144 (32,3) 41 (9,2) 10 (2,2)	125 (56,1) 65 (29,1) 24 (10,8) 9 (4,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score at initial diagnosis, n (%): <8 ≥8 нет данных data missing	122 (27,4) 311 (69,7) 13 (2,9)	67 (30,0) 146 (65,5) 10 (4,5)
Метаастазы исходно, n (%): Metastasis stage at initial diagnosis, n (%): de novo рецидив recurrent нет данных unknown	317 (71,1) 100 (22,4) 29 (6,5)	168 (75,3) 45 (20,2) 10 (4,5)
Исходная локализация метастазов, n (%): Extent of metastatic disease at screening, n (%): только нерегионарные лимфатические узлы nonregional lymph node metastases only кости с/без лимфатических узлов bone metastases with or without lymph node metastases висцеральные с/без поражения костей и/или нерегионарных лимфатических узлов visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases	17 (3,8) 344 (77,1) 85 (19,1)	10 (4,5) 171 (76,7) 42 (18,8)
Объем метастатического поражения*, n (%): Disease volume*, n (%): большой high малый low	315 (70,6) 131 (29,4)	157 (70,4) 66 (29,6)
Медиана исходного уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/mL	21,4 (0,02–15,915)	21,2 (0,02–8,533)
Факторы стратификации Random assignment stratification factors		
Висцеральные метастазы, n (%): Visceral metastases, n (%): есть present нет absent	53 (11,9) 393 (88,1)	27 (12,1) 196 (87,9)
Локальное лечение ранее, n (%): Prior local therapy, n (%): да yes нет no	80 (17,9) 366 (82,1)	40 (17,9) 183 (82,1)

*Большой объем – есть висцеральные метастазы и/или ≥4 метастазов в костях, включая ≥1 костного очага за пределами осевого скелета; малый объем – нет висцеральных метастазов, <4 метастазов в костях осевого скелета.

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ПСА – простатический специфический антиген.

*High volume: visceral metastases are present and/or ≥4 bone metastases including ≥bone lesions outside the axial skeleton; low volume: no visceral metastases, <4 metastases in the axial skeleton.

Note. ADT – androgen-deprivation therapy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PSA – prostate-specific antigen.



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

	446	442	388	358	330	309	285	262	186	113	54	9	1	0
Даролутамид / Darolutamide	446	442	388	358	330	309	285	262	186	113	54	9	1	0
Плацебо / Placebo	223	197	178	158	137	109	96	83	58	32	12	12	2	0

Анализ рВБП в подгруппах / rPFS analysis in the subgroups	Даролутамид (n = 446) / Darolutamide (n = 446)		Плацебо (n = 223) / Placebo (n = 223)		Стратифицированное ОШ (95 % ДИ) / Stratified HR (95 % CI)	
	События/пациенты, n/N / Events/patient, n/N	Медиана, мес / Median, months	События/пациенты, n/N / Events/patient, n/N	Медиана, мес / Median, months		
Общая популяция / Total population	128/446	НД / NR	94/223	25,0	0,54 (0,41–0,71)	
Возрастная подгруппа, лет / Age subgroup, years	<65	37/118	НД / NR	32/65	14,2	0,44 (0,27–1,71)
	65–74	53/193	НД / NR	35/96	НД / NR	0,64 (0,41–0,98)
	75–84	29/117	НД / NR	22/52	НД / NR	0,48 (0,27–0,83)
	≥85	9/18	27,4	5/10	19,2	0,51 (0,16–1,66)
Исходные значения ПСА / Baseline PSA level	<медиана / <median	58/216	НД / NR	44/111	26,0	0,55 (0,37–0,81)
	≥медиана / ≥median	67/220	НД / NR	47/108	22,9	0,55 (0,38–0,80)
Статус по ECOG на исходном уровне / Baseline ECOG performance status	0	61/235	НД / NR	37/98	НД / NR	0,55 (0,37–0,83)
	≥1	67/211	НД / NR	57/125	22,6	0,56 (0,39–0,79)
Сумма баллов по шкале Глисона на момент установления первоначального диагноза / Gleason score at initial diagnosis	Нет данных/ не оценивали / No data/not evaluated	5/13	НД / NR	4/10	13,8	
	<8	32/122	НД / NR	30/67	22,9	0,46 (0,28–0,75)
	≥8	91/311	НД / NR	60/146	25,1	0,58 (0,42–0,81)
Объем заболевания / Disease volume	большой / high	113/315	30,2	75/157	19,2	0,60 (0,44–0,80)
	малый / low	15/131	НД / NR	19/66	НД / NR	0,30 (0,15–0,60)
Раса / Race	европеоидная / white	76/251	НД / NR	55/125	22,2	0,52 (0,36–0,73)
	монголоидная / asian	38/144	НД / NR	24/65	25,0	0,59 (0,35–0,98)
	негроидная / black	10/41	НД / NR	10/24	НД / NR	0,51 (0,21–1,23)
	другая / other	4/10	НД / NR	5/9	13,7	
Географический регион / Geographical region	Европа и другие страны мира / Europe and other countries of the world	56/186	НД / NR	39/88	22,6	0,50 (0,33–0,75)
	Азия / Asia	37/141	НД / NR	23/63	25,0	0,60 (0,35–1,01)
	Латинская Америка / Latin America	35/119	НД / NR	32/72	25,1	0,56 (0,35–0,90)
Висцеральные метастазы / Visceral metastases	да / yes	21/53	НД / NR	13/27	25,0	0,71 (0,35–1,41)
	нет / no	107/393	НД / NR	81/196	25,0	0,52 (0,39–0,69)
Предшествующая местная терапия / Prior local therapy	да / yes	19/80	НД / NR	18/40	19,5	0,34 (0,17–0,66)
	нет / no	109/366	НД / NR	76/183	25,0	0,59 (0,44–0,79)

Рис. 1. Выживаемость без радиологического прогрессирования (рВБП) во всей популяции исследования ARANOTE (а) и подгруппах (б). АДТ – андрогендепривационная терапия; НД – не достигнута; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ПСА – простатический специфический антиген

Fig. 1. Radiological progression-free survival (rPFS) in the overall ARANOTE study population (a) and subgroups (b). ADT – androgen-deprivation therapy; NR – not reached; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; PSA – prostate-specific antigen

На момент окончания сбора данных для первичного анализа медиана продолжительности лечения составила 24,2 мес в группе даролутамида и 17,3 мес в группе плацебо, при этом доля пациентов, продолжавших исследуемое лечение, была больше в группе даролутамида (53,8 %) по сравнению с группой плацебо (28,3 %). Медиана последующего наблюдения равнялась 25,3 мес в группе даролутамида и 25,0 мес в группе плацебо [27].

В РКИ ARANOTE была достигнута первичная конечная точка: даролутамид значительно увеличил рВБП, снизив риск радиологического прогрессирования или смерти на 46 % по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,71; $p < 0,0001$), при этом медиана рВБП не была достигнута в группе даролутамида и равнялась 25,0 мес в группе плацебо. Двухлетняя рВБП в группе даролутамида составила 70,3 % по сравнению с 52,1 % в группе плацебо (рис. 1, а). Преимущество даролутамида в отношении рВБП сохранялось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов (рис. 1, б) [27].

Особый интерес представляет субанализ данных РКИ ARANOTE в подгруппах больных мГЧРПЖ с большой и малой метастатической нагрузкой, определенной согласно критериям РКИ SCAARTED [28]. Подгруппы метастатической нагрузки были сбалансированы по большинству показателей, однако среди пациентов с малым объемом опухолевого поражения была больше доля больных с соматическим статусом ECOG PS 0, суммой баллов по шкале Глисона < 8 , получавших предшествующую локальную терапию; также при малой метастатической нагрузке исходный уровень ПСА был ниже, чем при большой (табл. 2).

Даролутамид значительно увеличивал рВБП по сравнению с плацебо как в подгруппах малой (ОШ 0,30; 95 % ДИ 0,15–0,60) (рис. 2, а), так и большой (ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,44–0,80) (рис. 2, б) метастатической нагрузки. У больных с малым объемом метастатического поражения медиана рВБП не достигнута ни в одной из лечебных групп. У пациентов с большой метастатической нагрузкой медиана рВБП составила 30,2 мес в группе даролутамида и 19,2 мес в группе плацебо [27].

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов с большим и малым объемом опухолевого поражения* в рандомизированном клиническом исследовании III фазы ARANOTE (цит. по [28])

Table 2. Baseline characteristics of the patient with high and low disease volume* in the phase III randomized trial ARANOTE (cited per [28])

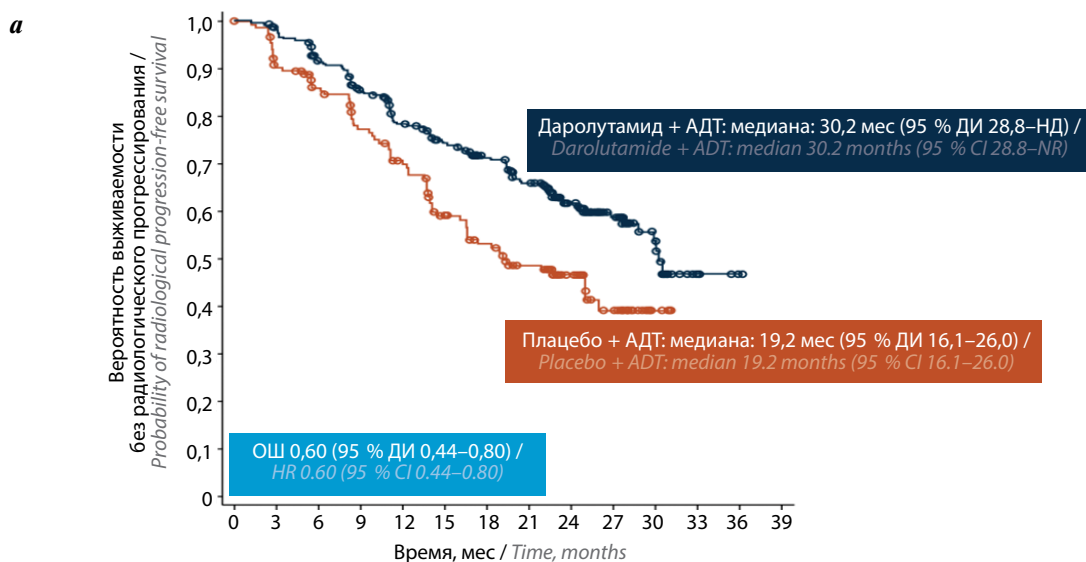
Характеристика Characteristic	Большой объем опухолевого поражения High volume		Малый объем опухолевого поражения Low volume	
	Даролутамид + АДТ (n = 315) Darolutamide + ADT (n = 315)	Плацебо + АДТ (n = 157) Placebo + ADT (n = 157)	Даролутамид + АДТ (n = 131) Darolutamide + ADT (n = 131)	Плацебо + АДТ (n = 66) Placebo + ADT (n = 66)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), year	69,0 (43–93)	69,0 (47–89)	71,0 (50–87)	70,0 (45–91)
Статус по ECOG 0, n (%) ECOG 0 performance status, n (%)	149 (47,3)	59 (37,6)	86 (65,6)	39 (59,1)
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , n (%) Gleason score ≥ 8 , n (%)	236 (74,9)	110 (70,1)	75 (57,3)	36 (54,5)
Метастазы de novo, n (%) De novo metastasis, n (%)	245 (77,8)	121 (77,1)	72 (55,0)	47 (71,2)
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/mL	28,9 (0,09–15,915)	27,0 (0,03–8533)	10,9(0,02–3915)	15,6 (0,02–7050)
Висцеральные метастазы, n (%) Visceral metastases, n (%)	53 (16,8)	27 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Локальное лечение ранее, n (%) Prior local therapy, n (%)	52 (16,5)	26 (16,6)	28 (21,4)	14 (21,2)

*Большой объем — есть висцеральные метастазы и/или ≥ 4 метастазов в костях, включая ≥ 1 костного очага за пределами осевого скелета; малый объем — нет висцеральных метастазов, < 4 метастазов в костях осевого скелета.

Примечание. АДТ — андрогендепривационная терапия; ECOG — Восточная кооперативная онкологическая группа; ПСА — простатический специфический антиген.

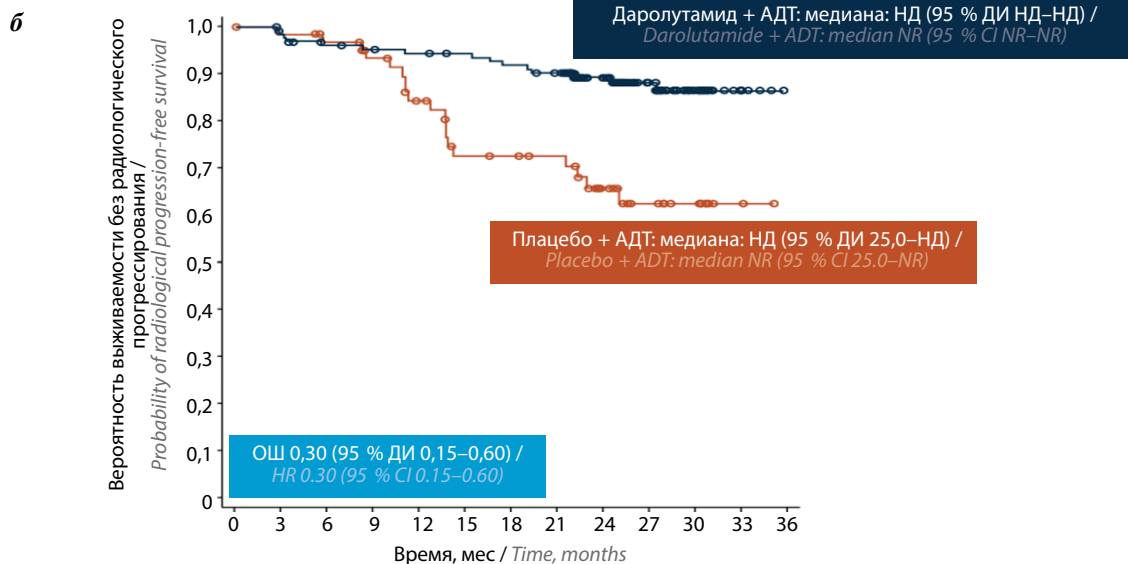
*High volume: visceral metastases are present and/or ≥ 4 bone metastases including ≥ 1 bone lesion outside the axial skeleton; low volume: no visceral metastases, < 4 metastases in the axial skeleton.

Note. ADT — androgen-deprivation therapy; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; PSA — prostate-specific antigen.



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

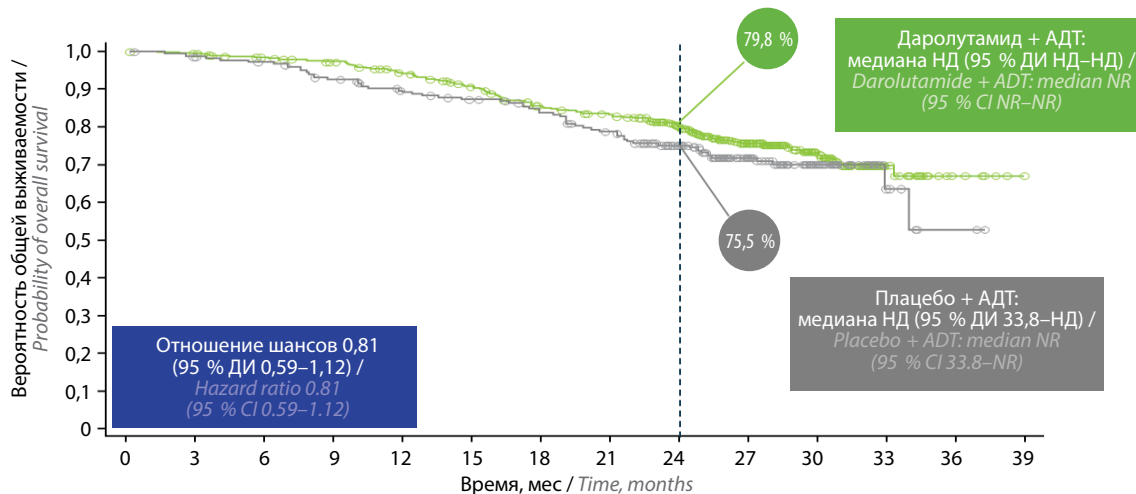
Даролутамид / Darolutamide	315	298	270	242	216	197	176	157	101	58	26	5	1	0
Плацебо / Placebo	157	138	120	105	92	73	61	50	34	17	3	0	0	0



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид / Darolutamide	131	124	118	116	114	112	109	105	85	55	28	4	0
Плацебо / Placebo	66	62	58	55	45	36	35	33	24	15	9	2	0

Рис. 2. Выживаемость без радиологического прогрессирования у пациентов с метастатическим гормонально-чувствительным раком предстательной железы с большой (а) и малой (б) метастатической нагрузкой. АДТ – андрогендепривационная терапия; НД – не достигнута; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов
Fig. 2. Radiological progression-free survival in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high (a) or low (б) disease volume. ADT – androgen-deprivation therapy; NR – not reached; CI – confidence interval; HR – hazard ratio



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Даролутамид / Darolutamide	446	440	429	417	398	374	346	322	289	169	91	26	7	0
Плацебо / Placebo	223	217	213	200	189	180	170	159	127	85	41	8	2	0

Рис. 3. Общая выживаемость во всей популяции исследования ARANOTE (первый промежуточный анализ при медиане наблюдения 25 мес). АДТ – андрогендепривационная терапия; НД – не достигнута; ДИ – доверительный интервал
Fig. 3. Overall survival in the total ARANOTE population (first interim analysis at median follow-up 25 months). ADT – androgen-deprivation therapy; NR – not reached; CI – confidence interval

Первый промежуточный анализ ОВ, проведенный после регистрации 163 смертей (103 (23,1 %) из 446 пациентов группы даролутамида и 60 (26,9 %) из 223 пациентов группы плацебо), свидетельствовал о недостоверном преимуществе даролутамида по сравнению с плацебо (ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,59–1,12), которое наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов. Двухлетняя ОВ составила 79,8 % в группе даролутамида и 75,5 % в группе плацебо (рис. 3) [27].

Также отмечено преимущество даролутамида по сравнению с плацебо по другим вторичным конечным точкам, включая время до мКРРПЖ (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,32–0,51) (рис. 4, а), время до прогрессирования по ПСА (ОШ 0,31; 95 % ДИ 0,23–0,41) (рис. 4, б), частоту снижения уровня ПСА до <0,2 нг/мл (62,6 и 18,5 %), время до начала последующей системной противоопухолевой терапии (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,29–0,56) и время до прогрессирования боли (ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,54–0,96) (табл. 3) [27].

Подгрупповой анализ по вторичным конечным точкам исследования ARANOTE подтвердил сохранение преимуществ даролутамида по сравнению с плацебо независимо от опухолевой нагрузки в отношении времени до КРРПЖ (большая метастатическая нагрузка: ОШ 0,46; 95 % ДИ 0,36–0,60; малая метастатическая нагрузка: ОШ 0,21; 95 % ДИ 0,12–0,37), времени до прогрессирования по ПСА (большая метастатичес-

кая нагрузка: ОШ 0,34; 95 % ДИ 0,25–0,46; малая метастатическая нагрузка: ОШ 0,19; 95 % ДИ 0,10–0,37) и частоты достижения уровня ПСА <0,2 нг/мл (большая метастатическая нагрузка: 54,6 % по сравнению с 15,5 %; малая метастатическая нагрузка: 82,6 % по сравнению с 25,4 %) [28].

Подгрупповой анализ выявил, что в группе даролутамида достоверное увеличение рВБП, времени до кастрационной резистентности и биохимического прогрессирования, а также частоты достижения неопределяемого ПСА отмечается во всех возрастных когортах, включая пациентов <65, 65–74 и ≥75 лет. Больные моложе 65 лет имели наиболее глубокое снижение рисков биохимического, радиологического прогрессирования и развития КРРПЖ [29].

Во всей популяции исследования ARANOTE частота возникновения НЯ любой степени, III–IV степеней (тяжелые) и V степени (фатальные), а также серьезных НЯ (требующих госпитализации) была одинаковой в группах даролутамида и плацебо (табл. 4) [27].

Большинство НЯ имели I–II степени тяжести (даролутамид: 55,5 %; плацебо: 54,3 %). НЯ III–IV степеней зарегистрированы у 30,8 и 30,3 % пациентов, получавших даролутамид и плацебо соответственно. Частота смертей из-за НЯ была низкой и не различалась в лечебных группах (21 (4,7 %) из 445 пациентов группы даролутамида и 12 (5,4 %) из 221 пациента группы плацебо). Ни одно НЯ V степени не наблюда-

Таблица 3. Ключевые результаты рандомизированного клинического исследования III фазы ARANOTE (цит. по [27], с изменениями)
Table 3. Key results of the phase III randomized ARANOTE trial (cited per [27] with changes)

Конечная точка End point	Даролутамид + АДТ (n = 446) Darolutamide + ADT (n = 446)		Плацебо + АДТ (n = 223) Placebo + ADT (n = 223)		Отношение шансов (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)
	Медиана, мес Median, months	Исход, n (%) Events, n (%)	Медиана, мес Median, months	Исход, n (%) Events, n (%)	
Первичная точка Primary end point					
Выживаемость без радиологического прогрессирования Radiological progression-free survival	НД NR	128 (28,7)	25,0	94 (42,2)	0,54 (0,41–0,71)
Вторичные точки Secondary end points					
Общая выживаемость Overall survival	НД NR	103 (23,1)	НД NR	60 (26,9)	0,81 (0,59–1,12)
Время до последующей противоопухолевой терапии Time to initiation of subsequent systemic anticancer therapy	НД NR	68 (15,2)	НД NR	74 (33,2)	0,40 (0,29–0,56)
Время до кастрационной резистентности Time to metastatic castration-resistant prostate cancer	НД NR	154 (34,5)	13,8	143 (64,1)	0,40 (0,32–0,51)
Время до прогрессирования ПСА Time to PSA progression	НД NR	93 (20,9)	16,8	108 (48,4)	0,31 (0,23–0,41)
Время до прогрессирования боли Time to pain progression	НД NR	124 (27,8)	29,9	79 (35,4)	0,72 (0,54–0,96)

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; ПСА – простатический специфический антиген.

Note. ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval; NR – not reached; PSA – prostate-specific antigen.

лось более чем у 2 больных в каждой из лечебных групп. Серьезные НЯ развились у 23,6 % пациентов группы даролутамида и у 23,5 % пациентов группы плацебо. Меньшая доля пациентов, получавших даролутамид (6,1 %), прекратили лечение из-за НЯ по сравнению с плацебо (9,0 %) [27].

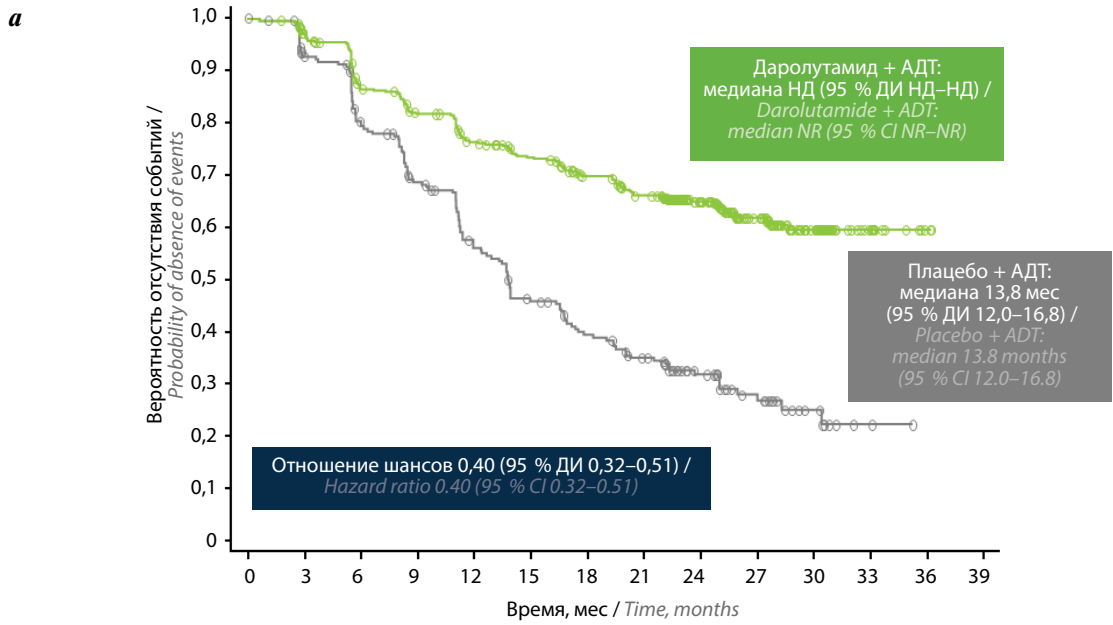
Нежелательные явления, частота которых превышала 10 % в группе даролутамида, включали анемию, артралгию и инфекции мочевыводящих путей. Частота специфичных для ИАС НЯ была на 2 % выше в группе даролутамида, чем в группе плацебо, в отношении заболеваний коронарных артерий, нарушений сердечного ритма, вазодилатации и приливов и на <2 % выше в группе даролутамида, чем в группе плацебо, в отношении переломов костей, ментального расстройства, сыпи, падений и снижения массы тела. Различий в частоте сердечной недостаточности между группами лечения не наблюдалось. В группе плацебо по сравнению с группой даролутамида была зарегистрирована более высокая частота усталости, церебральной ишемии, сахарного диабета и гипергликемии. Пациенты с судорогами

не исключались из исследования, однако о развитии судорог на фоне терапии ни в одной из лечебных групп не сообщалось [27].

В подгруппах пациентов с большим и малым объемом метастатического поражения частота возникновения НЯ, связанных с лечением, была низкой и схожей между группами рандомизации. Более низкие показатели утомляемости и прекращения терапии из-за НЯ, вызванных лечением, в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо наблюдались при малой метастатической нагрузке по сравнению с большой (2,3 % против 13,8 % и 3,1 % против 10,8 % соответственно) [28].

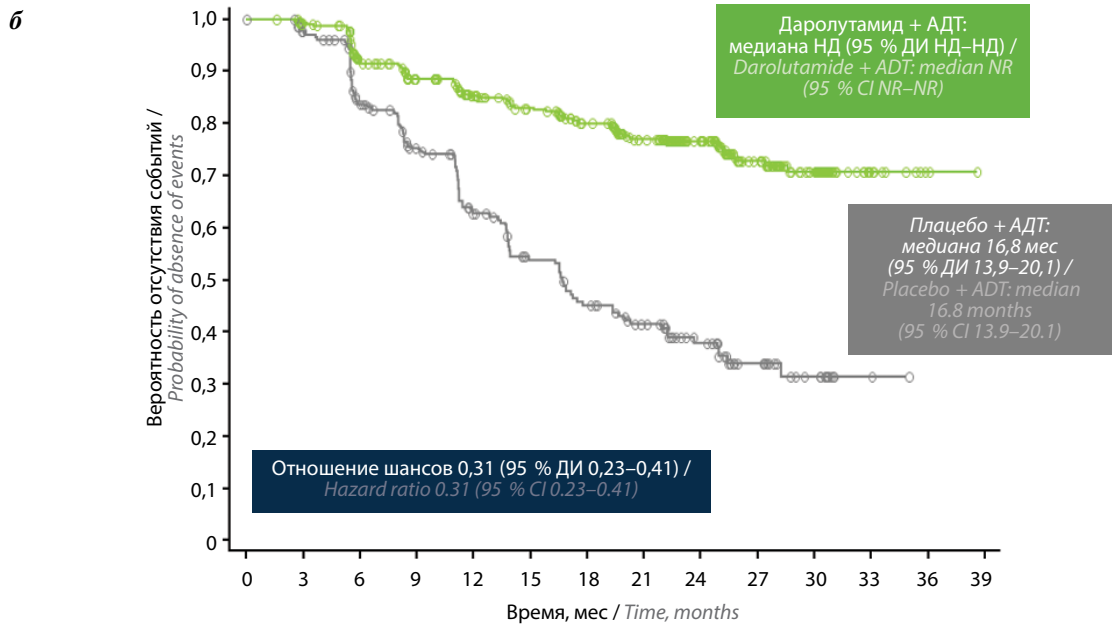
По мере увеличения возраста отмечено незначительное нарастание частоты НЯ, сопоставимое в обеих лечебных группах.

Оценка качества жизни с помощью анкеты Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate выявила значимое увеличение времени до ухудшения самочувствия у пациентов, рандомизированных на терапию даролутамидом по сравнению с группой



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид / Darolutamide	446	417	364	339	312	293	268	245	177	110	51	14	2	0
Плацебо / Placebo	228	197	167	139	110	88	73	61	42	25	10	2	0	0



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид / Darolutamide	446	408	357	330	301	280	256	220	158	95	48	12	2	0
Плацебо / Placebo	223	195	158	130	102	81	67	54	36	20	9	2	0	0

Рис. 4. Время до развития метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (а) и прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (б) во всей популяции исследования ARANOTE. АДТ – андрогендепривационная терапия; НД – не достигнута; ДИ – доверительный интервал
Fig. 4. Time to metastatic castration-resistant prostate cancer (а) and prostate-specific antigen progression (б) in the overall ARANOTE study population. ADT – androgen-deprivation therapy; NR – not reached; CI – confidence interval

Таблица 4. Безопасность терапии в рандомизированном клиническом исследовании III фазы ARANOTE (цит. по [27]), n (%)
Table 4. Safety of therapy in the phase III randomized ARANOTE trial (cited per [27]), n (%)

Нежелательные явления Adverse events	Даролутамид + АДТ (n = 445) Darolutamide + ADT (n = 445)	Плацебо + АДТ (n = 221) Placebo + ADT (n = 221)
Любые Any	405 (91,0)	199 (90,0)
Серьезные Serious	105 (23,6)	52 (23,5)
III–IV степеней Grade III–IV	137 (30,8)	67 (30,3)
V степени Grade V	21 (4,7)	12 (5,4)
Привели к окончательной отмене терапии Adverse event leading to permanent discontinuation of study drug	27 (6,1)	20 (9,0)

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия.
Note. ADT – androgen-deprivation therapy.

плацебо (ОШ 0,76; 95 % ДИ 0,61–0,94). Данная закономерность сохранялась во всех возрастных подгруппах [29].

Основной недостаток РКИ ARANOTE – это выбор лечебного режима в группе контроля. Моно-АДТ на момент разработки дизайна исследования уже не входила в стандарты лечения мГЧРПЖ и являлась неоптимальной терапией. Объединение синхронно проводившихся исследований ARANOTE и ARASENS с прямым сравнением двойных комбинаций, основанных на АА2 или доцетакселе с АДТ, и триплета АА2 с доцетакселем и АДТ могло бы ответить на актуальный вопрос о месте триплетов в лечении больных мГЧРПЖ. Рандомизация в соотношении 2:1, уменьшившая группу контроля, является фактором, ограничивающим подгрупповой анализ. Выбор рВБП в качестве первичной конечной точки делает ожидающиеся данные по ОВ менее убедительными. Сильной стороной исследования является высокая степень разнородности популяции пациентов в отношении как демографических показателей (включались пациенты старческого возраста, больные различных этнических групп), так и характеристик опухолевого процесса [27].

Бурное изменение ландшафта лечебных опций после завершения ряда РКИ III фаз, продемонстрировавших значимое снижение риска смерти при интенсификации лечения мГЧРПЖ путем введения в схему лечения ИАС с доцетакселем или без него, ставит практикующих врачей перед выбором, который осложняется отсутствием прямых сравнительных исследований двойных комбинаций, основанных на ИАС с АДТ, и триплетов, включающих АА2, доцетаксел и АДТ [1–3].

Даролутамид – привлекательный препарат комбинации. В РКИ III фазы ARASENS [23] и ARANOTE [27, 28] доказано значимое увеличение эффективности АДТ при введении в схему лечения даролутамида с доцетакселем или без него. Оба исследования продемонстрировали благоприятный профиль безопасности комбинаций, основанных на даролутамиде, подтверждая результаты, полученные ранее в РКИ III фазы ARAMIS [25, 26].

Комбинация АДТ и даролутамида – третий дуплет, основанный на АА2, позволивший добиться улучшения результатов лечения мГЧРПЖ в крупном РКИ III фазы [27, 28]. Результаты исследования ARANOTE [27, 28] во многом сопоставимы с данными, полученными в сходных с ним по дизайну РКИ III фазы энзалутамида (ARCHES) [12, 30] и апалутамида (TITAN) [10], сравнивавших АДТ в комбинации с АА2 и моно-АДТ. При медиане наблюдения 25 мес даролутамид значимо снижал риск радиологического прогрессирования и смерти на 46 % (ОШ 0,54; 95 % ДИ 0,41–0,71) [27]. В исследовании энзалутамида ARCHES при медиане наблюдения 45 мес этот показатель составил 61 % (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,30–0,50) [30]. В исследовании апалутамида TITAN при медиане наблюдения 44 мес риск радиологического прогрессирования и смерти снижался на 52 % (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,39–0,60) [10]. Преимущество рВБП при использовании АДТ с АА2 по сравнению с моно-АДТ во всех исследованиях сохранялось независимо от метастатической нагрузки [10, 12, 27, 28, 30].

В настоящее время данные по ОВ, являющейся вторичной конечной точкой РКИ ARANOTE, незрелые и разница результатов в пользу даролутамида

не достигла статистической значимости (ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,59–1,12). В исследовании энзалутамида ARCHES ОВ также являлась вторичной точкой, и первый промежуточный анализ данных показал аналогичные результаты (ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,53–1,25) [12]. Результаты РКИ TITAN сложно сопоставить с данными ARANOTE, поскольку ОВ являлась первичной конечной точкой исследования апалутамида наряду с рВБП [10].

Недавний сетевой метаанализ включил данные 11 РКИ III фазы ($n = 10\,372$), сравнивавших комбинированные режимы и моно-АДТ при мГЧРПЖ: ENZAMET, CHAARTED, GETUG-AFU-15, рукава C и G платформы исследований STAMPEDE, LATITUDE, TITAN, ARCHES, PEACE-1, ARASENS и ARANOTE [9, 13, 27, 30–34]. Схемы лечения варьировали от дуплетной терапии ИАС (абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид или даролутамид) с АДТ или химиотерапии доцетакселом с АДТ до триплетной терапии, которая сочетала ИАС (абиратерона ацетат или даролутамид) с доцетакселом и АДТ. Первичной конечной точкой метаанализа была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Из-за отсутствия данных по ВБП в РКИ ARASENS в качестве суррогата использовалось время до мКРППЖ. Метаанализ был сфокусирован на общей когорте всех пациентов с мГЧРПЖ. ВБП в исследованиях дуплетов с АА2 (TITAN, ARCHES и ARANOTE) была проанализирована отдельно после стратификации больных по объему метастатической нагрузки в соответствии с критериями РКИ CHAARTED. Также был проведен эксплоративный анализ ОВ в общей когорте пациентов с мГЧРПЖ. Медиана наблюдения в исследованиях колебалась от 25 мес в ARANOTE до 84 мес в GETUG-AFU-15. Также во включенных в метаанализ РКИ имели место различия в числе пациентов в группах лечения и контроля, в долях больных с разной метастатической нагрузкой и предыдущей терапией, а также с разным соматическим статусом ECOG [35].

Метаанализ подтвердил значимое преимущество всех двойных и тройных схем по сравнению с моно-АДТ в отношении ВБП. Дуплеты АДТ с АА2 (РКИ TITAN, ARCHES и ARANOTE; $n = 2871$) продемонстрировали достоверное увеличение ВБП по сравнению с моно-АДТ независимо от объема опухолевой нагрузки. Комбинация АДТ и даролутамида по сравнению с моно-АДТ показала преимущество ВБП (ОШ 0,54; 95 % ДИ 0,36–0,81), сопоставимое с другими двойными комбинациями как в общей популяции боль-

ных мГЧРПЖ, так и в подгруппах с малой или большой метастатической нагрузкой. В эксплоративном анализе ОВ отмечено статистически значимое преимущество ОВ для всех двойных и тройных комбинаций в общей когорте по сравнению с моно-АДТ, за исключением даролутамида с АДТ (ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,59–1,12), в исследовании которого данные по ОВ являются незрелыми [35].

РКИ III фазы ARANOTE подтвердило благоприятный профиль безопасности и переносимости даролутамида, ранее продемонстрированный в РКИ ARAMIS и ARASENS [14, 24, 36]. ARANOTE является первым исследованием АА2, которое продемонстрировало более низкий уровень утомляемости в группе лечения (5,6 %) по сравнению с группой плацебо (8,1 %) [27]. В исследованиях ARCHES и TITAN терапия энзалутамидом и апалутамидом оказалась ассоциирована с более высокими показателями утомляемости (24,1 и 19,7 % соответственно) [10, 30]. В ARANOTE частота прекращения лечения из-за НЯ была ниже в группе даролутамида (6,1 %), чем в группе плацебо (9,0 %), что подтверждает хорошую переносимость комбинации в этой популяции пациентов. Эти результаты согласуются с данными исследования даролутамида с АДТ ARAMIS при неметастатическом КРППЖ [24, 36] и результатами крупного исследования реальной практики, в котором частота прекращения приема даролутамида была значительно ниже по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом [37].

Таким образом, результаты второго исследования даролутамида у пациентов с мГЧРПЖ ARANOTE дополняют позитивные данные РКИ ARASENS, предоставляя возможность выбора режима комбинированного лечения с доцетакселом или без него в соответствии с индивидуальными потребностями и предпочтениями пациентов. Результаты ARANOTE подтверждают доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности даролутамида. Даролутамид с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ продемонстрировал не только статистически, но и клинически значимое снижение риска радиологического прогрессирования при минимальной токсичности. Для того, чтобы сделать окончательный вывод относительно величины преимущества ОВ в РКИ ARANOTE по сравнению с другими дуплетами, основанными на АА2, необходимо более длительное наблюдение. Потенциально комбинация АДТ с даролутамидом может претендовать на место в списке стандартных методов лечения и расширить терапевтические возможности для пациентов с мГЧРПЖ.

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

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–69. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):242–69. (In Russ.).
2. 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
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
4. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
5. James N.D., Spears M.R., Sydes M.R. Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1696–7. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
6. Boye M., Ribbans A., Leith A. et al. Real-world health-related quality of life and caregiver need in patients with metastatic hormone-sensitive and metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6_suppl):abstr 54.
7. 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
8. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
9. 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 CHARTEd trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
10. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
11. Armstrong A.J., Azad A.A., Iguchi T. et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1616–22. DOI: 10.1200/JCO.22.00193
12. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
13. 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
14. 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
15. Leith A., Ribbands A., Kim J. et al. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. *BMC Urol* 2022;22(1):33. DOI: 10.1186/s12894-022-00979-9
16. Raval A.D., Chen S., Littleton N. et al. Underutilization of androgen deprivation therapy (ADT) intensification for the treatment of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a systematic review of real-world database studies. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):abstr 66.
17. Raval A.D., Lunacek O., Kom M.J. et al. Real-world intensification beyond androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in the United States 2017–2023: an administrative claims database study. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):abstr e17082.
18. Wenzel M., Banek S., Chun F.K.H. et al. Contemporary treatment standards and trends of systemic therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer – Implementing study data in clinical practice [article in German]. *Urologie*. DOI: 10.1007/s00120-024-02410-7
19. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007. DOI: 10.1038/srep12007
20. 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
21. Williams S.C.R., Mazibuko N., O'Daly O. et al. Comparison of cerebral blood flow in regions relevant to cognition after enzalutamide, darolutamide, and placebo in healthy volunteers: a randomized crossover trial. *Target Oncol* 2023;18(3):403–13. DOI: 10.1007/s11523-023-00959-5
22. Shore N., Garcia-Horton V., Terasawa E. et al. Safety differences across androgen receptor inhibitors in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2023;19(5):385–95. DOI: 10.2217/fon-2022-1123
23. 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
24. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
25. Shore N.D., Gratzke C., Feyerabend S. et al. Extended safety and tolerability of darolutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer and adverse event time course in ARAMIS. *Oncologist* 2024;29(7):581–8. DOI: 10.1093/oncolo/oyae01
26. Shore N.D., Luz M., Ulys A. et al. Long-term safety and tolerability of darolutamide and duration of treatment in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the ARAMIS Rollover Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(6_suppl):abstr 147.
27. 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
28. Saad F., Shore N.D., Vjaters E. et al. Darolutamide plus ADT in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by disease volume: Subgroup analysis of the phase 3 ARANOTE trial. *J Clin Oncol* 2025;43(5). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.151
29. Carles J., Tombal B., Hussain M. et al. Age-related efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the phase 3 ARASENS trial. *Eur Urol Oncol* 2025;S2588-9311(25)00255-X. DOI: 10.1016/j.euo.2025.10.001
30. 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, Thursday, Sep 16, 2021 – Tuesday, Sep 21, 2021.
31. 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

32. 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
33. 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(5):686–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
34. Chi K.N. LATITUDE study – final analysis of phase III study in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer. 2019 American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) #GU19, February 14–16, 2019; San Francisco, CA; 2019.
35. Hoeh B., Wenzel M., Tian Z. et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: an updated network meta-analysis including ARANOTE data. *Eur Urol Focus* 2025;11(2):386–90. DOI: 10.1016/j.euf.2024.11.004
36. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
37. George D.J., Morgans A.K., Constantinovici N. et al. Androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2024;7(8):e2429783. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29783

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>

К.А. Турупаев / K.A. Turupaev: <https://orcid.org/0000-0001-8887-5108>

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: 10.02.2026. Принята к публикации: 25.02.2026. Опубликовано онлайн: 27.02.2026.

Article submitted: 10.02.2026. Accepted for publication: 25.02.2026. Published online: 27.02.2026.

Терапия ^{177}Lu -ПСМА больных раком предстательной железы. Стратегия «каникул». Пилотное исследование

А.В. Парнас, А.С. Крылов, Б.М. Хакулова, А.В. Филимонов, А.И. Пронин, В.С. Ильяков, А.А. Румянцев
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия,
115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Вадимович Парнас alexandrparnas@gmail.com

Цель исследования – оценка стратегии временного прерывания таргетной терапии с использованием простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) – ^{177}Lu -ПСМА.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, включившее 30 пациентов, разделенных на 2 группы: 1-ю (основную; $n = 16$), в которой пациенты получали от 2 до 4 фракций ^{177}Lu -ПСМА и переходили на режим наблюдения («каникулы»), и 2-ю (контрольную; $n = 14$), в которой пациенты завершили стандартные 6 фракций. Оценивались показатели снижения уровня простатического специфического антигена, выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота побочных эффектов и влияние комбинированной терапии (^{177}Lu -ПСМА + энзалутамид).

Результаты. В 1-й группе снижение уровня простатического специфического антигена более чем на 50 % определялось у 100 % пациентов, во 2-й – у 92,3 %. Медиана ВБП составила 8 мес в 1-й группе и 6 мес во 2-й. Серьезных побочных эффектов (>II степени тяжести) не наблюдалось. Комбинация с энзалутамидом ассоциировалась с увеличением ВБП (медиана 12 мес против 6 мес). Пациенты с низкодифференцированной опухолью (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 9) и предшествовавшей терапией ^{223}Ra имели худший прогноз (медиана ВБП – 5 мес).

Заключение. Прерывание терапии ^{177}Lu -ПСМА после 2–4 фракций с последующим возобновлением при прогрессировании – перспективная стратегия, позволяющая балансировать между эффективностью и безопасностью. Этот подход особенно актуален для пациентов с ограниченной метастатической нагрузкой и высоким риском гематологической токсичности. Однако, учитывая ограниченность и гетерогенность выборки, требуется детальное изучение на более крупной когорте пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ^{177}Lu -ПСМА, радионуклидная терапия, радиолигандная терапия, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ^{18}F -ПСМА

Для цитирования: Парнас А.В., Крылов А.С., Хакулова Б.М. и др. Терапия ^{177}Lu -ПСМА больных раком предстательной железы. Стратегия «каникул». Пилотное исследование. Онкоурология 2025;21(4):38–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-38-46>

^{177}Lu -PSMA therapy in patients with prostate cancer. “Holiday” strategy. Pilot study

A. V. Parnas, A. S. Krylov, B. M. Khakulova, A. V. Filimonov, A. I. Pronin, V. S. Ilyakov, A. A. Rumyantsev

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Aleksandr Vadimovich Parnas alexandrparnas@gmail.com

Aim. To evaluate the strategy of temporary interruption of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted therapy ^{177}Lu -PSMA.

Materials and methods. A retrospective observational study was conducted which included 30 patients divided into two groups: treatment group ($n = 16$) received 2 to 4 fractions of ^{177}Lu -PSMA and switched to observation (“holiday”), and control group ($n = 14$) completed the standard 6 fractions. Prostate-specific antigen (PSA) reduction rates, progression-free survival (PFS), adverse event rate, and effect of combination therapy (^{177}Lu -PSMA + enzalutamide) were evaluated.

Results. In the first group, a decrease in PSA by more than 50 % was observed in 100 % of patients, in the second group in 92.3 %. The median PFS was 8 months in the first group and 6 months in the second. No serious adverse events (> grade II) were observed. Combination with enzalutamide was associated with improved PFS (median 12 months vs 6 months). Patients with poorly differentiated tumors (Gleason ≥ 9) and previous ^{223}Ra therapy had worse prognosis (median PFS 5 months).

Conclusion. Interruption of ^{177}Lu -PSMA therapy after 2–4 fractions with subsequent continuation in case of progression is a promising strategy that allows balancing between efficacy and safety. This approach is especially relevant for patients with limited metastatic burden and high risk of hematological toxicity. However, given the limited and heterogeneous patient sample, a detailed study in a larger patient cohort is necessary.

Keywords: prostate cancer, ^{177}Lu -PSMA, radionuclide therapy, radioligand therapy, positron emission tomography/computed tomography, ^{18}F -PSMA

For citation: Parnas A.V., Krylov A.S., Khakulova B.M. et al. ^{177}Lu -PSMA therapy in patients with prostate cancer. "Holiday" strategy. Pilot study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):38–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-38-46>

Введение

Согласно данным GLOBOCAN 2020, ежегодно регистрируется около 1,6 млн новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) и 366 тыс. смертей от него [1]. Лечебная стратегия РПЖ включает несколько подходов, выбор которых зависит от стадии заболевания и агрессивности опухоли: хирургическое лечение, гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия и другие лечебные методики. РПЖ остается одной из ведущих причин онкологической смертности среди мужчин, при этом метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) представляет наибольшую терапевтическую сложность, так как характеризуется наиболее агрессивным течением [2].

Внедрение радиолигандной терапии (РЛТ) с использованием простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) ^{177}Lu -ПСМА-617 ознаменовало прорыв в лечении мКРРПЖ, продемонстрировав медиану общей выживаемости (ОВ) 15,3 мес в исследовании VISION [3]. Стандартный режим фракционирования предполагает введение 7,4 ГБк каждые 6 нед, что обусловлено периодом полураспада ^{177}Lu (6,65 сут) и необходимостью восстановления гемопоэза [4]. Снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 30 % после 1–2 курсов ассоциировано с увеличением ОВ до 18,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,43; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,63) [5]. Рекомендованная продолжительность лечения — 4–6 фракций, однако у пациентов с положительным ответом (снижение уровня ПСА ≥ 50 % от исходного значения, стабилизация процесса по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ПСМА-трейсерами) и отсутствием токсичности \geq II степени терапия может быть продлена до 8 фракций [6]. Ключевым фактором коррекции активности радиофармацевтического лекарственного препарата служит гематологическая токсичность. При тромбоцитопении II степени (50 – $75 \times 10^9/\text{л}$)

возможна редукция активности на 20 % (до 5,9 ГБк), а интервал между введениями увеличивают до 8–10 нед. Нейтропения II степени ($1,0$ – $1,5 \times 10^9/\text{л}$) требует увеличения промежутка до 9 нед, тогда как уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ или нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ является абсолютным противопоказанием к дальнейшему лечению [7]. У пациентов с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации < 40 мл/мин) рекомендована редукция активности на 20 % для минимизации эффектов нефротоксичности [8]. Современные исследования подчеркивают роль адаптивных стратегий. В протоколе Therap (2022) активность варьировалась от 6,0 до 8,5 ГБк в зависимости от индивидуальной переносимости, что позволило уменьшить частоту тромбоцитопении III степени с 12 до 7 % без снижения эффективности лечения [9].

Эффективность ПСМА-таргетной РЛТ варьирует в зависимости от ранее проводимой терапии. У больных, ранее получавших химиотерапию таксанами, применение ^{177}Lu -ПСМА увеличивает медиану ОВ до 15,3 мес против 11,3 мес (ОР 0,62; $p < 0,001$) с достижением снижения уровня ПСА ≥ 50 % у 46 % пациентов и частичным ответом по данным ПЭТ/КТ в 82 % случаев [3, 9]. Важную роль в оптимизации ответа играет комбинация с энзалутамидом — антиандрогеном 2-го поколения, который усиливает экспрессию рецепторов ПСМА посредством подавления сигнального пути андрогеновых рецепторов. Совместное применение ^{177}Lu -ПСМА с энзалутамидом повышает частоту ПСА-ответа до 68 % (против 52 % при монотерапии), что особенно актуально для пациентов с исходно низкой ПСМА-экспрессией (максимальный показатель степени накопления радиофармацевтического препарата (SUV_{max}) < 5), где предварительный 4–6-недельный курс энзалутамида становится обязательным элементом подготовки [9]. Кроме того, увеличение интервалов между фракциями из-за токсичности у 30 % пациентов ассоциировано со снижением

медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 1,8 мес [10]. Таким образом, персонализация режима дозирования ^{177}Lu -ПСМА требует оценки данных ПЭТ/КТ с ПСМА-трейсерами, динамики уровня ПСА и профиля токсичности.

Перспективными представляются клинические исследования, проверяющие терапевтическую стратегию на основе искусственного интеллекта для прогнозирования оптимальных интервалов и режимов дозирования [11].

Цель исследования – оценка стратегии временного прерывания ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 30 пациентов с мКРРПЖ, получивших терапию ^{177}Lu -ПСМА в период с 2021 по 2023 г., разделенных на 2 группы:

- 1-я группа (основная; $n = 16$) – пациенты, получившие от 2 до 4 фракций радионуклидной терапии с переходом на режим наблюдения («каникулы») до момента прогрессирования;
- 2-я группа (контрольная; $n = 14$) – пациенты, завершившие стандартные 6 фракций ^{177}Lu -ПСМА-617 с дальнейшим наблюдением до прогрессирования.

Критерии включения: подтвержденный мКРРПЖ с прогрессированием на фоне антиандрогенной терапии (энзалутамид, абиратерон) и/или химиотерапии таксанами. Исключены пациенты со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ≥ 3 , отсутствием очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 (фиксация на уровне «фоновых» значений), а также с тяжелой сопутствующей патологией (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, уровень гемоглобина $< 80 \times 10^9/\text{л}$).

Терапию ^{177}Lu -ПСМА проводили в отделении радионуклидной терапии. Радиофармацевтический лекарственный препарат вводили внутривенно медленно активностью 7,5 ГБк (± 20 %). Пациенты находились на закрытом режиме в «активной» палате в течение суток. На следующий день после проведения дозиметрии всем пациентам для оценки динамики метастатического поражения, распределения ^{177}Lu -ПСМА, а также в качестве метода «контроля качества» выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с КТ (ОФЭКТ/КТ). Интервал между введениями составлял 6–8 нед. Продолжительность лечения определяли индивидуально на основании динамики уровня ПСА (продолжение при снижении ≥ 30 %), данных контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и гематологических показателей.

Контрольные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 выполняли после каждого 2-го введения радиофармацевтического лекарственного препарата или 1 раз в 3 мес

в период наблюдения с анализом значений SUVmax, компьютерно-томографической картины, что позволяло объективно оценить динамику заболевания.

Также дополнительно были проанализированы данные 13 пациентов, получавших комбинированную терапию энзалутамидом и ^{177}Lu -ПСМА.

Первичной конечной точкой являлась ВБП. Вторичные конечные точки включали частоту ответа по уровню ПСА (≥ 50 % снижение от исходного), частоту и степень побочных эффектов.

Критериями приостановки ПСМА-таргетной РЛТ ^{177}Lu -ПСМА в нашем исследовании были:

- значимое снижение уровня ПСА после 2–4 фракций (в подавляющем большинстве случаев более чем в 10 раз);
- стабилизация очагов по данным ПЭТ/КТ с ПСМА (в отдельных случаях полный регресс признаков «активного» опухолевого процесса);
- отсутствие клинических проявлений заболевания;
- развитие неприемлемой токсичности ($> \text{II}$ степени тяжести).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Real Statistics для Excel (версия 7.6). Для сравнения количественных показателей между группами применяли U-критерий Манна–Уитни, для категориальных переменных – точный критерий Фишера или χ^2 . ВБП анализировали методом Каплана–Майера с построением кривых и оценкой значимости различий с помощью *log-rank*-теста. Многофакторный анализ проводили с использованием регрессии Кокса. Во всех тестах статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Доверительные интервалы рассчитывали для 95 % уровня значимости.

Результаты

Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 70,3 года, 2-й группы – 72,5 года. В 1-й группе у половины пациентов (50 %) по данным гистологического исследования имела место низкая степень дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона (≥ 9 баллов), во 2-й группе – у 84,6 %. Медиана уровня ПСА на момент начала терапии в 1-й группе составила 89,2 (1,9–365) нг/мл, во 2-й группе – 126,8 (2,87–495) нг/мл. Медиана уровня ПСА по окончании терапии в 1-й группе составила 9,1 (0,021–50,7) нг/мл, во 2-й группе – 3,7 (0,409–124) нг/мл. В 1-й группе снижение уровня ПСА более чем на 50 % определялось у 100 % пациентов, во 2-й группе – у 92,3 %. Также стоит отметить, что в 1-й группе (≤ 4 фракций) у 1 пациента перед переходом на наблюдение определялся уровень ПСА 50,7 нг/мл. В случае исключения его из статистического анализа медиана уровня ПСА после лечения составляла бы 1,8 (0,021–6,72) нг/мл.

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Общие данные пациентов, включенных в исследование, уровень ПСА до и после лечения

Table 1. Data of patients included in the study, PSA levels before and after treatment

Характеристика Characteristic	1-я группа (≤ 4 фракций) 1 st group (≤ 4 fractions)	2-я группа (6 фракций) 2 nd group (6 fractions)	<i>p</i>
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	70,3 (62–88)	72,5 (58–90)	0,45
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 9 , % Gleason score ≥ 9 , %	50,0	84,6	0,02
Медиана уровня ПСА перед началом лечения (диапазон), нг/мл Median PSA level prior to treatment (range), ng/mL	89,2 (1,9–365)	126,8 (2,87–495)	0,43
Медиана уровня ПСА после лечения (диапазон), нг/мл Median PSA level after treatment (range), ng/mL	9,1 (0,021–50,7)	3,7 (0,409–124)	0,01
Снижение уровня ПСА >50 %, % PSA level decrease >50 %, %	100	92,3	0,04

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

Подавляющее большинство пациентов ($n = 25$; 83,3 %) перед началом ПСМА-таргетной РЛТ получали лечение доцетакселом и в половине случаев ($n = 15$; 50 %) – кабазитакселом; 66 % ($n = 20$) пациентов получали энзалутамид ранее, 56 % – терапию абиратероном. Также суммарно 13 (43,33 %) пациентов (5 – из 1-й группы и 8 – из 2-й группы) получали комбинированную терапию энзалутамидом с ^{177}Lu -ПСМА (табл. 2).

В 1-й группе ($n = 16$) медиана ВВП составила 8 мес (95 % ДИ 6–14), во 2-й группе – 6 мес (95 % ДИ 5–15) (рис. 1).

По данным *log-rank*-теста ($p = 0,45$) не выявлены статистически значимые различия между группами, обе группы демонстрировали сходную эффективность терапии, однако определялась значительная индивидуальная вариабельность ответа. У 20–30 % пациентов в обеих группах определялась длительная ВВП (>1 года).

Таблица 2. Предшествующее лечение до ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА, n (%)

Table 2. Previous treatment before PSMA-targeted therapy with ^{177}Lu -PSMA, n (%)

Препарат/метод Drug/method	Получали Was administered to	Не получали Was not administered to
Доцетаксел Docetaxel	25 (83,3)	5 (16,7)
Кабазитаксел Cabazitaxel	15 (50,0)	15 (50,0)
Абиратерон Abiraterone	17 (56,67)	13 (43,33)
Энзалутамид (ранее) Enzalutamide (previous)	20 (66,67)	10 (33,33)
^{223}Ra	7 (23,33)	23 (76,67)
Энзалутамид (комбинация с ^{177}Lu -ПСМА) Enzalutamide (combination with ^{177}Lu -PSMA)	13 (43,33)	17 (56,67)

Примечание. ПСМА – простатический специфический мембранный антиген.
 Note. PSMA – prostate-specific membrane antigen.

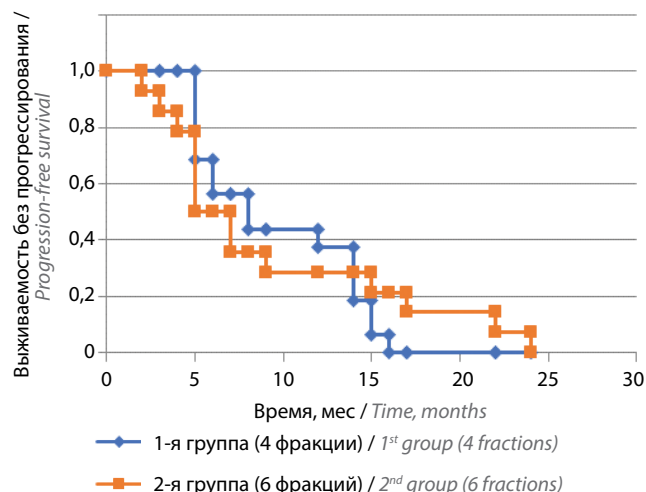


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в 1-й и 2-й группах (метод Каплана–Майера)
 Fig. 1. Progression-free survival in the 1st and 2nd groups (Kaplan–Meier curves)

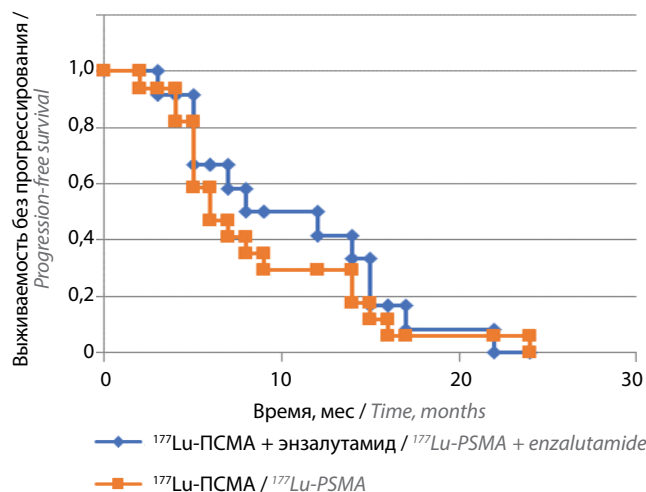


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах комбинированной терапии энзалутамида с ¹⁷⁷Lu-ПСМА и монотерапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА (метод Каплана–Майера)
 Fig. 2. Progression-free survival in the enzalutamide combination and ¹⁷⁷Lu-PSMA monotherapy groups (Kaplan–Meier curves)

Вторая группа характеризовалась более широким диапазоном результатов – от быстрого прогрессирования до длительного ответа.

По полученным данным комбинация энзалутамида с ¹⁷⁷Lu-ПСМА являлась независимым положительным прогностическим фактором, а предшествующее лечение ²²³Ra и сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 9 – отрицательными прогностическими факторами (табл. 3).

Отдельно была проанализирована ВБП у пациентов, получающих комбинацию энзалутамида с ¹⁷⁷Lu-ПСМА либо монотерапию ¹⁷⁷Lu-ПСМА (рис. 2). В группу комбинированной терапии были включены 13 пациентов,

в группу монотерапии – 17. Медиана ВБП в группе комбинированной терапии составила 12 (3–22) мес против 6 (2–24) мес в группе монотерапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА (табл. 4).

У пациентов с индексом Глисона ≥ 9 и получавших лечение ²²³Ra отмечался более негативный прогноз (медиана ВБП – 5 мес) (рис. 3, 4, табл. 5).

Так, при индексе Глисона < 9 ($n = 12$) медиана ВПБ составила 14 (9–24) мес, при ≥ 9 ($n = 18$) – 6 (5–8) мес. В подгруппе пациентов, получавших лечение ²²³Ra ($n = 7$), медиана ВПБ составила 5 (3–8) мес, у не получавших его пациентов ($n = 23$) – 12 (8–16) мес. В подгруппе пациентов с индексом Глисона ≥ 9 и получавших

Таблица 3. Прогностические факторы выживаемости без прогрессирования (модель Кокса)

Table 3. Prognostic factors for progression-free survival (Cox model)

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Доцетаксел Docetaxel	1,1	(0,6–2,0)	0,75
Кабазитаксел Cabazitaxel	1,3	(0,7–2,4)	0,38
Абиратерон Abiraterone	1,0	(0,6–1,8)	0,92
²²³ Ra	1,9	(1,1–3,3)	0,02
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 9 Gleason score ≥ 9	2,4	(1,4–4,1)	0,001
Комбинация с энзалутамидом Combination with enzalutamide	0,52	(0,29–0,94)	0,03

Таблица 4. Выживаемость без прогрессирования в группах комбинированной терапии энзалутамида с ^{177}Lu -ПСМА и монотерапии ^{177}Lu -ПСМА

Table 4. Progression-free survival in the enzalutamide combination and ^{177}Lu -PSMA monotherapy groups

Параметр Parameter	Комбинированная терапия энзалутамида с ^{177}Lu -ПСМА Enzalutamide + ^{177}Lu -PSMA combination therapy	Монотерапия ^{177}Lu -ПСМА ^{177}Lu -PSMA monotherapy
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	13 (43)	17 (56)
Медиана выживаемости без прогрессирования (диапазон), мес Median progression-free survival (range), months	12 (3–22)	6 (2–24)
Пациенты с выживаемостью без прогрессирования >12 мес, n (%) Patients with progression-free survival >12 months, n (%)	5 (38,5)	4 (23,5)

лечение ^{223}Ra медиана ВБП составила 5 мес против 8 мес при индексе Глисона <9. В подгруппе с индексом Глисона ≥ 9 и без предшествующей терапии ^{223}Ra медиана ВБП составила 12 мес против 16 мес при индексе Глисона <9. При этом индекс Глисона <9 и предшествующее лечение ^{223}Ra снижали ВБП, но менее выражено.

В 1-й группе наблюдался 1 (5,6 %) случай нефротоксичности, проявившийся повышением уровня креатинина до 180 мкмоль/л после 4-й фракции. Данное осложнение соответствовало II степени по шкале СТСАЕ v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений). Также в этой группе зафиксирован 1 (5,6 %) случай анемии с уровнем гемоглобина

85 г/л (II степень). Во 2-й группе отмечен 1 случай (7,7 %) тромбоцитопении с показателем $91 \times 10^9/\text{мкл}$ (I степень) (табл. 6).

Обсуждение

Результаты представленного одноцентрового ретроспективного исследования показывают, что раннее прекращение терапии ^{177}Lu -ПСМА после 2–4 фракций может быть эффективным и безопасным подходом у пациентов с мКРРПЖ. В нашем исследовании получена медиана ВБП 8 мес у пациентов с терапевтическими «каникулами» по сравнению с 6 мес у тех, кто завершил полный курс из 6 циклов ($p = 0,45$, различия между группами статистически недостоверны). Медиана ВБП в группе пациентов, получивших 6 фрак-

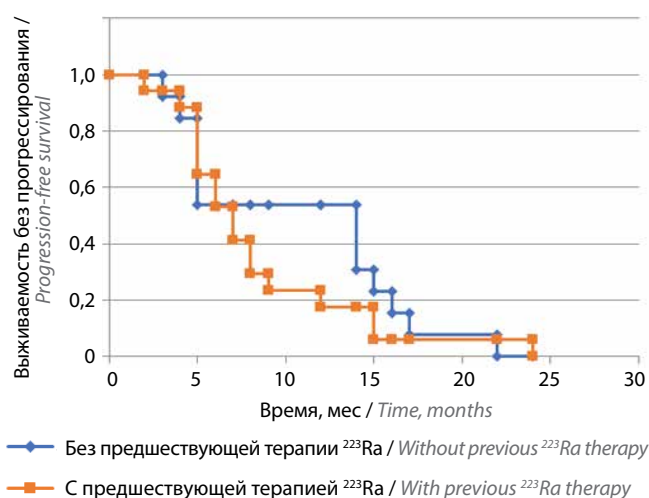


Рис. 3. Влияние предшествующей терапии ^{223}Ra на выживаемость без прогрессирования (метод Каплана–Майера)
Fig. 3. Effect of prior ^{223}Ra therapy on progression-free survival (Kaplan–Meier curves)

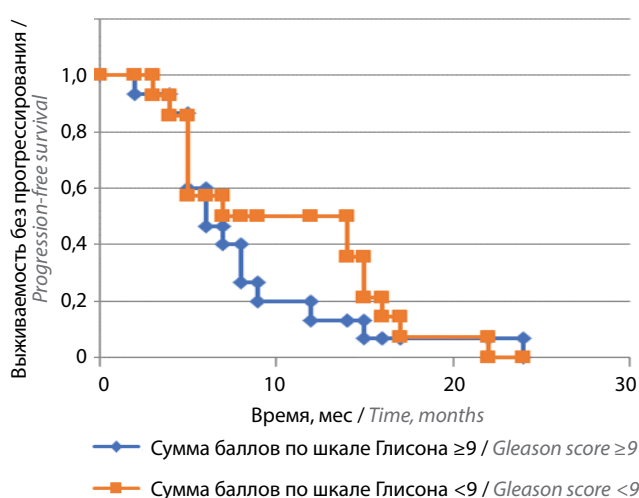


Рис. 4. Влияние степени дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона на выживаемость без прогрессирования (метод Каплана–Майера)
Fig. 4. Effect of tumor differentiation grade on progression-free survival (Kaplan–Meier curves)

Таблица 5. Влияние дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона и предшествующее лечение ^{223}Ra на выживаемость без прогрессирования при лечении ^{177}Lu -ПСМА

Table 5. Effect of primary tumor Gleason score and prior ^{223}Ra treatment on progression-free survival with ^{177}Lu -PSMA therapy

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Медиана выживаемости без прогрессирования (диапазон), мес Median progression-free survival (range), months	
	с предшествующей терапией ^{223}Ra with previous ^{223}Ra therapy	без предшествующей терапии ^{223}Ra without previous ^{223}Ra therapy
≥ 9 ($n = 18$)	5 (2–7)	8 (9–24)
< 9 ($n = 12$)	8 (6–12)	16 (12–24)

Таблица 6. Нежелательные явления терапии ^{177}Lu -ПСМА

Table 6. Adverse events during ^{177}Lu -PSMA therapy

Нежелательное явление Adverse event	1-я группа (≤ 4 фракций) 1 st group (≤ 4 fractions)	2-я группа (6 фракций) 2 nd group (6 fractions)
Нефротоксичность, n (%) Nephrotoxicity, n (%)	1 (5,6)	0
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	1 (5,6)	0
Тромбоцитопения, n (%) Thrombocytopenia, n (%)	0	1 (7,7)
Общая частота, % Total rate, %	11,1	7,7

ций терапии, ниже таковой в исследовании VISION (8,7 мес) [3] и PSMAfore (11,6 мес) [12]. Исследование TheaP продемонстрировало медиану ВБП 12,1 мес с ^{177}Lu -ПСМА, что превосходит таковую при применении кабазитаксела [9].

Особого внимания заслуживают данные о комбинации ^{177}Lu -ПСМА с энзалутамидом. Медиана ВБП в группе комбинированной терапии составила 12 мес (95 % ДИ 8–15), что в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе монотерапии – 6 мес (95 % ДИ 5–8) и согласуется с результатами исследования ENZA-p, в котором медиана ВБП комбинированной терапии составила 13 мес против 7,8 мес в группе монотерапии [13]. В нашем исследовании 5 пациентов 1-й группы (2–4 курса) и 8 пациентов 2-й группы (6 курсов) получали комбинированную терапию: учитывая отсутствие крупной когорты, сделать вывод о потенциальном снижении необходимого количества фракций ^{177}Lu -ПСМА на фоне приема энзалутамида пока не представляется возможным. Также на недавнем конгрессе Американского общества клинической онкологии (2025) сообщалось, что в исследовании ENZA-p в группе комбинированной терапии медиана радиологической ВБП составила 17 мес, ПСА-ВБП – 13 мес, что превышает показатели настоящего исследования, ОВ в исследо-

вании коллег составила 34 мес. Разница в ВБП может быть обусловлена более гетерогенной выборкой в представленном исследовании.

В настоящем исследовании такая комбинация снижала риск прогрессирования на 56 % (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,21–0,93; $p = 0,028$). Механизм синергического действия этой комбинации может быть связан со способностью энзалутамида повышать экспрессию ПСМА на опухолевых клетках, что подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными.

Также частью нашего исследования стало проведение комплексного радиологического мониторинга, включавшего посттерапевтическое сканирование в режиме ОФЭКТ/КТ всего тела после каждой фракции ^{177}Lu -ПСМА. Этот подход обеспечил точную оценку биораспределения радиолиганда, раннее прогнозирование ответа на терапию и оптимизацию стратегии «каникул», основанную на объективных критериях: значительное снижение SUVmax (30–50 %) и отсутствие новых очагов после 2–4 фракций терапии, с последующим подтверждением результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007.

В ходе исследования были зафиксированы нежелательные явления, соответствующие известному профилю безопасности ^{177}Lu -ПСМА. Все нежелатель-

ные явления были незначительными и не превышали II степени по шкале СТСАЕ v.5.0. Полученные данные подтверждают возможность безопасного применения как сокращенного (2–4 фракции), так и полного (6 фракций) курса терапии ^{177}Lu -ПСМА в реальной клинической практике.

В настоящее время 8 (50 %) из 16 пациентов 1-й группы продолжили ПСМА-таргетную терапию после выявления прогрессирования заболевания, 50 % находятся под динамическим наблюдением (медиана ВБП 13,5 (8–16) мес).

Наши результаты показывают, что стратегия «капсул» (2–4 фракции с последующим наблюдением):

- позволяет гибко управлять лечением, особенно у пациентов с низким риском прогрессирования (индекс Глисона <9, с отсутствием предшествующей терапии ^{223}Ra), у которых медиана ВБП достигала 14 мес;
- не приводит к увеличению частоты побочных эффектов;
- сохраняет возможность возобновления терапии при прогрессировании заболевания.

Полученные данные демонстрируют, что предшествующая терапия ^{223}Ra значимо снижает медиану ВБП при последующем лечении ^{177}Lu -ПСМА, особенно у пациентов с индексом Глисона ≥ 9 (5 мес против 12 мес). При этом у пациентов с индексом Глисона <9 негативное влияние ^{223}Ra выражено в меньшей степени (8 мес против 16 мес). Однако стоит отметить, что в нашем исследовании из 7 пациентов, получивших терапию ^{223}Ra , 2 больных с индексом Глисона <9 завершили полный курс лечения ^{223}Ra (6 фракций), получили ПСМА-таргетную РЛТ (4 фракции с дальнейшим наблюдением) с ВБП 14 и 15 мес. У других пациентов с индексом Глисона ≥ 9 , ранее получивших минимум 3 линии лечения (химио-

терапию или антиандрогены 2-го поколения), наблюдался слабовыраженный ответ или прогрессирование процесса на фоне проведения терапии ^{223}Ra , что в совокупности позволяет рассматривать подобные клинические ситуации в рамках неблагоприятного прогноза при планировании ПСМА-таргетной терапии. Эти данные необходимо подтверждать на более масштабной когорте пациентов для определения более точной взаимосвязи между ранее проведенным лечением, в том числе ^{223}Ra , и прогнозом ответа на терапию ^{177}Lu -ПСМА-617.

Также стоит отметить, что все пациенты после приостановки ПСМА-таргетной РЛТ находились под тщательным динамическим наблюдением, включающем анализ крови на ПСА 1 раз в 3 нед, проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 1 раз в 3 мес, а также регулярный биохимический и общий анализ крови.

Ограничения исследования: ретроспективный характер, относительно небольшая выборка ($n = 30$) по сравнению с международными исследованиями, а также отсутствие данных по ОВ, что обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения за имеющейся когортой и проведения более широкомасштабных проспективных исследований.

Заключение

Прерывание терапии ^{177}Lu -ПСМА после 2–4 фракций с последующим возобновлением при прогрессии – перспективная стратегия, позволяющая балансировать между эффективностью и безопасностью. Этот подход особенно актуален для пациентов с ограниченной метастатической нагрузкой и высоким риском гематологической токсичности. Однако, учитывая ограниченность и гетерогенность выборки, требуются более детальное изучение, а также проведение статистического анализа на большой группе пациентов.

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

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
3. Sartor A.O., de Bono J., Chi K.N. et al. VISION: an international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase III study of ^{177}Lu -PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):TPS255. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.TPS255
4. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S. et al. Overall survival with ^{177}Lu -PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(1):99–107. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00569-4
5. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J. et al. ^{177}Lu -PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0
6. Derlin T., Lönnemark M., Kessler L. et al. ^{177}Lu -PSMA for extended treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2023;64(1):77–82. DOI: 10.2967/jnumed.122.264147
7. Jackson P., Hardcastle N., Dawe N. et al. Radiation dosimetry in ^{177}Lu -PSMA-617 therapy. *Semin Nucl Med* 2022;52(2):243–54. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.12.002
8. Debnath S., Zhou N., McLaughlin M. et al. PSMA-targeting imaging and theranostic agents – current status and future perspective. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1158. DOI: 10.3390/ijms23031158
9. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S. et al. ^{177}Lu -PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant

- prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3
10. Kempainen J., Hämäläinen S., Rantapero T. et al. Single center experience with a 4-week 177Lu-PSMA-617 treatment interval in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(24):6099. DOI: 10.3390/cancers14246099
 11. Lindgren Belal S., Sadik M., Kaboteh R. et al. Applications of artificial intelligence in PSMA PET/CT for prostate cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2024;54(1):141–53. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2023.08.001
 12. Sartor A.O., Chi K.N., Herrmann K. et al. PSMAfore: a phase 3 study to compare 177 Lu-PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(6_suppl):TPS196. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.TPS196
 13. Emmett L., Crumbaker M., Ng A. et al. ENZA-p: a randomized phase II trial using PSMA as a therapeutic agent and prognostic indicator in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide (ANZUP 1901). *J Clin Oncol* 2021; 39(6_suppl):10. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.10

Вклад авторов

А.В. Парнас: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования;
А.С. Крылов, Б.М. Хакулова, А.И. Пронин: обзор литературы, проведение исследования;
А.В. Филимонов, В.С. Ильяков, А.А. Румянцев: проведение исследования, статистическая обработка материала.

Authors' contributions

A.V. Parnas: literature review, study design, conduction of the study;
A.S. Krylov, B.M. Khakulova, A.I. Pronin: literature review, conduction of the study;
A.V. Filimonov, V.S. Ilyakov, A.A. Romyantsev: conduction of the study, statistical analysis of the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>
А.С. Крылов / A.S. Krylov: <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
Б.М. Хакулова / B.M. Khakulova: <https://orcid.org/0000-0001-7344-7688>
А.В. Филимонов / A.V. Filimonov: <https://orcid.org/0009-0001-6694-9564>
А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
В.С. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>
А.А. Румянцев / A.A. Romyantsev: <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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Осведомленность и приверженность амбулаторному наблюдению больных раком предстательной железы после локального лечения: многоцентровое исследование

В.М. Перепухов¹, К.М. Ньюшко^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{2,3}, И.М. Шевчук¹, В.П. Алешин¹, Н.Д. Мовчан¹, О.А. Майлян³, Р.Л. Сугаипов³, Ф.Ш. Мангутов³, В.А. Бирюков⁴, Е.О. Шукина⁴, А.Ю. Павлов⁵, А.Г. Дзидзария⁵, А.Д. Цыбульский⁵, А.Д. Федотова⁵, И.П. Мошуров⁶, Д.Ю. Каменев⁶, А.А. Зайнидинов⁶, А.Ю. Черкасова⁶, А.А. Кельн⁷, А.В. Ратобольских⁷, А.В. Купчин⁷, Н.Ю. Бородина⁷, Р.В. Никитин⁸, К.Ю. Кануков⁹, Н.Д. Глушанкова¹⁰, Е.А. Киприянов¹⁰, А.А. Ложков¹⁰, В.В. Ремизов¹¹, Д.В. Тевс¹², Р.Ю. Коваленко¹², Е.В. Озорнин¹²

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;

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

⁵ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁶БУЗ ВО «Воронежский областной научно-клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;

⁷ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

⁸БУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Дмитрова, 146;

⁹БУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики; Россия, Кабардино-Балкарская Республика, 360004 Нальчик, ул. Толстого, 142;

¹⁰ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454000 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

¹¹БУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

¹²ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Контакты: Владимир Максимович Перепухов alfarvp05@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин в России. Несмотря на успехи локального лечения, сохраняется риск биохимического рецидива (БР), требующий длительного мониторинга уровня простатического специфического антигена (ПСА). Комплаентность пациентов является критически важным фактором для своевременной диагностики рецидива.

Цель исследования – оценить осведомленность и приверженность амбулаторному наблюдению больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы после проведенного локального лечения в России.

Материалы и методы. Проведено двухэтапное исследование: анкетирование 22 врачей-онкологов из 18 центров и телефонный опрос 2046 пациентов из 10 онкологических центров, получавших локальное лечение в 2022 г. Использованы оригинальные опросники. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 10.

Результаты. Подавляющее большинство пациентов (99,2 %) осведомлены о необходимости контроля уровня ПСА. Однако 36,8 % не знали дискриминационных значений ПСА, 18,7 % не проходили обследование своевременно, а 4,3 % не были информированы о сроках контроля. БР диагностирован у 11,43 % пациентов, из которых у 16,2 % выявлен клинический рецидив вследствие поздней диагностики БР или несвоевременного обращения к онкологу. При этом статистически значимой корреляции уровня осведомленности, регулярности обследования с развитием клинического рецидива не выявлено ($p > 0,05$). В 39,3 % случаев лечение рака предстательной железы по поводу выявленного БР начато несвоевременно.

Заключение. Несмотря на высокую общую информированность, существуют значительный дефицит практических знаний и низкая приверженность регулярному наблюдению. Для снижения количества клинических рецидивов, развившихся вследствие несвоевременного начала лечения при реализации БР, необходим комплексный подход,

сочетающий полноценное информирование пациентов, оптимизацию методов контроля со стороны учреждений, осуществляющих диспансерное наблюдение.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диспансерное наблюдение, комплаентность, осведомленность, обследование, рецидив

Для цитирования: Перепухов В.М., Nyushko К.М., Алексеев Б.Я. и др. Осведомленность и приверженность амбулаторному наблюдению больных раком предстательной железы после локального лечения: многоцентровое исследование. Онкоурология 2025;21(4):47–58.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-47-58>

Cognizance and adherence to outpatient treatment in patients with prostate cancer after local treatment: multicenter study

V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1,2}, B.Ya. Alekseev^{2,3}, I.M. Shevchuk¹, V.P. Aleshin¹, N.D. Movchan¹, O.A. Mailyan³, R.L. Sugaipov³, F.Sh. Mangutov³, V.A. Biryukov⁴, E.O. Shchukina⁴, A.Yu. Pavlov⁵, A.G. Dzidzaria⁵, A.D. Tsibulskii⁵, A.D. Fedotova⁵, I.P. Moshurov⁶, D.Yu. Kamenev⁶, A.A. Zayniddinov⁶, A.Yu. Cherkasova⁶, A.A. Keln⁷, A.V. Ratobolskikh⁷, A.V. Kupchin⁷, N.Yu. Borodina⁷, R.V. Nikitin⁸, K.Yu. Kanukoev⁹, N.D. Glushankova¹⁰, E.A. Kipriyanov¹⁰, A.A. Lozhkov¹⁰, V.V. Remizov¹¹, D.V. Tevs¹², R.Yu. Kovalenko¹², E.V. Ozornin¹²

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;

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

⁵Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., 117997 Moscow, Russia;

⁶Voronezh Regional Scientific and Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;

⁷Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625000, Russia;

⁸Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar District; 146 Dmitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁹Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; 142 Tolstogo St., Nalchik 360004, Kabardino-Balkarian Republic, Russia;

¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454000, Russia;

¹¹Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

¹²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia

Contacts: Vladimir Maksimovich Perepukhov alfarvp05@gmail.com

Background. Prostate cancer is the most common cancer among men in Russia. Despite the successes of local treatment, the risk of biochemical recurrence (BR) persists and requires long-term monitoring of prostate-specific antigen (PSA). Patient compliance is a crucial factor of timely recurrence diagnosis.

Aim. To evaluate cognizance and adherence to outpatient treatment in patients with local and locally advanced prostate cancer after local treatment in Russia.

Materials and methods. Two-stage study was performed: survey of 22 oncologists from 18 centers and telephone survey of 2046 patients from 10 oncological centers who received local treatment in 2022. Original questionnaires were used. Statistical analysis was performed using the Statistica 10 software.

Results. The majority of patients (99.2 %) are informed about the necessity of PSA level monitoring. However, 36.8 % did not know threshold PSA levels, 18.7 % did not undergo examination in a timely manner, and 4.3 % weren't informed on the timeframes of monitoring. BR was diagnosed in 11.43 % of patients. Among them, in 16.2 % clinical recurrence was detected due to late BR diagnostics and belated visit to an oncologist. However, no statistically significant correlation between cognizance level, examination regularity with development of clinical recurrence was found ($p > 0.05$). In 39.3 % of cases, treatment of prostate cancer due to diagnosed BR was delayed.

Conclusion. Despite high general cognizance, significant deficit of practical knowledge and low adherence to regular monitoring were observed. To decrease the number of clinical recurrences developed due to delayed start of treatment after BR, comprehensive approach is necessary consisting of patient briefing and optimization of control methods at the medical facilities performing outpatient observation.

Keywords: prostate cancer, outpatient treatment, compliance, cognizance, examination, recurrence

For citation: Perepukhov V.M., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya. et al. Cognizance and adherence to outpatient treatment in patients with prostate cancer after local treatment: multicenter study. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(4): 47–58. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-47-58>

Введение

В России в 2022 г. рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин за год, достигнув 46 657 случаев. Наблюдается устойчивый рост заболеваемости — в 2024 г. она достигла 59 405 новых случаев, из них у 67,3 % пациентов выявлен локализованный рак (18,8 % — I стадия, 48,5 % — II стадия), местно-распространенное заболевание (III стадия) диагностировано у 14,2 % пациентов, генерализованный рак (IV стадия) — у 18,1 %. На конец 2024 г. на учете с диагнозом РПЖ состояли 343 636 мужчин, летальность составила 3,6 % [1]. Несмотря на то что радикальное лечение РПЖ, особенно у пациентов с низким риском, часто оказывается успешным, сохраняется потенциальная вероятность рецидива, что обуславливает необходимость длительного регулярного контроля. Кроме того, у больных РПЖ, получающих лекарственную терапию, мониторинг является ключевым инструментом контроля над заболеванием. Важно отметить, что РПЖ нередко диагностируется в трудоспособном возрасте, когда пациенты ведут активную жизнь. Так, по данным крупного международного сравнительного исследования, медиана возраста пациентов на момент выявления РПЖ составляет от 65 лет в США до 75 лет на Филиппинах, в России — 69,5 года [2]. Кроме того, ежегодно растет заболеваемость среди мужчин в возрастных группах до 40 лет [3].

Основными методами лечения локализованного или местно-распространенного РПЖ являются хирургический — радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия, которая подразделяется на дистанционную (ДЛТ) и внутритканевую (брахитерапию) [4]. Несмотря на проведенное локальное лечение, у значительного числа мужчин (от 2,5 до 51 % в зависимости от группы риска) в течение 10 лет реализуется биохимический рецидив (БР) [5, 6]. Высокая вероятность БР обуславливает необходимость в регулярном контроле над заболеванием после проведенного локального лечения для своевременного начала диагностики и последующей соответствующей терапии. Несвоевременность диагностики и лечения может повлечь за собой развитие клинического рецидива, что в свою очередь может привести к повышенным затратам здравоохранения, потере трудоспособности, сокращению продолжительности жизни, резкому ухудшению ее качества, а, возможно, и к летальному исходу от прогрессирования онкологического заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям, после проведенного локального лечения, а также в процессе лекарственной терапии необходимо регулярно измерять уровень простатического специфического антигена (ПСА), проводить ряд других диагностических мероприятий [4]. В нашем исследовании мы изучали осведомленность больных РПЖ о правилах прохожде-

ния регулярного обследования после локального лечения и их приверженность рекомендациям (комплаентность). COMPLAENTность (от англ. compliance — согласие, уступчивость) в медицине — это степень соответствия поведения пациента предписаниям врача, включая обследование.

Цель исследования — оценить осведомленность и приверженность рекомендациям по амбулаторному наблюдению у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ после проведенного локального лечения в России.

Материалы и методы

Было проведено анкетирование врачей из различных онкологических центров России, участвующих в лечении больных РПЖ. Также был проведен опрос больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, получивших локальное лечение в 2022 г. в 10 онкологических центрах в России. Сбор данных осуществляли с помощью оригинальных опросников, разработанных авторами. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.

Результаты

Опрос врачей-онкологов, урологов, радиотерапевтов, участвующих в лечении рака предстательной железы

В опросе, проведенном на 1-м этапе исследования, приняли участие 22 врача-онколога, представляющих 18 онкологических центров России. Для сбора данных использовалась специально разработанная анкета (см. Приложение). Респонденты заполняли анкету, отвечая на вопросы, касающиеся опыта лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что большинство центров (17 из 18) обладают опытом проведения локального лечения РПЖ сроком более 10 лет, в одном из центров данная практика была внедрена менее 5 лет назад. Анализ применяемых методов лечения показал, что во всех 18 центрах выполняются РПЭ и различные виды лучевой терапии, такие как ДЛТ, высокомогущностная и низкомогущностная брахитерапия. Кроме того, в 7 центрах проводится стереотаксическая лучевая терапия. Анализ объемов проведенного лечения показал, что совокупный опыт центров составляет более 24 тыс. РПЭ, более 43 тыс. курсов ДЛТ, более 5700 процедур низкомогущностной и более 4500 процедур высокомогущностной брахитерапии, более 5800 процедур стереотаксической лучевой терапии. При этом важно подчеркнуть, что более 5000 процедур стереотаксической лучевой терапии было выполнено в одном центре. За последние 3 года в этих 18 центрах, по сообщению участников исследования, было выполнено более 5000 РПЭ, более 9500 курсов ДЛТ,

более 1000 процедур низкоэнергетической и более 2500 процедур высокоэнергетической брахитерапии, более 250 процедур стереотаксической лучевой терапии.

Крупные федеральные научно-исследовательские центры, как правило, предоставляют высокотехнологичную медицинскую помощь, в то время как амбулаторное динамическое наблюдение возложено на региональные онкологические центры по месту жительства пациента. В то же время региональные центры осуществляют не только непосредственное локальное лечение злокачественных новообразований, в том числе РПЖ, но и постоянное динамическое наблюдение за пациентами после проведенного лечения. Кроме того, пациент имеет право получить лечение в онкологическом центре любого региона по своему желанию, находясь впоследствии на наблюдении по месту жительства. Несомненным преимуществом данной системы является возможность получения наиболее квалифицированной помощи в условиях нехватки специалистов, в том числе при сложных клинических случаях, однако описанные организационные особенности могут отрицательно сказываться на качестве и преемственности динамического наблюдения за пациентами.

Подавляющее большинство опрошенных специалистов (20 из 22) рекомендуют контроль уровня ПСА 1 раз в 3 мес после проведенного локального лечения, 2 специалиста сообщили, что рекомендуют контроль уровня ПСА 1 раз в месяц при очень высоком риске прогрессирования РПЖ. Критерием БР после РПЭ 20 из 22 специалистов указали уровень ПСА $>0,2$ нг/мл в 2 последовательных измерениях 1 раз в 2 нед после РПЭ, 2 специалиста в качестве признака БР указали уровень ПСА $>0,1$ нг/мл. В качестве критериев БР после лучевой терапии 11 респондентов используют критерии Феникса, 11 – критерии RTOG [4].

Для определения локализации очага прогрессирования РПЖ все участники опроса рекомендуют проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с простатическим специфическим мембранным антигеном, 20 из 22 дополнительно рекомендуют выполнение магнитно-резонансной томографии, 8 из 22 – компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости; ультразвуковую диагностику рекомендуют 5 специалистов, остеосцинтиграфию – 4. Для лечения рецидива 21 из 22 опрошенных онкологов в своей практике рекомендуют андрогенную депривационную терапию, 21 из 22 – спасительную лучевую терапию, 8 из 22 – спасительное хирургическое лечение.

Финальная часть анкеты содержала вопросы, касающиеся осведомленности и приверженности наблюдению (комплаентности) больных РПЖ после проведенного локального лечения. Анализ результатов опроса выявил, что 19 из 22 онкологов сталкивались

с ситуациями, когда пациенты несвоевременно проходили контрольное обследование или вообще его не проходили по любым причинам. Десять из этих 19 онкологов сообщили о частоте встречаемости таких ситуаций, медиана составила 10 (1–60)%. У 17 из 22 специалистов на консультативном приеме были пациенты, которые регулярно контролировали уровень ПСА, но не знали дискриминационного его значения в сыворотке крови, вследствие чего рецидив был выявлен несвоевременно. Девять из 17 онкологов сообщили о достаточно высокой частоте таких случаев – медиана составила 5 (1–80)%. Кроме того, 19 из 22 онкологов в своей практике встречали ситуации, когда у пациентов был выявлен местный клинический рецидив или генерализация заболевания по результатам несвоевременно (с запозданием) проведенного контрольного обследования или несвоевременного обращения к онкологу при уже развившемся БР. Девять из этих 19 специалистов указали частоту таких случаев: медиана – 5 (1–15) %.

Таким образом, подавляющее большинство врачей-онкологов и радиотерапевтов, оказывающих медицинскую помощь больным локализованным и местно-распространенным РПЖ, сталкиваются с ситуациями, когда пациенты по разным причинам своевременно не проходят контрольное обследование. Хотя с такими случаями сталкиваются почти все специалисты, об их частоте сообщили менее половины опрошенных, при этом разброс сообщаемых данных был значительным. Для более точной оценки числа пациентов, не проходящих своевременно контрольное обследование, и частоты клинических рецидивов, развившихся по этой причине, проведен опрос пациентов, который являлся 2-м этапом исследования.

Опрос пациентов

Сбор данных осуществляли методом телефонного анкетирования пациентов, проведенного врачами-онкологами, радиотерапевтами из 10 онкологических центров. Анкетирование проводилось по унифицированному опроснику, разработанному специально для настоящего исследования (см. Приложение). В исследование включены больные локализованным и местно-распространенным РПЖ, которым в 2022 г. были выполнены различные варианты локального лечения.

Характеристика пациентов

Мы провели сравнительный анализ клинических и морфологических характеристик у больных РПЖ, получивших различные варианты локального лечения в 10 различных центрах России. Следует отметить, что целью исследования не являлась оценка онкологических результатов и эффективности различных методов локального лечения, поскольку включенная в исследование выборка больных носила крайне гетерогенный характер (рис. 1–3).

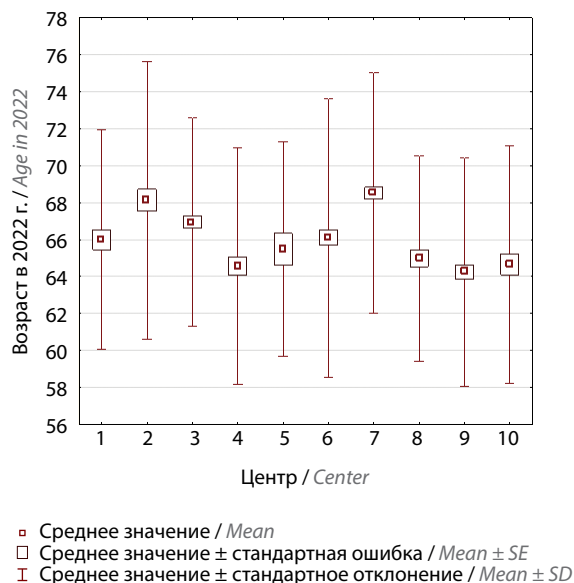


Рис. 1. Средний возраст больных, получивших локальное лечение в различных центрах России: 1 – Тюмень; 2 – Воронеж; 3 – Краснодар; 4 – Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена; 5 – Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба; 6 – Российский научный центр рентгенорадиологии; 7 – Самара; 8 – Екатеринбург; 9 – Челябинск; 10 – Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

Fig. 1. Mean age of the patients who received local treatment at various Russian medical centers: 1 – Tyumen; 2 – Voronezh; 3 – Krasnodar; 4 – P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute; 5 – A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center; 6 – Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology; 7 – Samara; 8 – Ekaterinburg; 9 – Chelyabinsk; 10 – N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology

Из рис. 1 видно, что возраст больных, получавших локальное лечение в различных центрах, существенно различался ($p < 0,0001$). В целом хирургическое лечение проводилось более молодым пациентам, варианты лучевого лечения получали пациенты более пожилого возраста.

Из рис. 2 также видны статистически значимые различия уровня ПСА у больных, получивших локальное лечение в различных центрах России ($p < 0,0001$). Так, наиболее высокие значения ПСА (в среднем 22 нг/мл) отмечены у больных, получавших терапию в г. Екатеринбург, наиболее низкие значения (в среднем 9,6 нг/мл) – у пациентов, получавших терапию в Российском научном центре рентгенорадиологии.

Из рис. 3 видно, что клиническая стадия пациентов, подвергнутых локальному лечению в различных центрах, также статистически значимо различалась ($p < 0,0001$).

При сравнительной оценке дифференцировки опухоли по шкале Глисона, а также прогностической груп-

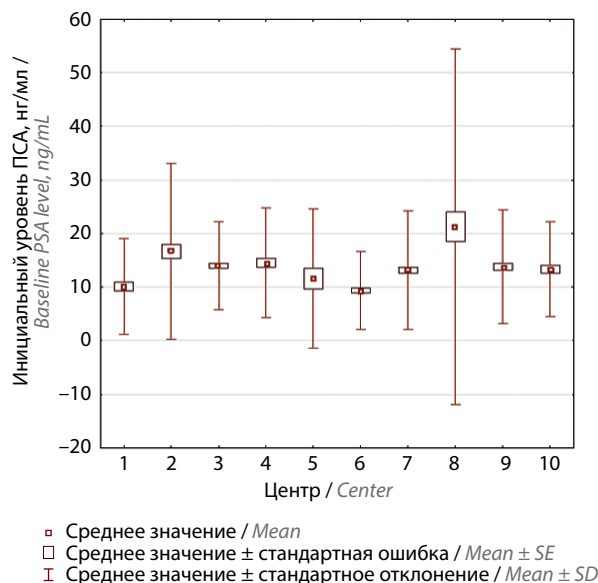


Рис. 2. Средние значения простатического специфического антигена (ПСА) у больных, получивших локальное лечение в различных центрах России: 1 – Тюмень; 2 – Воронеж; 3 – Краснодар; 4 – Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена; 5 – Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба; 6 – Российский научный центр рентгенорадиологии; 7 – Самара; 8 – Екатеринбург; 9 – Челябинск; 10 – Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

Fig. 2. Mean levels of prostate-specific antigen (PSA) in patients who received local treatment at various medical centers: 1 – Tyumen; 2 – Voronezh; 3 – Krasnodar; 4 – P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute; 5 – A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center; 6 – Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology; 7 – Samara; 8 – Ekaterinburg; 9 – Chelyabinsk; 10 – N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology

пы РПЖ у больных, включенных в анализ в различных центрах России, также отмечены статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). Таким образом, выборка больных, включенных в анализ оценки осведомленности по контролю за эффективностью локального лечения в различных центрах, была крайне разнородная по основным клинико-морфологическим параметрам.

Несмотря на тот факт, что оценка эффективности различных вариантов лечения, применяемых в нескольких включенных в исследование центрах России, не являлась основной целью исследования, мы проанализировали показатели ПСА-безрецидивной выживаемости в зависимости от вида проведенного лечения (рис. 4).

Из рис. 4 видны статистически значимые различия ПСА-безрецидивной выживаемости у пациентов, подвергнутых различным вариантам локального лечения ($p < 0,001$). Этот факт можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, выборка пациентов, включен-

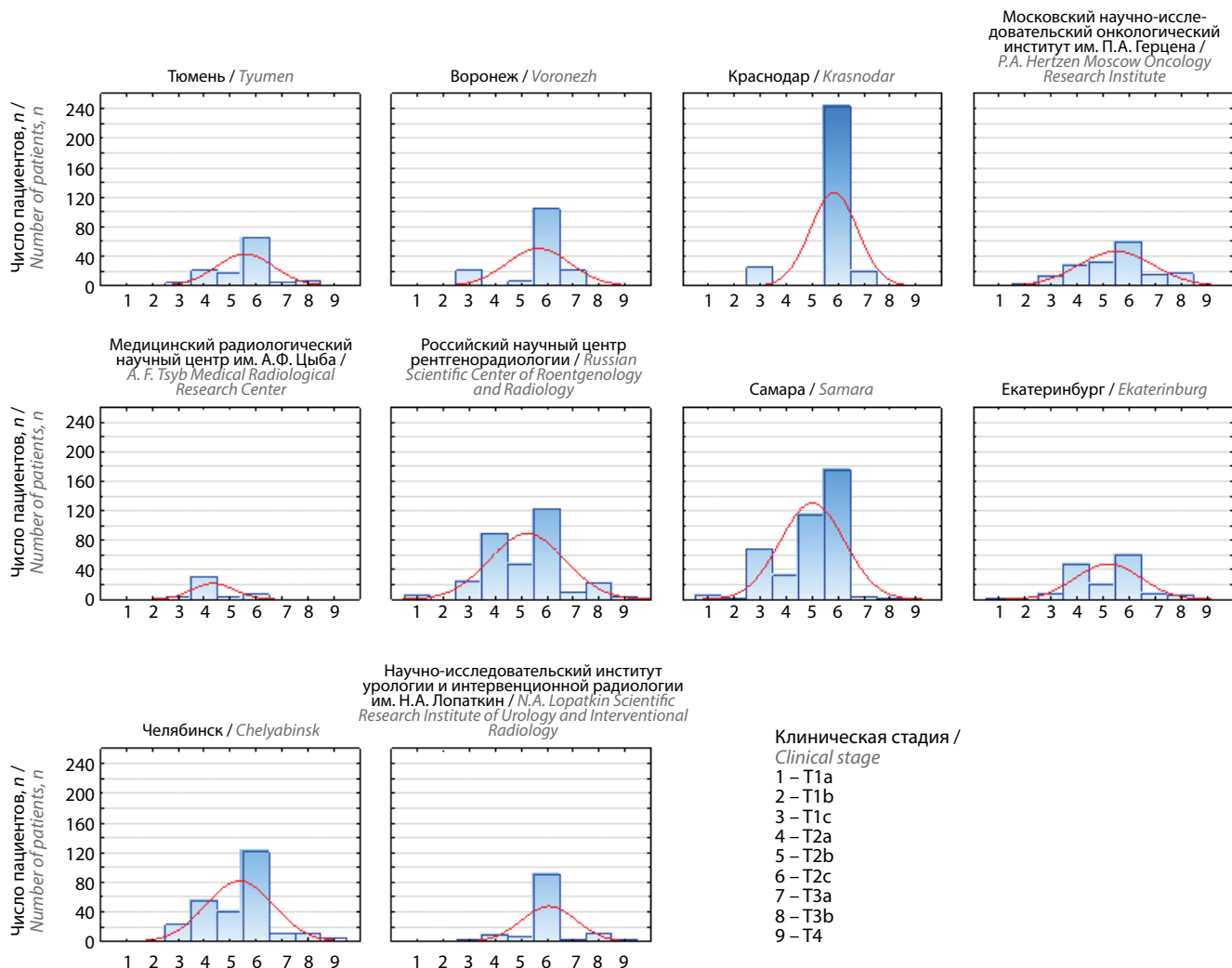


Рис. 3. Сравнение групп больных по клинической стадии
 Fig. 3. Comparison of the patient groups per clinical stage

ных в анализ, была крайне разнородной. Гетерогенность популяции больных отмечена по основным клинимоρφологическим параметрам, таким как возраст, уровень ПСА, дифференцировка опухоли по шкале Глисона, клиническая стадия, группа риска, как было отмечено ранее. Во-вторых, в различных центрах разные варианты локального лечения проводились как без, так и с использованием адъювантной гормональной терапии, что оказывало существенное влияние на показатели ПСА-безрецидивной выживаемости.

Результаты опроса пациентов

При анализе результатов лечения больных, получавших локальную терапию в 2022 г. в различных центрах России, медиана периода наблюдения составила 36 (24–52) мес. Доступны для анализа оказались данные 2046 пациентов. За это время БР установлен у 234 (11,43 %) больных, из них у 172 (8,4 %) после РПЭ и у 62 (3,03 %) после различных методов лучевой терапии. При этом в процессе сбора данных, получения

информации от пациентов путем контакта по телефону и анализа полученных результатов было установлено, что большинство (2029 (99,2 %) из 2046) пациентов были осведомлены о необходимости контроля уровня ПСА после проведенного локального лечения. Однако 17 (0,8 %) больных не знали о существовании такой необходимости. Далее при более тщательном расспросе пациентов установлено, что среди 2029 больных, которые знали о необходимости регулярного контроля уровня ПСА после локального лечения, 88 (4,3 %) пациентов не имели информации о регламентированных сроках проведения данного обследования.

При более подробном опросе пациентов установлено, что 382 (18,7 %) из 2046 больных не сдают регулярно анализ на уровень ПСА, несмотря на тот факт, что оповещены о важности данного обследования после выполненного локального лечения и информированы о необходимых сроках проведения данного обследования. При этом 746 (36,8 %) из 2029 пациентов

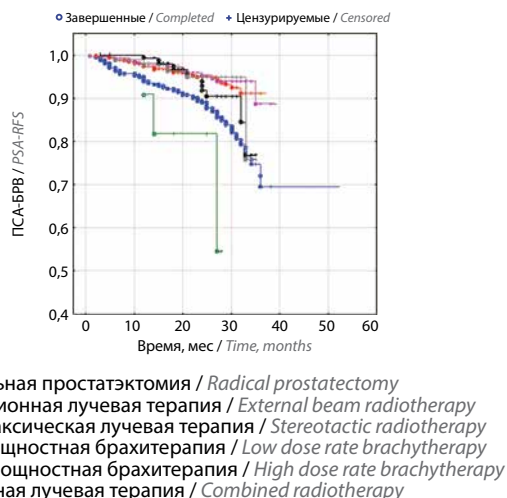


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость по уровню простатического специфического антигена (ПСА-БРВ) в зависимости от вида проведенного локального лечения

Fig. 4. Recurrence-free survival per prostate-specific antigen level (PSA-RFS) depending on the performed local treatment

не знали дискриминационных значений ПСА, при которых существует необходимость обращения к специалисту для проведения обследования, или называли этот уровень некорректно с учетом вида проведенного им локального лечения.

Таким образом, значительная доля пациентов после проведенного локального лечения не обращаются вовремя к специалистам по поводу реализовавшегося БР. Об этом факте также может свидетельствовать показатель среднего значения ПСА в популяции больных с реализовавшимся БР, при котором они обратились к врачу (или с ними произведен контакт по телефону при сборе данных). Так, после РПЭ средний уровень ПСА у пациентов с подтвержденным БР на момент выявления рецидива в нашем исследовании составил 1,75 нг/мл, медиана — 0,51 (0,2–46,49) нг/мл. Средний уровень ПСА у больных РПЖ с подтвержденным БР после различных методов лучевой терапии составил 20,3 нг/мл, медиана — 5,1 (0,40–384) нг/мл. Также в процессе опроса пациентов установлено, что у 38 (16,2 %) из 234 больных с реализовавшимся БР также был диагностирован клинический рецидив заболевания (местный рецидив или генерализация РПЖ и появление отдаленных метастазов) по причине несвоевременно выявленного БР.

Среди 234 пациентов 50 (21,36 %) не знают о развившемся у них рецидиве, медиана уровня ПСА у этих пациентов составила 0,29 (0,21–8,66) нг/мл. В большинстве случаев (у 42 (17,95 %) из 50 пациентов) БР выявлен по результатам обзвона пациентов в рамках этого исследования, медиана уровня ПСА составила 0,41 (0,2–6,9) нг/мл. Следует отметить, что у 10 из 42 этих пациентов уровень ПСА составлял от 0,2 до 0,28 нг/мл, который был получен

в результате единственного измерения и может не подтвердиться при последующем измерении. У 8 (0,85 %) из 50 пациентов был выявлен рецидив, по поводу чего они проходили дальнейшее обследование, медиана уровня ПСА в этой группе составила 0,29 (0,21–3,5) нг/мл. Среди 50 больных 25 не знают дискриминационный уровень ПСА.

Доля больных с диагностированным клиническим рецидивом среди пациентов, не владевших информацией о правилах обследования, составила 26,32 % (10 из 38). Следует отметить, что корреляция несвоевременным прохождением контрольного обследования отсутствует (коэффициент корреляции Пирсона 0,035; $\chi^2 = 0,113$; $p \approx 0,737$) (рис. 5).

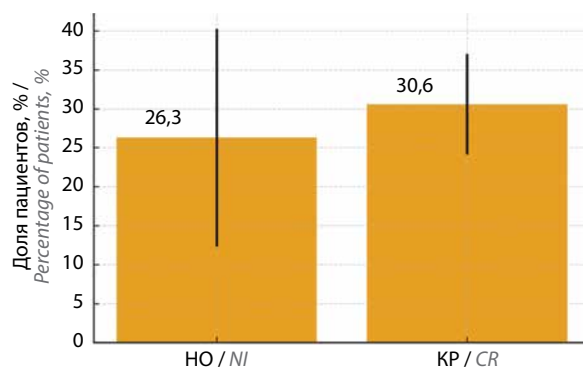


Рис. 5. Связь клинических рецидивов и осведомленности пациентов. НО — пациенты, не осведомленные о дискриминационном уровне простатического специфического антигена; КР — случаи развития клинического рецидива рака предстательной железы

Fig. 5. Correlation between clinical recurrences and patient cognizance. NI — patients not informed about the threshold level of prostate-specific antigen; CR — cases of clinical recurrence of prostate cancer

Кроме того, отсутствует взаимосвязь между числом пациентов, не проходящих по любым причинам контрольное обследование своевременно, и количеством клинических рецидивов (коэффициент корреляции Пирсона 0,009; $\chi^2 = 0,185$; $p \approx 0,667$) (рис. 6). Среди этих 38 больных только 7 относились к группе низкого риска, 7 имели промежуточный благоприятный риск, 2 — промежуточный неблагоприятный риск, 10 — высокий, 14 — очень высокий риск прогрессирования РПЖ.

У больных, у которых реализовался БР после локального лечения, также необходим контроль уровня ПСА в процессе лечения. Анализ данных показал, что 51 (21,79 %) больной с подтвержденным при опросе БР не осведомлен о необходимости контроля уровня ПСА и не проходит дополнительного обследования по данному поводу, 92 (39,3 %) больных с установленным БР не получают никакого лечения по факту выявленного БР. Среди 92 больных 8 (0,85 %) проходят обследование по поводу впервые выявленного реци-

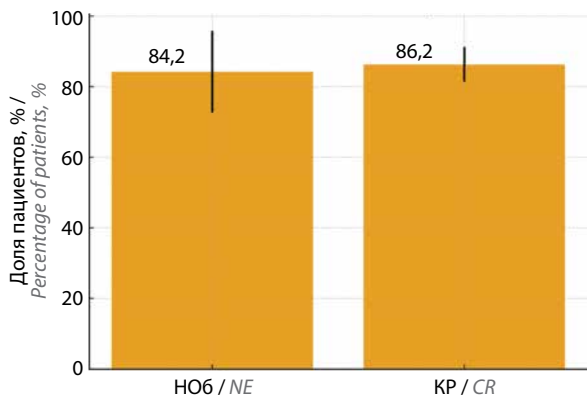


Рис. 6. Связь числа пациентов, не проходящих регулярно контрольное обследование, и количества клинических рецидивов. НОБ – пациенты, не проходящие контрольное измерение уровня простатического специфического антигена своевременно; КР – случаи развития клинического рецидива рака предстательной железы

Fig. 6. Correlation between the number of patients who do not undergo regular control examinations and the number of clinical recurrences. NE – patients who do not undergo control measurement of prostate-specific antigen on time; CR – cases of clinical recurrence of prostate cancer

дива, у 42 (17,95 %) пациентов БР выявлен по результатам этого исследования.

Таким образом, в ряде случаев по причине неверной осведомленности или не информированности пациента БР был верифицирован слишком поздно, когда уже реализовались отдаленные метастазы.

По факту подтвержденного БР своевременное лечение было назначено только 142 (60,7 %) больным. Чаще всего в центрах, включенных в анализ, больным с БР назначали гормональную терапию с применением аналогов или антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона или хирургической кастрации (у 84 (59,1 %) пациентов), стереотаксическую лучевую терапию (у 36 (25,4 %) либо гормонолучевое лечение (у 19 (13,4 %)). Сальважная лимфаденэктомия выполнена 2 (1,4 %) пациентам, сальважная простатэктомия – 1 (0,7 %).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на высокую общую информированность пациентов о необходимости контроля уровня ПСА после локального лечения (99,2 %), значительная доля из них не осведомлены о регламентированных сроках обследования (88 (4,3 %)), не проходят своевременно контрольное обследование (382 (18,7 %)) либо не знают дискриминационных значений ПСА, при которых требуется обращение к врачу (746 (36,8 %)). Однако при статистическом анализе не выявлено достоверной корреляции нерегулярного обследования, уровня знаний о пороговых значениях ПСА с риском развития клинического рецидива.

Отсутствие корреляции может иметь несколько объяснений. Во-первых, знание о допустимых значениях ПСА не всегда трансформируется в корректное поведение пациента. Даже информированные больные могут пренебрегать регулярными обследованиями или не обращаться к врачу своевременно, что нивелирует потенциальную пользу от наличия знаний. Во-вторых, пациенты, не владеющие информацией о дискриминационных уровнях ПСА, зачастую продолжают выполнять обследования по рекомендации врача и остаются в системе наблюдения, что минимизирует риск пропуска рецидива. В-третьих, свою роль играют методологические ограничения, включая недостаточное для выявления связи количество клинических рецидивов и потенциальную субъективность телефонного опроса. Отсутствие выявленной корреляции знания дискриминационных уровней ПСА с развитием клинического рецидива не означает отсутствия значимости информированности пациентов в целом.

Развитие клинического рецидива во многом определяется различными характеристиками опухолевого процесса – агрессивностью, стадией заболевания, исходным уровнем и скоростью нарастания ПСА, а также выбранным методом локального лечения. Даже при высоком уровне информированности пациента и регулярном наблюдении агрессивное течение заболевания может приводить к ранней реализации рецидива. В то же время часть больных с недостаточной осведомленностью не сталкиваются с клиническим рецидивом именно вследствие благоприятной биологии опухоли.

Кроме того, анализ данных показал, что у 92 (39,3 %) больных РПЖ, у которых был выявлен БР, лечение было начато с задержкой, что в свою очередь повышает вероятность развития клинического рецидива. Таким образом, ключевыми факторами оказываются не столько уровень знаний, сколько реальная комплаентность пациента и организация диспансерного наблюдения в совокупности со степенью злокачественности РПЖ и своевременностью начала терапии после выявления БР.

Проблема низкой комплаентности является глобальной. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 50 % хронических больных не выполняют медицинских рекомендаций [7], однако некомплаентность значительно зависит от различных факторов, во многом от коммуникации между врачом и пациентом – в 30 % случаев уровень комплаентности увеличивается в процессе лечения [8]. Другой комплексной причиной снижения контроля над заболеванием является дефицит кадров. В феврале 2025 г. в рамках «правительственного часа» министр здравоохранения России М.А. Мурашко сообщил о нехватке 23,3 тыс. врачей в системе здравоохранения [9]. Отсут-

ствии необходимого числа специалистов приводит к снижению качества оказания медицинской помощи.

Практические рекомендации

Для снижения количества клинических рецидивов, которые возникли в результате несвоевременного выявления БР, необходим комплексный подход с вовлечением самого пациента, при необходимости его родственников. На 1-м этапе должно быть полноценное информирование пациента как в устной, так и в письменной форме (выписной эпикриз). Информировать пациента необходимо о важности регулярного контрольного обследования, его сроках, дискриминационном уровне ПСА и, что имеет существенное значение, вероятностях риска рецидива. Кроме выписного эпикриза, пациенту могут быть предоставлены различные информационные печатные пособия.

На 2-м этапе после выписки из стационара необходим контроль в амбулаторном звене. С учетом нехватки онкологов необходимо обучение не только пациентов, но и врачей других специальностей, а также фельдшеров, которые осуществляют контроль на базе фельдшерско-акушерских пунктов. Необходимо обеспечить информационными материалами не только пациентов, но и специалистов, осуществляющих наблюдение. Другим эффективным методом повышения эффективности контроля является регулярное обучение медицинского персонала с контролем полученных знаний.

Дополнительным инструментом для снижения количества случаев несвоевременного начала лечения и количества клинических рецидивов могут стать различные информационные технологии, направленные на учет данных пациентов, напоминание пациентам о важности пройти контрольное обследование и сигнализирующие о необходимости обратиться к врачу в случае выявления подозрения на наличие БР.

Показателен пример эффективности комплексного подхода в 2 региональных центрах, в которых отсутствие осведомленности о дискриминационном уровне ПСА среди пациентов на амбулаторном наблюдении составила только 1,9 и 5,8 %.

Заключение

В проведенном исследовании выявлено, что при крайне высокой общей информированности пациентов о необходимости контроля уровня ПСА (99,2 %) сохраняются значительный дефицит практических знаний и низкая приверженность наблюдению. Статистический анализ не подтвердил прямой взаимосвязи между уровнем осведомленности, регулярностью обследований и риском клинического рецидива. При этом большинство опрошенных врачей сообщили, что встречаются в своей практике ситуации, когда у пациентов клинический рецидив реализовался в результате несвоевременного контрольного измерения уровня ПСА или несвоевременного обращения к онкологу при уже развившемся БР.

Ключевыми факторами, определяющими исход, являются реальная комплаентность пациентов, организация диспансерного наблюдения и биологические особенности РПЖ, а не формальный уровень знаний. Ситуацию усугубляют системные проблемы, такие как дефицит кадров и разрыв между этапами оказания высокотехнологичной помощи и амбулаторного наблюдения.

Для снижения рисков необходимо внедрение комплексного подхода, сочетающего активное информирование пациентов, обучение врачей первичного звена, использование цифровых инструментов для активного контроля и обеспечение преемственности между стационаром и поликлиникой. Опыт отдельных региональных центров, добившихся высокой осведомленности пациентов, подтверждает эффективность таких мер.

Вопросы в анкете для врачей

1. Как давно в Вашем учреждении проводится радикальная (локальная) терапия больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы (РПЖ)?
2. Какие методы локальной терапии РПЖ проводятся в Вашем центре?
3. Какое общее число больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, которым было проведено локальное лечение за весь период работы Вашего центра?
4. Какое число больных РПЖ после проведенного локального лечения доступно для наблюдения?
5. Какое число больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, которым было проведено локальное лечение за последние 3 года работы Вашего центра?
6. Как часто Вы рекомендуете измерять уровень простатического специфического антигена (ПСА) больным РПЖ после проведенного локального лечения?
7. Какие критерии биохимического рецидива (БР) по уровню ПСА в сыворотке крови после хирургического лечения Вы используете в Вашем центре?
8. Какие критерии БР по уровню ПСА в сыворотке крови после лучевого лечения Вы используете в Вашем центре?
9. Какие методы диагностики Вы используете при выявлении БР?
10. Какие методы лечения Вы рекомендуете пациентам при выявлении БР?
11. Были ли у Вас на консультации пациенты после проведенного радикального лечения, которые несвоевременно проходили контрольное обследование или вообще его не проходили по любым причинам? Какая частота встречаемости таких случаев, на Ваш взгляд, в процентном соотношении?
12. Были ли у Вас на консультации пациенты, которые регулярно проходили контрольное обследование после проведенного радикального лечения, но не знали дискриминационный уровень ПСА в сыворотке крови, вследствие чего рецидив был выявлен несвоевременно? Какая частота встречаемости таких случаев, на Ваш взгляд, в процентном соотношении?
13. Были ли у Вас на консультации пациенты, у которых был верифицирован местный рецидив или генерализация заболевания без своевременно (с запозданием) проведенного контрольного обследования? Какая частота встречаемости таких случаев, на Ваш взгляд, в процентном соотношении?

Опросник для пациентов

1. Возраст пациента в 2022 г.
2. Дата проведения (завершения) радикального лечения.
3. Инициальный уровень ПСА.
4. Клиническая стадия РПЖ.
5. Метод лечения (радикальная простатэктомия (РПЭ), дистанционная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, брахитерапия, (низкомощностная, высокомощностная), сочетанная лучевая терапия).
6. Патоморфологическая стадия РПЖ (после выполнения РПЭ).
7. Сумма баллов по шкале Глисона по данным патоморфологического исследования (после выполнения РПЭ) или сумма баллов по шкале Глисона для больных РПЖ при выполнении лучевой терапии.
8. Знает ли пациент о необходимости регулярного измерения уровня ПСА после проведенного радикального лечения?
9. Знает ли пациент о том, как часто необходимо выполнять измерение уровня ПСА после проведенного радикального лечения?
10. Выполняет ли пациент регулярное измерение уровня ПСА после проведенного радикального лечения в соответствии с рекомендациями?
11. Знает ли пациент, при какой концентрации ПСА необходимо обращаться к онкологу в целях исключения рецидива?
12. Дата последнего измерения концентрации ПСА.
13. Период времени (в месяцах) от радикального лечения до последнего измерения концентрации ПСА при отсутствии БР.
14. Какой уровень ПСА при последнем измерении?
15. Знает ли пациент, что у него БР при его наличии?

16. Период времени (в месяцах) от момента проведения радикального лечения до развития БР.
17. Проходит ли пациент обследование по поводу выявленного рецидива?
18. Получает ли пациент терапию по поводу БР?
19. Дата начала проведения терапии при выявлении БР, если она проводится.
20. Уровень ПСА при начале проведения терапии (если проводится).
21. Метод терапии, применяемый при выявлении БР (спасительное хирургическое лечение (простатэктомия, лимфаденэктомия), спасительная лучевая терапия, гормональная терапия).
22. Был ли обнаружен клинический рецидив в результате несвоевременного выявления БР?

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. State of oncological care in Russia in 2024. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).
2. Zahed H., Feng X., Sheikh M. et al. Age at diagnosis for lung, colon, breast and prostate cancers: an international comparative study. *Int J Cancer* 2024;154(1):28–40. DOI: 10.1002/ijc.34671
3. Bleyer A., Spreafico F., Barr R. Prostate cancer in young men: an emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer* 2020;126(1):46–57. DOI: 10.1002/cncr.32498
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2-2):242–66. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors* 2024;14(3s2-2):242–66. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10
5. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–9. DOI: 10.1001/jama.294.4.433
6. Kupelian P.A., Buchsbaum J.C., Elshaikh M. et al. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer* 2002;95:2302–7.
7. Недуруева Т.В., Павлова Л.Е., Стоянов Л.В. Библиометрический и категориально-понятийный анализ проблемы комплаенса в медицинской психологии. *Региональный вестник* 2020;(4):71–2. Nedurueva T.V., Pavlova L.E., Stoyanov L.V. Bibliometric and conceptual and categorical analysis of the problem of compliance in medical psychology. *Regionalnyi vestnik* = *Regional Herald* 2020;(4):71–2. (In Russ.).
8. Баова А.Б., Суворина О.В., Фахрудинова Э.Р. Комплаентность как залог эффективности лечения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций. Наука и инновации* 2015;5(12):1541. Baova A.B., Suvorina O.V., Fakhrudinova E.R. Compliance as a prerequisite for treatment efficacy. *Bulleten meditsinskikh internet konferentsiy. Nauka i innovatsii* = *Bulletin of Medical Internet Conferences. Science and Innovations* 2015;5(12):1541. (In Russ.).
9. Официальный сайт Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации. Доступно по: <http://duma.gov.ru/news/55815/> (дата обращения: 24.09.2025). Official site of the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation. Available at: <http://duma.gov.ru/news/55815/> (accessed on 24.09.2025). (In Russ.).

Вклад авторов

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, сбор данных, анализ данных;

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи;

И.М. Шевчук, В.П. Алешин, Н.Д. Мовчан, О.А. Маилан, Р.Л. Сугаипов, Ф.Ш. Мангутов, В.А. Бирюков, Е.О. Шукина, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский, А.Д. Федотова, И.П. Мошуров, Д.Ю. Каменев, А.А. Зайниддинов, А.Ю. Черкасова, А.А. Кельн, А.В. Ратобольских, А.В. Купчин, Н.Ю. Бородин, Р.В. Никитин, К.Ю. Кануков, Н.Д. Глушанкова, Е.А. Киприянов, А.А. Ложков, В.В. Ремизов, Д.В. Тевс, Р.Ю. Коваленко, Е.В. Озорнин: сбор данных.

Authors' contributions

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: developing the article design, article writing, data collection, data analysis;

B.Ya. Alekseev: developing the article design;

I.M. Shevchuk, V.P. Aleshin, N.D. Movchan, O.A. Mailyan, R.L. Sugaipov, F.Sh. Mangutov, V.A. Biryukov, E.O. Shchukina, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskii, A.D. Fedotova, I.P. Moshurov, D.Yu. Kamenev, A.A. Zayniddinov, A.Yu. Cherkasova, A.A. Keln, A.V. Ratobolskikh, A.V. Kupchin, N.Yu. Borodina, R.V. Nikitin, K.Yu. Kanukov, N.D. Glushankova, E.A. Kipriyanov, A.A. Lozhkov, V.V. Remizov, D.V. Tevs, R.Yu. Kovalenko, E.V. Ozornin: data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

В.П. Алешин / V.P. Aleshin: <https://orcid.org/0000-0002-0152-5525>

Н.Д. Мовчан / N.D. Movchan: <https://orcid.org/0009-0008-5724-4555>
О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
Р.Л. Сугаипов / R.L. Sugaipov: <https://orcid.org/0000-0003-4607-0322>
Ф.Ш. Мангутов / F.Sh. Mangutov: <https://orcid.org/0000-0002-0630-0384>
В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>
Е.О. Шуккина / E.O. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskii: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>
А.Д. Федотова / A.D. Fedotova: <https://orcid.org/0009-0005-3404-9552>
И.П. Мошуров / I.P. Moshurov: <https://orcid.org/0000-0003-1333-5638>
Д.Ю. Каменев / D.Yu. Kamenev: <https://orcid.org/0000-0001-9774-9496>
А.А. Зайниддинов / A.A. Zayniddinov: <https://orcid.org/0000-0003-2044-463X>
А.Ю. Черкасова / A.Yu. Cherkasova: <https://orcid.org/0000-0002-3057-7340>
А.А. Кельн / A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>
А.В. Рагобольских / A.V. Ratobolskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1099>
А.В. Купчин / A.V. Kupchin: <https://orcid.org/0000-0002-0818-8621>
Н.Ю. Бородина / N.Yu. Borodina: <https://orcid.org/0009-0001-7716-982X>
Р.В. Никитин / R.V. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-3431-4820>
К.Ю. Кануков / K.Yu. Kanukov: <https://orcid.org/0000-0001-8160-2289>
Н.Д. Глушанкова / N.D. Glushankova: <https://orcid.org/0009-0006-4867-3900>
Е.А. Киприянов / E.A. Kipriyanov: <https://orcid.org/0000-0002-9403-4345>
А.А. Ложков / A.A. Lozhkov: <https://orcid.org/0009-0008-0988-059X>
В.В. Ремизов / V.V. Remizov: <https://orcid.org/0000-0002-1004-5443>
Д.В. Тевс / D.V. Tevs: <https://orcid.org/0009-0009-5368-7890>
Р.Ю. Коваленко / R.Yu. Kovalenko: <https://orcid.org/0009-0002-4044-9948>

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.

МРТ-невидимый рак предстательной железы: клинические и морфологические характеристики

И.А. Абоян¹, С.М. Пакус¹, А.С. Поляков¹, В.А. Редькин¹, К.И. Бадьян¹, К.А. Ширанов¹, А.В. Хасигов²

¹ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3;

²ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, Республика Северная Осетия – Алания, 362019 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Контакты: Андрей Сергеевич Поляков polyakov.andrey.00@mail.ru

Цель исследования – определить клинические и морфологические характеристики опухолей, невидимых при магнитно-резонансной томографии (МРТ), у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ), перенесших робот-ассистированную радикальную простатэктомию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ МРТ-изображений 151 пациента с РПЖ после робот-ассистированной радикальной простатэктомии в период с 2022 по 2023 г. Были получены серии T2-взвешенных, диффузионно-взвешенных и динамических контрастных изображений в соответствии с протоколом PI-RADS v.2.1 (Prostate Imaging Reporting and Data System, Система отчетности и данных по визуализации предстательной железы). Все сканы МРТ интерпретировались двумя рентгенологами с опытом работы более 20 лет. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0.

Результаты. Из 151 пациента основной когорты с отсутствием очагов PI-RADS 3–5 были 25 (17 %) больных, тогда как с наличием – 126 (83 %) ($p = 0,121$). У пациентов отмечались статистически значимые различия в уровне простатического специфического антигена: в группе с наличием очагового поражения, подтвержденного по данным мультипараметрической МРТ (мпМРТ), по сравнению с группой без такового уровень онкомаркера был достоверно выше (медиана 7,15 [5,0–11,6] нг/мл; 95 % доверительный интервал 8,51–11,86 и 5,9 [4,13–8,1] нг/мл; 95 % ДИ 4,19–12,05 соответственно; $p = 0,034$). Оценена частота встречаемости опухолей с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 6 и 7 в зависимости от характера поражения предстательной железы при мпМРТ. При очаговом поражении частота встречаемости новообразований с индексом Глисона 7 была выше ($n = 92$), чем в группе без поражения ($n = 14$). Очаговое поражение предстательной железы по данным мпМРТ достоверно чаще встречалось у пациентов с потенциально более агрессивными формами РПЖ (высокий уровень простатического специфического антигена, индекс Глисона ≥ 7 , большой объем поражения по данным морфологического исследования). При отсутствии подтвержденного при мпМРТ очагового поражения в предстательной железе у 72 % пациентов объем поражения по данным морфологического исследования не превышал 37,5 % удаленного органа. Также в этом случае отмечались менее агрессивные характеристики опухолевого поражения и небольшой его объем по сравнению с очаговым поражением.

Заключение. Результаты подтвердили высокую частоту встречаемости агрессивных форм заболевания при МРТ-видимом РПЖ. В группе МРТ-невидимых опухолей более чем в половине случаев определялись новообразования с индексом Глисона 7. Полученные данные не позволяют однозначно относить пациентов с МРТ-невидимым РПЖ в группу благоприятного прогноза.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, МРТ-видимый рак предстательной железы, робот-ассистированная радикальная простатэктомия

Для цитирования: Абоян И.А., Пакус С.М., Поляков А.С. и др. МРТ-невидимый рак предстательной железы: клинические и морфологические характеристики. Онкоурология 2025;21(4):59–67.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-59-67>

MRI-invisible prostate cancer: clinical and morphological characteristics

I.A. Aboyan¹, S.M. Pakus¹, A.S. Polyakov¹, V.A. Redkin¹, K.I. Badyan¹, K.A. Shiranov¹, A. V. Khasigov²

¹Clinical and Diagnostics Center “Health” in Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, North Ossetia – Alania Republic, Russia

Contacts: Andrey Sergeevich Polyakov polyakov.andrey.00@mail.ru

Aim. To determine clinical and morphological characteristics of the tumors invisible on magnetic resonance imaging (MRI) in patients with prostate cancer (PCa) who underwent robot-assisted radical prostatectomy.

Materials and methods. Retrospective analysis of MRI images of 151 patients with PCa after robot-assisted radical prostatectomy between 2022 and 2023 was performed. Series of T2-weighted, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced images in accordance with the PI-RADS v.2.1 (Prostate Imaging Reporting and Data System) protocol were obtained. All MRI scans were interpreted by two radiologists with more than 20 years of experience. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 software.

Results. Among 151 patients of the study cohort, 25 (17 %) patients did not have PI-RADS 3–5 lesions, while 126 (83 %) had them ($p = 0.121$). The patients had statistically significant differences in the prostate-specific antigen levels: in the group with lesions confirmed by multiparametric MRI (mpMRI) compared to the group without lesions the level of this tumor marker was significantly higher (median 7.15 [5.0–11.6] ng/mL; 95 % confidence interval (CI) 8.51–11.86 and 5.9 [4.13–8.1] ng/mL; 95 % CI 4.19–12.05, respectively; $p = 0.034$). The incidence of tumors with Gleason score 6 and 7 depending on the type of prostate cancer on mpMRI was determined. For focal lesions, the incidence of neoplasms with Gleason score 7 was higher ($n = 92$) than in the group without lesions ($n = 14$). Prostatic lesions per mpMRI were significantly more common in patients with potentially more aggressive forms of PCa (high prostate-specific antigen level, Gleason score ≥ 7 , high tumor volume per morphological examination). In the absence of confirmed prostatic lesions by mpMRI, in 72 % of patients, tumor volume did not exceed 37.5 % of the resected organ per morphological examination. Additionally, in this case less aggressive characteristics and smaller volume of the tumor were observed compared to lesional disease.

Conclusion. The results confirmed high incidence of aggressive forms of the disease in MRI-visible PCa. In the group of MRI-invisible tumors, more than half of neoplasms had Gleason score 7. These data do not allow to unequivocally classify patients with MRI-invisible cancer into the favorable prognosis group.

Key words: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, MRI-visible prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy

For citation: Aboyan I.A., Pakus S.M., Polyakov A.S. et al. MRI-invisible prostate cancer: clinical and morphological characteristics. *Cancer Urology* 2025;21(4):59–67. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-59-67>

Введение

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) с внедрением протокола PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System, Система отчетности и данных по визуализации предстательной железы) изменила подход к диагностике локализованного рака предстательной железы (РПЖ), улучшив визуализацию клинически значимых опухолей. Воспроизводимость результатов мпМРТ между исследователями в лучшем случае остается умеренной, что ограничивает широкое применение метода вне экспертных центров рентгенологами, которые не прошли обучение [1, 2]. Примерно 20 % первичных опухолей предстательной железы невидимы при мпМРТ [3]. Использование визуализирующих методов в дополнение к лабораторной диагностике значительно улучшило выявление локализованного РПЖ, привело к возможности стратификации рисков, одновременно сократив число избыточных биопсий [4]. Поскольку часть опухолей являются невидимыми при магнитно-резонансной томографии (МРТ), остается нерешенным вопрос, когда можно не выполнять биопсию при отсутствии очагов на мпМРТ. Причины невидимости РПЖ в значительной степени неизвестны, однако выявлено, что визуализируемые при мпМРТ опухоли имеют более неблагоприятные патологические и биологические

особенности [5–8]. Также в многочисленных высококачественных исследованиях продемонстрировано, что выполнение мпМРТ с последующей таргетной биопсией в случае обнаружения видимых очагов позволяет улучшить выявление клинически значимого РПЖ по сравнению с систематической биопсией [3, 9–11]. С другой стороны, использование только таргетной биопсии при выявлении очагов в предстательной железе сопряжено с риском пропуска клинически значимых случаев РПЖ, при этом процент этих опухолей остается неизвестным [12, 13].

Цель исследования – определить клинические и морфологические характеристики МРТ-невидимых опухолей у пациентов с РПЖ, перенесших робот-ассистированную радикальную простатэктомию.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ МРТ-изображений 151 пациента с РПЖ после робот-ассистированной радикальной простатэктомии в период с 2022 по 2023 г. Критерии исключения: предшествующее лечение РПЖ, невозможность проведения МРТ в мультипараметрическом режиме.

Были получены серии Т2-взвешенных, диффузионно-взвешенных и динамических контрастных изо-

бражений в соответствии с протоколом PI-RADS v.2.1. Все сканы МРТ интерпретировались двумя рентгенологами с опытом работы более 20 лет.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0. Статистическую значимость между количественными показателями оценивали с использованием U-критерия Манна–Уитни, между качественными показателями – с применением точного критерия Фишера. Чувствительность и специфичность модели определяли на основании ROC-анализа.

Результаты

Интересным представлялось изучение особенностей клинко-диагностических и морфологических характеристик пациентов с РПЖ при отсутствии подтвержденного по данным МРТ очагового поражения PI-RADS 3–5 в сравнении с его наличием (табл. 1) в целях определения специфических для МРТ-видимого РПЖ клинических характеристик в общей когорте пациентов ($n = 151$). Данные о характере МРТ-поражения представлены на рис. 1.

При отсутствии видимых очагов врач-рентгенолог не визуализировал РПЖ (МРТ-невидимые опухоли). В нашем исследовании из 151 пациента основной когорты без достоверных очагов PI-RADS 3–5 были 25 (17 %) больных, тогда как с наличием – 126 (83 %). Таким образом, практически у каждого 5-го пациента

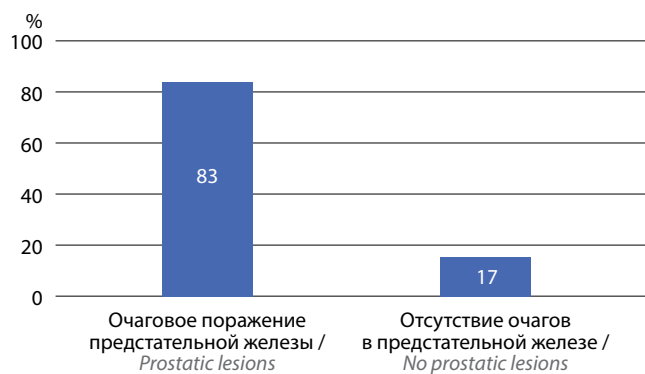


Рис. 1. Распределение пациентов общей когорты в зависимости от характера поражения предстательной железы у пациентов

Fig. 1. Distribution of the patients of the total cohort per type of prostate cancer

был МРТ-невидимый РПЖ. Для уточнения паттернов, определяющих отсутствие или наличие очагового поражения предстательной железы по данным мпМРТ, проведено сравнение клинко-диагностических и морфологических параметров в случае МРТ-видимого (очаговое поражение) и МРТ-невидимого (диффузное накопление контраста) поражения (см. табл. 1).

Не выявлено значимых различий в возрасте пациентов: при отсутствии очагового поражения PI-RADS 3–5 по данным МРТ средний возраст составил

Таблица 1. Особенности клинко-диагностических и морфологических параметров пациентов с раком предстательной железы
 Table 1. Features of clinical, diagnostic and morphological parameters of the patients with prostate cancer

Параметр Parameter	Отсутствие очагов в предстательной железе ($n = 25$) Absence of lesions in the prostate ($n = 25$)		Очаговое поражение предстательной железы ($n = 126$) Prostatic lesions ($n = 126$)		p
	M ± m Me [Q ₁ –Q ₃]	95 % ДИ	Me [Q ₁ –Q ₃]	95 % ДИ	
Возраст пациентов, лет Patient age, years	61,8 ± 6,45	59,14–64,46	64,0 [61,0–67,0]	62,39–64,58	0,121
Уровень простатического специфического антигена, мг/мл Prostate-specific antigen level, mg/mL	5,9 [4,13–8,1]	4,19–12,05	7,15 [5,0–11,6]	8,51–11,86	0,034*
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	40,0 [35,0–54,0]	39,35–60,09	42,0 [32,0–57,0]	42,85–49,23	0,754
Процент поражения по данным морфологического исследования Percentage of prostate volume affected per morphological examination	30,0 [20,0–40,0]	24,25–34,31	35,0 [30,0–40,0]	34,58–38,97	0,018*

*Статистическая значимость различий показателя между группами определена по U-критерию Манна–Уитни.

Примечание. M ± m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего; Me [Q₁–Q₃] – медиана [интерквартильный размах]; ДИ – доверительный интервал.

*Statistical significance of the differences between the groups was determined using the Mann–Whitney U-test.

Note. M ± m – mean ± standard error of the mean; Me [Q₁–Q₃] – median [interquartile range]; CI – confidence interval.

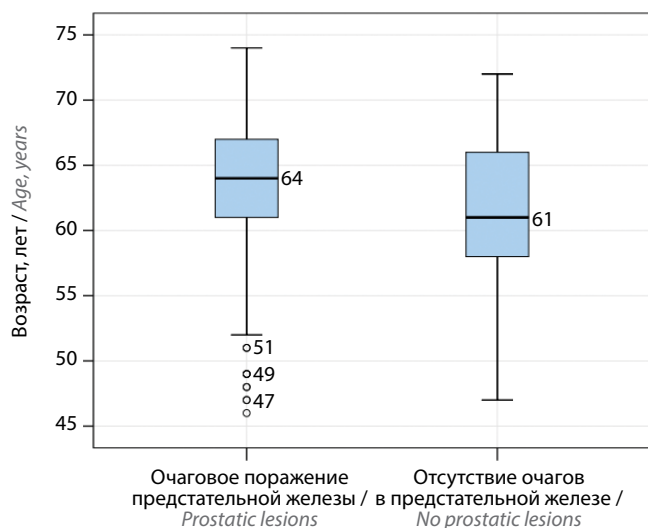


Рис. 2. Возраст пациентов в зависимости от характера поражения (U-критерий Манна–Уитни $p = 0,121$)

Fig. 2. Age of patients depending on the nature of the lesions (Mann–Whitney U-test $p = 0.121$)

61,8 ± 6,45 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 59,14–64,46), при наличии медиана возраста – 64,0 [61,0–67,0] года (95 % ДИ 62,39–64,58) ($p = 0,121$) (рис. 2).

Также не обнаружено разницы в объеме предстательной железы по данным МРТ: при отсутствии очагового поражения и его наличии медиана составила 40,0 [35,0–54,0] см³ (95 % ДИ 39,35–60,09) и 42,0 [32,0–57,0] см³ (95 % ДИ 42,85–49,23) соответственно ($p = 0,754$) (рис. 3).

С другой стороны, установлено, что процент поражения предстательной железы по данным окончатель-

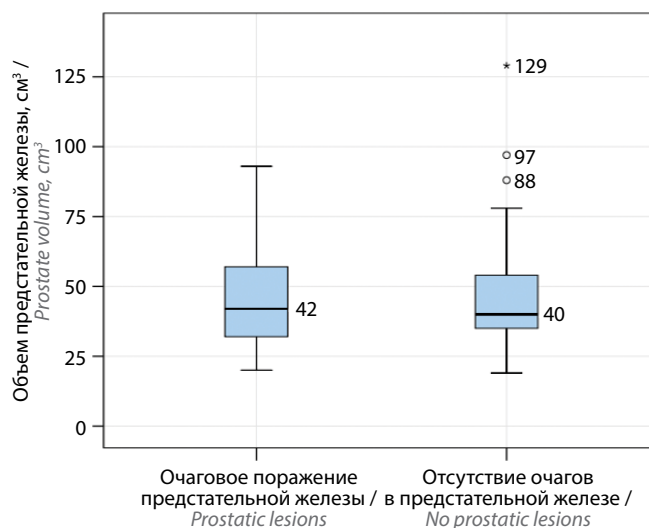


Рис. 3. Объем предстательной железы в зависимости от характера поражения (U-критерий Манна–Уитни $p = 0,754$)

Fig. 3. Prostate volume depending on the nature of the lesions (Mann–Whitney U-test $p = 0.754$)

ного морфологического исследования был статистически значимо выше у пациентов с наличием очагового поражения PI-RADS 3–5 (медиана 35,0 [30,0–40,0] %; 95 % ДИ 34,58–38,97) в сравнении с его отсутствием (медиана 30,0 [20,0–40,0] %; 95 % ДИ 24,25–34,31) ($p = 0,018$) (рис. 4).

У пациентов отмечались статистически значимые различия в уровне простатического специфического антигена (ПСА): в группе очагового поражения по сравнению с группой без такового уровень онкомаркера был достоверно выше (медиана 7,15 [5,0–11,6] нг/мл;

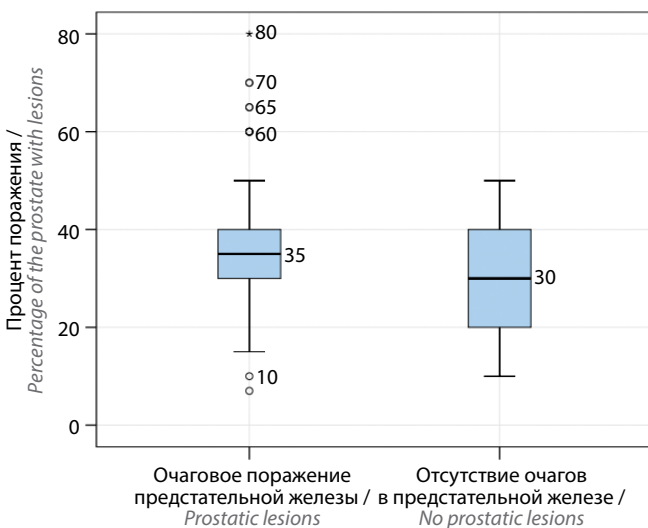


Рис. 4. Процент поражения предстательной железы по данным морфологического исследования в зависимости от характера поражения (U-критерий Манна–Уитни $p = 0,018$)

Fig. 4. Percentage of prostate with lesions according to morphological examination data depending on the nature of the lesions (Mann–Whitney U-test $p = 0.018$)

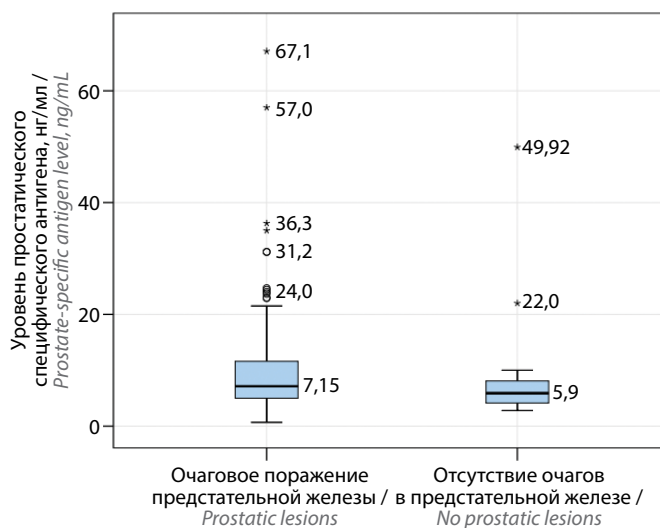


Рис. 5. Уровень простатического специфического антигена в зависимости от характера поражения (U-критерий Манна–Уитни $p = 0,034$)

Fig. 5. Prostate-specific antigen level depending on the nature of the lesions (Mann–Whitney U-test $p = 0.034$)

Таблица 2. Распределение пациентов с раком предстательной железы в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона
Table 2. Distribution of the patients with prostate cancer per on Gleason score

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Отсутствие очагов в предстательной железе (n = 25) Absence of lesions in the prostate (n = 25)		Очаговое поражение предстательной железы (n = 126) Prostatic lesions (n = 126)		p
	n	%	n	%	
6	11	44,0	34	27,0	0,089*
7	14	56,0	92	73,0	

*Статистическая значимость различий показателя между группами определена по точному критерию Фишера.
 *Statistical significance of the differences between the groups was determined using Fisher's exact test.

95 % ДИ 8,51–11,86 и 5,9 [4,13–8,1] нг/мл; 95 % ДИ 4,19–12,05 соответственно; $p = 0,034$). Необходимо отметить, что максимальные значения уровня ПСА (67,10 нг/мл) также получены в группе с наличием очагового поражения PI-RADS 3–5 (рис. 5).

В исследовании оценена частота встречаемости опухолей с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 6 и 7 в зависимости от характера поражения предстательной железы по данным мпМРТ. При наличии очагового поражения PI-RADS 3–5 частота встречаемости новообразований с индексом Глисона 7 была выше ($n = 92$), чем в группе без поражения ($n = 14$), однако полученная разница была статистически незначимой ($p = 0,089$) (табл. 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что подтвержденное при мпМРТ очаговое поражение предстательной железы PI-RADS 3–5 достоверно чаще встречалось у пациентов с потенциально более агрессивными формами РПЖ (высокий уровень ПСА, индекс Глисона ≥ 7 ,

большой объем поражения по данным морфологического исследования), тогда как у пациентов без наличия очагов PI-RADS 3–5 по данным мпМРТ чаще имел место РПЖ низкого риска (рис. 6).

С учетом выявленной статистически значимой разницы в проценте поражения предстательной железы по данным окончательного морфологического исследования в зависимости от характера поражения был проведен ROC-анализ (рис. 7) в целях оценки чувствительности и специфичности полученного критерия. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи процента поражения предстательной железы по данным морфологического исследования и характера поражения, составила $0,649 \pm 0,062$ (95 % ДИ 0,527–0,771). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,019$). Пороговое значение поражения предстательной железы составило 37,5 %. При более низком проценте поражения прогнозировалась высокая вероятность отсутствия очагов PI-RADS 3–5

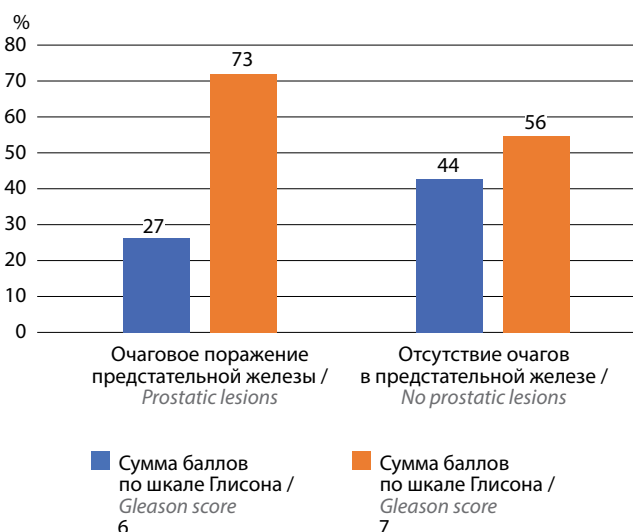


Рис. 6. Распределение пациентов в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона (точный критерий Фишера $p = 0,089$)
Fig. 6. Gleason score depending on the nature of the lesions (Fisher's exact test $p = 0,089$)

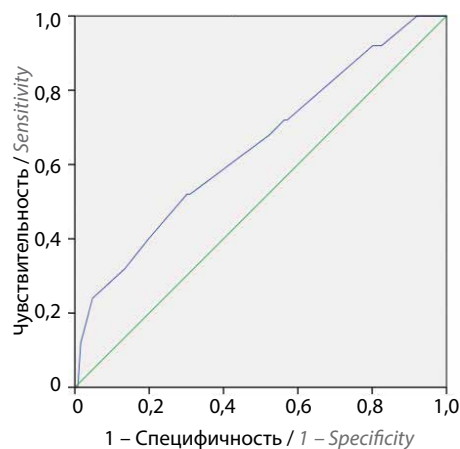


Рис. 7. ROC-кривая взаимосвязи характера поражения предстательной железы в зависимости от процента поражения по данным морфологического исследования
Fig. 7. ROC curve of the relationship between the nature of prostatic lesions depending on the percentage of lesions according to morphological examination data

по данным мпМРТ. Чувствительность и специфичность метода в данной точке отсечения составили 72 и 43,7 % соответственно.

Таким образом, при отсутствии очагов в предстательной железе у 72 % пациентов объем поражения по данным морфологического исследования не превышал 37,5 % удаленного органа. В данном случае отмечались менее агрессивные характеристики опухолевого поражения и небольшой его объем по сравнению с очаговым поражением.

При проведении мпМРТ у 83 % пациентов имели место МРТ-видимые новообразования, у 17 % – МРТ-невидимые, при этом МРТ-видимые опухоли имели более агрессивные характеристики (индекс Глисона 7 и выше, больший процент поражения предстательной железы, более высокий уровень ПСА).

Обсуждение

В последние годы ведущие урологические и онкологические ассоциации включили проведение мпМРТ до биопсии в клиническую практику [14–16].

Отрицательная прогностическая ценность не вызывающих подозрения данных мпМРТ оказалась превосходной (90–95 % у пациентов, не подвергнутых биопсии). Первоначальные результаты, полученные в небольших ретроспективных исследованиях, находят подтверждение в крупных многоцентровых когортах методом случайной выборки. Применение мпМРТ может исключать наличие клинически значимого РПЖ с большей точностью, чем систематическая биопсия, что было доказано в рандомизированном клиническом исследовании М. Ahdoот и соавт., опубликованном в 2020 г. [13].

По данным нескольких исследований, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику МРТ, даже опытные рентгенологи могут пропустить до 30 % случаев клинически значимого РПЖ при использовании рекомендаций PI-RADS [17–20]. Кроме того, описаны значительные различия в заключениях мпМРТ среди рентгенологов [21, 22].

Проведенные работы определили новый круг вопросов, в частности необходимость объяснения феномена невидимости РПЖ. Данная проблема потребовала введения специального термина в англоязычной литературе – «МРТ-невидимые» (MRI-invisible) опухоли [23]. При этом исследователи пытаются ответить на интригующий вопрос и определить, чем МРТ-невидимый РПЖ отличается от МРТ-видимого и какое это имеет клиническое значение. Ранние данные свидетельствуют о том, что МРТ-невидимые опухоли отличаются от видимого аналога практически во всех отношениях – от молекулярных до клинических характеристик. Выявление очагов при мпМРТ, которые соответствуют клинически значимому РПЖ, является основополагающей причиной включения данного

метода в рекомендации Европейской ассоциации урологов [24].

Известно, что, во-первых, видимость опухоли при мпМРТ ассоциирована со степенью злокачественности, объемом и стадией РПЖ, а также с его локализацией [17, 18, 20, 25–28]. Кроме того, морфологические различия в опухолевых клетках, строме и люминальных пространствах коррелируют с видимостью при МРТ [29]. Другими словами, чем больше объем поражения и агрессивнее рак, тем выше вероятность его обнаружения [3, 5, 30–32]. При этом индекс Глисона 4 при РПЖ группы ISUP 2–3 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) не является определяющим для видимости при МРТ [33, 34]. Также следует учитывать, что наличие очага высокой степени при МРТ может быть причиной пропуска других, менее агрессивных очагов [27]. По данным исследования N. Branger и соавт., в 17 % случаев МРТ-невидимых опухолей имеется экстрапростатическое прорастание, а в 47,5 % – вторичный паттерн по шкале Глисона 4 или 5 [35].

В исследовании PROMIS МРТ-невидимые опухоли имели более низкий общий и максимальный индекс Глисона ($p = 0,0007$ и $p < 0,0001$ соответственно) по сравнению с МРТ-видимыми. Действительно, меньшие по объему опухоли, вероятно, будут ниже порога пространственного разрешения мпМРТ (следовательно, будут невидимыми), а опухоли периферической зоны более низкой степени злокачественности, вероятно, будут иметь разреженную плотность ткани (следовательно, менее ограниченную диффузию при мпМРТ) [3, 36]. В видимых при МРТ опухолях группы ISUP 2 чаще определяются геномная нестабильность, внутрипротоковая карцинома и/или крибриформные характеристики, а также гипоксия, что в комбинации носит название *nimbosus* [5, 37, 38].

Во-вторых, выявлено, что существуют дополнительные морфологические особенности (помимо степени злокачественности и размера опухоли), которые объясняют видимость РПЖ [39]. К. Miyaи и соавт. сравнили МРТ-видимые и МРТ-невидимые опухоли в препаратах после радикальной простатэктомии. В МРТ-видимых опухолях была выше архитектурная плотность с большей долей опухолевых клеток (60,9 и 42,7 %; $p < 0,0001$), но с более низкой пропорцией стромальных (33,8 и 45,1 %; $p = 0,00089$) и люминальных (5,2 и 12,2 %; $p < 0,0001$) клеток [31]. Эти результаты подтверждают предыдущие данные, демонстрирующие, что ограниченная диффузия была сильнее связана с распределением эпителиальных, люминальных и стромальных компонентов, чем с железистой дифференцировкой [40, 41]. В аналогичном исследовании А. Vogten и соавт. обнаружили, что МРТ-видимые опухоли имеют более высокую плотность клеток и микрососудов по сравне-

нию с опухолями, невидимыми при мпМРТ (плотность клеток 3560/мм² против 2910/мм²; плотность микрососудов 115/мм² против 90/мм²) [32]. В этом случае видимость опухоли объясняется более высокой плотностью микрососудов, что будет генерировать повышенный динамический контрастный усиленный сигнал за счет больших концентраций гадолиния в микрососудах в тканях. Интересно, что существует два (потенциально агрессивных) подтипа РПЖ, которые могут не визуализироваться при мпМРТ, — протоковый и крибриформный [42, 43]. При этом внутрипротоковый рак хорошо визуализируется при мпМРТ, но при этом также связан с более высоким индексом Глисона [44, 45].

Не менее важным аспектом является изучение генетических особенностей МРТ-видимых и МРТ-невидимых форм РПЖ [36].

A.S. Purysko и соавт. сопоставили результаты геномного теста Decipher с данными мпМРТ у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, и обнаружили значительно более высокие баллы по Decipher в опухолях, видимых при мпМРТ (средняя разница 0,22; 95 % ДИ 0,13–0,32; $p < 0,001$) [7].

Описано 4 гена, связанных с видимостью при МРТ, выживаемостью без прогрессирования и метастатической болезнью [8]. Мутации опухоль-ассоциированных генов, например *PTEN*, могут объяснять феномен невидимости РПЖ при МРТ [46].

Однако не все существующие геномные доказательства подтвердили отсутствие агрессивных молекулярных признаков в случае МРТ-невидимых новообразований. Так, M.A. Parry и соавт. сравнили видимые и невидимые при мпМРТ опухоли (полученные при радикальной простатэктомии) с использованием низкочастотного полногеномного секвенирования. Обнаружено, что половина из МРТ-невидимых опухолей имеют генетические изменения, наблюдаемые при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ, однако ограничением данного исследования был небольшой размер выборки [47].

По мнению некоторых исследователей, возможно, в обозримом будущем диагностика клинически значимого РПЖ фактически совпадет с фенотипами видимости при мпМРТ. В большом когортном исследовании активного наблюдения на основе МРТ показано, что прогноз при МРТ-невидимых опухолях группы ISUP 2 (индекс Глисона 3 + 4) аналогичен прогнозу РПЖ группы ISUP 1 (индекс Глисона 3 + 3),

в то время как МРТ-видимые образования группы ISUP 2 (индекс Глисона 3 + 4) имеют менее благоприятный прогноз [48, 49].

M. Ahdoот и соавт. провели исследование возможности оценки системы PI-RADS для определения того, в каких группах пациентов обоснованно отказаться от комбинированной биопсии в пользу только биопсии под контролем МРТ, при этом обеспечивая низкий риск пропуска клинически значимого рака. Комбинированная биопсия (таргетная по результатам МРТ и систематическая) чаще выявляет клинически значимый РПЖ при наличии МРТ-видимых образований по сравнению с любым из методов по отдельности. Эти преимущества, по-видимому, наблюдаются в основном у мужчин с очагами PI-RADS 3–4. Добавление систематической биопсии дает ограниченное дополнительное преимущество в обнаружении клинически значимого рака у мужчин с поражениями PI-RADS 5. Напротив, МРТ-прицельная биопсия имеет ограниченную дополнительную ценность у мужчин с очагами PI-RADS 2. Использование стратегии комбинированной биопсии только при наличии очагов PI-RADS 3–4 привело к тому, что 40,1 % мужчин с МРТ-видимыми опухолями избежали избыточной биопсии и связанных с ней потенциальных рисков/осложнений, сохраняя при этом превосходную диагностическую точность комбинированной биопсии [50].

Заключение

Таким образом, прогресс, достигнутый в понимании биологии и генетики, лежащих в основе видимости опухоли при мпМРТ, все еще находится на ранней стадии, и будущие данные, полученные в крупных исследованиях, окажутся критически важными для перевода результатов диагностики РПЖ в клиническую практику.

Проведенное исследование с определением клинических и морфологических характеристик РПЖ подтвердило большую частоту встречаемости агрессивных форм при МРТ-видимом РПЖ. Однако невозможно игнорировать тот факт, что, несмотря на меньшую встречаемость агрессивных форм в группе МРТ-невидимых опухолей, более чем в половине случаев при морфологическом исследовании определялись новообразования с индексом Глисона 7. Полученные данные не позволяют однозначно относить пациентов с МРТ-невидимым РПЖ в группу благоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barrett T., de Rooij M., Giganti F. et al. Quality checkpoints in the MRI-directed prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Urol* 2023;20(1):9–22. DOI: 10.1038/s41585-022-00648-4
2. Di Franco F., Souchon R., Crouzet S. et al. Characterization of high-grade prostate cancer at multiparametric MRI: assessment of PI-RADS version 2.1 and version 2 descriptors across 21 readers with varying experience (MULTI study). *Insights Imaging* 2023;14(1):49. DOI: 10.1186/s13244-023-01391-z
3. Ahmed H.U., Bosaily A.E.S., 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
4. Medina A.A., Rodríguez R.R.P., Hernández M.R. et al. Identifying risk factors for MRI-invisible prostate cancer in patients undergoing transperineal saturation biopsy. *Res Rep Urol* 2021;13:723–31. DOI: 10.2147/RRU.S323823
5. Houlahan K.E., Salmasi A., Sadun T.Y. et al. Molecular hallmarks of multiparametric magnetic resonance imaging visibility in prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76(1):18–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.036
6. Pachynski R.K., Kim E.H., Mihecheva N. et al. Single-cell spatial proteomic revelations on the multiparametric MRI heterogeneity of clinically significant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(12):3478–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4217
7. Purysko A.S., Magi-Galluzzi C., Mian O.Y. et al. Correlation between MRI phenotypes and a genomic classifier of prostate cancer: preliminary findings. *Eur Radiol* 2019;29(9):4861–70. DOI: 10.1007/s00330-019-06114-x
8. Li P., You S., Nguyen C. et al. Genes involved in prostate cancer progression determine MRI visibility. *Theranostics* 2018;8(7):1752–65. DOI: 10.7150/thno.23180
9. Filson C.P., Natarajan S., Margolis D.J.A. et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122(6):884–92. DOI: 10.1002/cncr.29874
10. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Turkbey B. et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390–7. DOI: 10.1001/jama.2014.17942
11. Kasivisvanathan V., Emberton M., Moore C.M. “Don’t let the perfect be the enemy of the good”: time to embrace magnetic resonance imaging before first prostate biopsy. *Eur Urol* 2018;74(4):411–2. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.012
12. Rouvière O., Souchon R., Melodelima C. Pitfalls in interpreting positive and negative predictive values: application to prostate multiparametric magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Imaging* 2018;99(9):515–8. DOI: 10.1016/j.diii.2018.07.008
13. Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020;382(10):917–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038
14. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(3):140–50. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0019
15. Tilki D., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II – 2024 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2024;86(2):164–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.04.010
16. Wei J.T., Barocas D., Carlsson S. et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part I: prostate cancer screening. *J Urol* 2023;210(1):46–53. DOI: 10.1097/JU.0000000000003491
17. Mohammadian Bajgirani A., Mirak S.A., Shakeri S. et al. Characteristics of missed prostate cancer lesions on 3T multiparametric-MRI in 518 patients: based on PI-RADSV2 and using whole-mount histopathology reference. *Abdom Radiol* 2019;44(3):1052–61. DOI: 10.1007/s00261-018-1823-6
18. Borofsky S., George A.K., Gaur S. et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology* 2018;286(1):186–95. DOI: 10.1148/radiol.2017152877
19. Fütterer J., Briganti A., De Visschere P. et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68:1045–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.013
20. Schouten M.G., van der Leest M., Pokorny M. et al. Why and where do we miss significant prostate cancer with multi-parametric magnetic resonance imaging followed by magnetic resonance-guided and transrectal ultrasound-guided biopsy in biopsy-naïve men? *Eur Urol* 2017;71(6):896–903. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.006
21. Stabile A., Sorce G., Barletta F. et al. Impact of prostate MRI central review over the diagnostic performance of MRI-targeted biopsy: should we routinely ask for an expert second opinion? *World J Urol* 2023;41(11):3231–7. DOI: 10.1007/s00345-023-04365-4
22. Westphalen A.C., Falagario U.G., Martini A. et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the society of abdominal radiology prostate cancer disease-focused panel. *Radiology* 2020;296(1):76–84. DOI: 10.1016/j.eur.2020.08.011
23. Khoo A., Liu L.Y., Sadun T.Y. et al. Prostate cancer multiparametric magnetic resonance imaging visibility is a tumor-intrinsic phenomenon. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):48. DOI: 10.1186/s13045-022-01268-6
24. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2024;86(2):148–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.027
25. Tan N., Margolis D.J., Lu D.Y. et al. Characteristics of detected and missed prostate cancer foci on 3-T multiparametric MRI using an endorectal coil correlated with whole-mount thin-section histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(1):W87–92. DOI: 10.2214/AJR.14.13285
26. Coker M.A., Glaser Z.A., Gordetsky J.B. et al. Targets missed: predictors of MRI-targeted biopsy failing to accurately localize prostate cancer found on systematic biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(4):549–55. DOI: 10.1038/s41391-018-0062-9
27. Norris J.M., Carmona Echeverria L.M., Bott S.R.J. et al. What type of prostate cancer is systematically overlooked by multiparametric magnetic resonance imaging? An analysis from the PROMIS cohort. *Eur Urol* 2020;78(2):163–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.029
28. Park K.J., Kim M.H., Kon Kim J., Cho K.S. Characterization and PI-RADS version 2 assessment of prostate cancers missed by prebiopsy 3-T multiparametric MRI: correlation with whole-mount thin-section histopathology. *Clin Imaging* 2019;55:174–80. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.03.004
29. Rosenkrantz A.B., Triolo M.J., Melamed J. et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within Gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2015;41(3):708–14. DOI: 10.1002/jmri.24598
30. Panebianco V., Barchetti G., Simone G. et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: what’s next? *Eur Urol* 2018;74(1):48–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.007
31. Miyai K., Mikoshi A., Hamabe F. et al. Histological differences in cancer cells, stroma, and luminal spaces strongly correlate with *in vivo* MRI-detectability of prostate cancer. *Modern Pathol* 2019;32(10):1536–43. DOI: 10.1038/s41379-019-0292-y

32. Borren A., Groenendaal G., Moman M.R. et al. Accurate prostate tumour detection with multiparametric magnetic resonance imaging: dependence on histological properties. *Acta Oncol* 2014;53(1):88–95. DOI: 10.3109/0284186X.2013.837581
33. Truong M., Hollenberg G., Weinberg E. et al. Impact of Gleason subtype on prostate cancer detection using multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with final histopathology. *J Urol* 2017;198(2):316–21. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.077
34. Mikoshi A., Miyai K., Hamabe F. et al. MRI-detectability and histological factors of prostate cancer including intraductal carcinoma and cribriform pattern. *Prostate* 2022;82(4):452–63. DOI: 10.1002/pros.24291
35. Branger N., Maubon T., Traumann M. et al. Is negative multiparametric magnetic resonance imaging really able to exclude significant prostate cancer? The real-life experience. *BJU Int* 2017;119(3):449–55. DOI: 10.1111/bju.13657
36. Norris J.M., Simpson B.S., Parry M.A. et al. Genetic correlates of prostate cancer visibility (and invisibility) on multiparametric magnetic resonance imaging: it's time to take stock. *BJU Int* 2020;125(3):340–2. DOI: 10.1111/bju.14919
37. Chua M.L.K., Lo W., Pintilie M. et al. A prostate cancer “nimbusus”: genomic instability and SchLAP1 dysregulation underpin aggression of intraductal and cribriform subpathologies. *Eur Urol* 2017;72:665–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.04.034
38. Langer D.L., van der Kwast T.H., Evans A.J. et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: Effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2-sparse versus dense cancers. *Radiology* 2008;249(3):900–8. DOI: 10.1148/radiol.2493080236
39. Norris J.M., Simpson B.S., Freeman A. et al. Conspicuity of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging: a cross-disciplinary translational hypothesis. *FASEB J* 2020;34(11):14150–9. DOI: 10.1096/fj.202001466R
40. Chatterjee A., Watson G., Myint E. et al. Changes in epithelium, stroma, and lumen space correlate more strongly with gleason pattern and are stronger predictors of prostate ADC changes than cellularity metrics. *Radiology* 2015;277(3):751–62. DOI: 10.1148/radiol.2015142414
41. Kwak J.T., Sankineni S., Xu S. et al. Prostate cancer: a correlative study of Multiparametric MR imaging and digital histopathology. *Radiology* 2017;285(1):147–56. DOI: 10.1148/radiol.2017160906
42. Schieda N., Coffey N., Gulavita P. et al. Prostatic ductal adenocarcinoma: an aggressive tumour variant unrecognized on T2 weighted magnetic resonance imaging (MRI). *Eur Radiol* 2014;24(6):1349–56. DOI: 10.1007/s00330-014-3150-9
43. Truong M., Feng C., Hollenberg G. et al. A comprehensive analysis of cribriform morphology on magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy correlated with radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2018;199(1):106–13. DOI: 10.1016/j.juro.2017.07.037
44. Prendeville S., Gertner M., Maganti M. et al. Role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection of prostate cancer harboring adverse pathological features of intraductal carcinoma and invasive cribriform carcinoma. *J Urol* 2018;200(1):104–13. DOI: 10.1016/j.juro.2018.01.081
45. Currin S., Flood T.A., Krishna S. et al. Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) lowers apparent diffusion coefficient (ADC) values among intermediate risk prostate cancers. *J Magn Reson Imaging*. *J Magn Reson Imaging* 2019;50(1):279–87. DOI: 10.1002/jmri.26594
46. Salami S.S., Kaplan J.B., Nallandhighal S. et al. Biologic significance of magnetic resonance imaging invisibility in localized prostate cancer. *JCO Precis Oncol* 2019;3(3):1–12. DOI: 10.1200/PO.19.00054
47. Parry M.A., Srivastava S., Ali A. et al. Genomic evaluation of multiparametric magnetic resonance imaging-visible and -nonvisible lesions in clinically localised prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2(1):1–11. DOI: 10.1016/j.euo.2018.08.005
48. Stavrinides V., Giganti F., Trock B. et al. Five-year outcomes of magnetic resonance imaging-based active surveillance for prostate cancer: a large cohort study. *Eur Urol* 2020;78(3):443–51.
49. Fiard G., Norris J.M., Nguyen T.A. et al. What to expect from a non-suspicious prostate MRI? A review. *Prog Urol* 2020;30(16):986–99. DOI: 10.1016/j.purol.2020.09.012
50. Ahdoot M., Lebastchi A.H., Long L. et al. Using Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scores to select an optimal prostate biopsy method: a secondary analysis of the trio study. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):176–86. DOI: 10.1016/j.euo.2021.03.004

Вклад авторов

И.А. Абоян: разработка дизайна, редактирование статьи;

С.М. Пакус, А.С. Поляков, В.А. Редькин, К.И. Бадьян, К.А. Ширанов, А.В. Хасигов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: developing the article design, article editing;

S.M. Pakus, A.S. Polyakov, V.A. Redkin, K.I. Badyan, K.A. Shiranov, A.V. Khasigov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Абоян / I.A. Aboyan: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>

С.М. Пакус / S.M. Pakus: <https://orcid.org/0000-0001-6468-5983>

А.С. Поляков / A.S. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-9589-5458>

А.В. Хасигов / A.V. Khasigov: <https://orcid.org/0000-0003-1103-4532>

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 ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону. Протокол № 5 от 02.06.2022.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Clinical and Diagnostics Center “Health” in Rostov-on-Don. Protocol No. 5 dated 02.06.2022.

Статья поступила: 02.03.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.

Article submitted: 02.03.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 27.02.2026.

Поддерживающая терапия авелумабом – эффективный стандарт лекарственной терапии метастатического уротелиального рака

И.М. Шевчук^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{2,3}, А.М. Иванов⁴, В.М. Перепухов¹, К.М. Нюшко^{1,2}

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;

⁴ООО «Центр иммунной и таргетной терапии»; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Каретная, 8, стр. 6

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Введение. Поддерживающая терапия авелумабом – стандарт лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком в случае отсутствия прогрессирования на фоне полихимиотерапии на основе препаратов платины. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а также в Центре иммунотаргетной терапии г. Москвы с 2021 по 2024 г. получали лечение 40 пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком с подтвержденным контролируемым заболеванием в результате применения 4–6 курсов платиносодержащей полихимиотерапии и последующей поддерживающей терапии авелумабом.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости поддерживающей терапии авелумабом при метастатическом уротелиальном раке в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование включены 11 (27,5 %) женщин, 29 (72,5 %) мужчин. Возраст пациентов составил от 39 до 80 лет, средний возраст – 63,95 ± 10,9 года, медиана – 65,5 года (межквартильный размах 58,3–72,0 года). По локализации первичной опухоли пациенты были распределены следующим образом: рак мочевого пузыря – у 24 (60 %) пациентов, рак верхних мочевыводящих путей – у 14 (35 %), первично-множественный рак (сочетанное поражение) – у 2 (5 %).

Все пациенты в 1-й линии получили 4–6 курсов химиотерапии на основе препаратов платины, причем у 28 (70 %) пациентов лечение начато с комбинации гемцитабин + цисплатин. Схему гемцитабин + цисплатин на протяжении всего лечения использовали в 24 (60 %) случаях, гемцитабин + карбоплатин – в 12 (30,0 %), у 4 (10 %) пациентов проведена смена схемы гемцитабин + цисплатин на гемцитабин + карбоплатин. В результате химиотерапии у 6 (15 %) пациентов зарегистрирован полный ответ, у остальных – частичный ответ (37,5 %) или стабилизация заболевания (47,5 %). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) были проанализированы методом Каплана–Майера с начала 1-й линии химиотерапии. Проведен подгрупповой анализ оценки 12-, 24- и 36-месячной ВБП с учетом факторов прогноза.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 23,3 мес (от 6 до 54 мес, межквартильный размах 27,1–45,8 мес). Медиана ВБП от момента начала полихимиотерапии – 18 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) не достигнуто – 11 мес). ВБП через 12, 24 и 36 мес составила 63,2 % (95 % ДИ 45,9–76,3), 49,3 % (95 % ДИ 32,5–64,0) и 45,8 % (95 % ДИ 29,1–61,0) соответственно. ВБП от начала терапии авелумабом – 14 мес. Медиана ОВ на момент анализа не была достигнута (95 % ДИ не достигнуто – 22 мес). ОВ через 12, 24 и 36 мес составила 88,9 % (95 % ДИ 73,1–95,7), 58,3 % (95 % ДИ 39,5–73,0) и 54,4 % (95 % ДИ 35,6–69,8) соответственно. Лучшие показатели ВБП отмечены у пациентов с полным ответом на платиносодержащую терапию по сравнению с пациентами с частичным ответом или стабилизацией заболевания, в случае использования цисплатина по сравнению с карбоплатином, при метастазах только в лимфатических узлах по сравнению с иной локализацией метастатического поражения, а также в случае первичной опухоли мочевого пузыря в отличие от рака верхних мочевыводящих путей. Иммуноопосредованные нежелательные явления зарегистрированы у 50 % пациентов, но только в 7,5 % ($n = 3$) случаев это привело к отмене авелумаба. Приостановка терапии имела место у 1 пациента.

Заключение. В исследовании реальной клинической практики продемонстрировано, что поддерживающая терапия авелумабом после эффективной платиносодержащей терапии является эффективной стратегией длительного конт-

роля над заболеванием у пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком, обладая приемлемым профилем иммуноопосредованной токсичности.

Ключевые слова: уротелиальный рак, авелумаб, платиносодержащая химиотерапия

Для цитирования: Шевчук И.М., Алексеев Б.Я., Иванов А.М. и др. Поддерживающая терапия авелумабом – эффективный стандарт лекарственной терапии метастатического уротелиального рака. Онкоурология 2025;21(4):68–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-68-75>

Avelumab maintenance therapy: effective standard of drug therapy of metastatic urothelial carcinoma

I.M. Shevchuk^{1,2}, B. Ya. Alekseev^{2,3}, A.M. Ivanov⁴, V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1,2}

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;

⁴Center for Immune and Targeted Therapy; Build. 6, 8 Sadovaya-Karetnaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Irina Musayevna Shevchuk imshevchuk@mail.ru

Background. Maintenance therapy with avelumab is the standard of care for patients with metastatic and locally advanced inoperable urothelial carcinoma who have not progressed with platinum-based chemotherapy. Between 2021 and 2024, 40 patients with metastatic and locally advanced inoperable urothelial carcinoma were treated at the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology and the Moscow Center for Immunotargeted Therapy. Their disease was confirmed to be controlled after 4–6 courses of platinum-based chemotherapy followed by maintenance therapy with avelumab.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of maintenance therapy with avelumab in metastatic urothelial cancer in real-world clinical practice.

Materials and methods. The study included 11 women (27.5 %) and 29 men (72.5 %), aged 39 to 80 years. Mean age was 63.95 ± 10.9 years, median age was 65.5 (interquartile range 58.3–72.0 years). Patients were divided by primary tumor location as follows: bladder cancer (24 patients; 60 %), upper urinary tract cancer (14; 35 %), and multiple primary cancer (combined lesions) (2; 5 %).

All patients received 4–6 cycles of platinum-based chemotherapy in the first line, with 28 (70 %) patients starting with the gemcitabine + cisplatin combination. Gemcitabine + cisplatin was used throughout treatment in 24 cases (60 %), gemcitabine + carboplatin (30.0 %) was used in 12 cases, and 4 (10 %) patients underwent a switch from gemcitabine + cisplatin to gemcitabine + carboplatin. Chemotherapy resulted in complete response in 6 patients (15 %), while the remaining patients experienced partial response (37.5 %) or stable disease (47.5 %). Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan–Meier method from the start of first-line chemotherapy. A subgroup analysis was performed to assess 12-, 24-, and 36-month PFS, taking into account prognostic factors.

Results. The median follow-up was 23.3 months (6 to 54, interquartile range 27.1–45.8 months). Median PFS from the start of chemotherapy was 18 months (95 % confidence interval (CI) not reached – 11 months). PFS at 12, 24, and 36 months was 63.2 % (95 % CI 45.9–76.3), 49.3 % (95 % CI 32.5–64.0), and 45.8 % (95 % CI 29.1–61.0), respectively. PFS from the start of avelumab therapy was 14 months. Median OS was not reached at the time of analysis (95 % CI not reached – 22 months). OS at 12, 24, and 36 months was 88.9 % (95 % CI 73.1–95.7), 58.3 % (95 % CI 39.5–73.0), and 54.4 % (95 % CI 35.6–69.8), respectively. Better PFS rates were demonstrated in patients with a complete response to platinum-based therapy compared with those with partial response or stable disease, in patients receiving cisplatin compared with carboplatin, in patients with lymph node-only metastases compared with other metastatic sites, and in primary bladder tumors compared with upper urinary tract cancer. Immune-related adverse events were reported in 50 % of patients, but only in 7.5 % ($n = 3$) of cases did these lead to avelumab discontinuation. Therapy interruption occurred in 1 patient.

Conclusion. Real-world clinical practice has demonstrated that maintenance therapy with avelumab is an effective strategy for long-term disease control in patients with metastatic and locally advanced inoperable urothelial cancer, with an acceptable immune-mediated toxicity profile.

Keywords: urothelial cancer, avelumab, platinum-based chemotherapy

For citation: Shevchuk I.M., Alekseev B.Ya., Ivanov A.M. et al. Avelumab maintenance therapy: effective standard of drug therapy of metastatic urothelial carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):68–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-68-75>

Введение

Лечение метастатического и местно-распространенного неоперабельного уротелиального рака представляет собой актуальную проблему в мире. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, наиболее эффективной опцией, применяемой в 1-й линии лечения, остается платиносодержащая полихимиотерапия (ПХТ) [1, 2]. Однако, несмотря на высокую частоту объективных ответов, достигаемых при использовании 4–6 курсов цисплатинили карбоплатинсодержащих комбинаций, длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышает 5–6 мес, а общей выживаемости (ОВ) – 11–12 мес [3–8].

Внедрение в клиническую практику иммунотерапевтических подходов несколько увеличило продолжительность жизни пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Препараты пембролизумаб, атезолизумаб и ниволумаб, применяемые во 2-й линии после прогрессирования на фоне ПХТ или на старте лечения у пациентов с непереносимостью препаратов платины и положительной экспрессией PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) в опухолевой ткани, позволили достичь медианы ОВ 16–18 мес [9–12]. Однако результаты исследования JAVELIN Bladder изменили мировую клиническую практику, продемонстрировав 30-месячную ОВ у пациентов с метастатическим уротелиальным раком с достигнутым контролем над заболеванием на фоне платиносодержащей терапии и поддерживающей терапии ингибитором PD-L1 авелумабом [13, 14]. На сегодняшний день в России эта терапевтическая стратегия 1-й линии является стандартом лечения метастатического уротелиального рака [1].

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а также в Центре иммунотаргетной терапии г. Москвы с 2021 по 2024 г. получали лечение 40 пациентов с метастатическим и местно-распространенным неоперабельным уротелиальным раком с подтвержденным контролируемым заболеванием в результате применения 4–6 курсов платиносодержащей ПХТ и последующей поддерживающей терапии авелумабом.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости поддерживающей терапии авелумабом при метастатическом уротелиальном раке в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В исследование включены 11 (27,5 %) женщин, 29 (72,5 %) мужчин. Возраст пациентов составил от 39 до 80 лет, средний возраст – $63,95 \pm 10,9$ года, медиана – 65,5 года (межквартильный размах 58,3–72,0 года).

По локализации первичной опухоли пациенты были распределены следующим образом: рак мочевого пузыря – у 24 (60 %) пациентов, рак верхних мочевыводящих путей – у 14 (35 %), первично-множественный рак (сочетанное поражение) – у 2 (5 %).

Все пациенты в 1-й линии получили 4–6 курсов химиотерапии на основе препаратов платины, причем у 28 (70 %) пациентов лечение начато с комбинации гемцитабин + цисплатин. Схему гемцитабин + цисплатин на протяжении всего лечения использовали в 24 (60 %) случаях, гемцитабин + карбоплатин – в 12 (30,0 %), у 4 (10 %) пациентов проведена смена схемы гемцитабин + цисплатин на гемцитабин + карбоплатин. Смена режима ПХТ во всех случаях была ассоциирована с прогрессированием хронической почечной недостаточности. Острог почечного повреждения за время лечения не зарегистрировано. Далее все пациенты получали авелумаб в дозе 800 мг каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

В результате химиотерапии у 6 (15 %) пациентов зарегистрирован полный ответ, у остальных – частичный ответ (37,5 %) или стабилизация заболевания (47,5 %) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 40)

Table 1. Characteristics of the patients (n = 40)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	63,95 (40–80)
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor site, n (%):	
мочевой пузырь bladder	24 (60)
верхние мочевыводящие пути upper urinary tract	14 (35)
первично-множественный рак multiple primary cancer	2 (5)
Ответ на полихимиотерапию, n (%): Response to polychemotherapy, n (%):	
полный complete	6 (15)
частичный partial	15 (37,5)
стабилизация stable disease	19 (47,5)
Локализация метастазов, n (%): Sites of metastases, n (%):	
только лимфатические узлы only lymph nodes	15 (37,5)
кости (изолированно или сочетанные метастазы) bones (only or in combination with other sites)	19 (47,5)
метастатическое поражение, выходящее за пределы 1 локализации metastatic lesions beyond 1 site	17 (42,5)

У 15 (37,5 %) больных метастазы локализовались только в лимфатических узлах, 19 (47,5 %) имели костные метастазы (изолированно или в сочетании с другой локализацией метастатического поражения), а у 17 (42,5 %) пациентов имело место метастатическое поражение, выходящее за пределы одной локализации (см. табл. 1).

Были проанализированы ВБП и ОВ методом Каплана–Майера с начала 1-й линии химиотерапии. Проведен подгрупповой анализ оценки 12-, 24- и 36-месячной ВБП с учетом факторов прогноза.

Результаты

Медиана периода наблюдения составила 23,3 мес (от 6 до 54 мес, межквартильный размах 27,1–45,8 мес).

В анализ ВБП включены данные 38 пациентов (20 событий, 18 цензурированных наблюдений). Медиана ВБП от момента начала ПХТ составила 18 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) не достигнуто – 11 мес). ВБП через 12, 24 и 36 мес составила 63,2 % (95 % ДИ 45,9–76,3), 49,3 % (95 % ДИ 32,5–64,0) и 45,8 % (95 % ДИ 29,1–61,0) соответственно (рис. 1). ВБП от начала терапии авелумабом – 14 мес.

В анализ ОВ включены данные 36 пациентов (15 летальных исходов, 21 цензурированное наблюдение). Медиана ОВ на момент анализа не была достигнута (95 % ДИ не достигнуто – 22 мес). ОВ через 12, 24 и 36 мес составила 88,9 % (95 % ДИ 73,1–95,7), 58,3 % (95 % ДИ 39,5–73,0) и 54,4 % (95 % ДИ 35,6–69,8) соответственно (рис. 2).

При анализе ВБП в зависимости от глубины ответа на платиносодержащую химиотерапию у пациентов с полным ответом продемонстрированы лучшие показатели ВБП по сравнению с пациентами с частичным ответом или стабилизацией заболевания.

В группе полного ответа медиана ВБП не была достигнута на момент анализа. В группе частичного ответа медиана ВБП соответствовала 25 мес, в случае стабили-

зации заболевания – 11 мес. Однолетняя ВБП составила 100 % у пациентов с полным ответом, 66,7 % у пациентов с частичным ответом и 47,1 % при стабилизации; 2-летняя ВБП – 100; 59,3 и 23,5 %; 3-летняя – 100; 49,4 и 23,5 % соответственно ($p = 0,018$) (рис. 3).

При анализе ВБП от начала 1-й линии химиотерапии выявлены значимые различия между пациентами, получавшими цисплатин- и карбоплатинсодержащие режимы.

В группе цисплатина ($n = 23$) медиана ВБП не была достигнута на момент отсечки, тогда как в группе карбоплатина ($n = 11$) медиана ВБП составила 11,0 мес.

Однолетняя ВБП в группе цисплатина составила 78,3 % по сравнению с 36,4 % в группе карбоплатина; 2-летняя ВБП – 59,5 и 27,3 %; 3-летняя ВБП – 52,9 и 27,3 % соответственно (рис. 4).

Кривые Каплана–Майера демонстрировали выраженное расхождение в пользу цисплатинсодержащего режима, однако различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки.

При стратификации пациентов по локализации метастатического поражения выявлены различия в показателях ВБП. У пациентов с изолированными метастазами в лимфатических узлах ($n = 15$) медиана ВБП не была достигнута на момент анализа, тогда как в группе с другими локализациями метастазов ($n = 23$) медиана ВБП составила 14,0 мес.

Через 12, 24 и 36 мес ВБП составила соответственно 73,3; 73,3 и 64,2 % в группе изолированной лимфогенной диссеминации и 56,5; 34,2 и 34,2 % в группе гематогенного и сочетанного метастатического поражения. В случае наличия метастазов в костях 1-летняя ВБП составила 42 %. Кривые Каплана–Майера демонстрировали более длительный контроль над заболеванием у пациентов с изолированным поражением лимфатических узлов, особенно после 12–24 мес наблюдения (рис. 5).

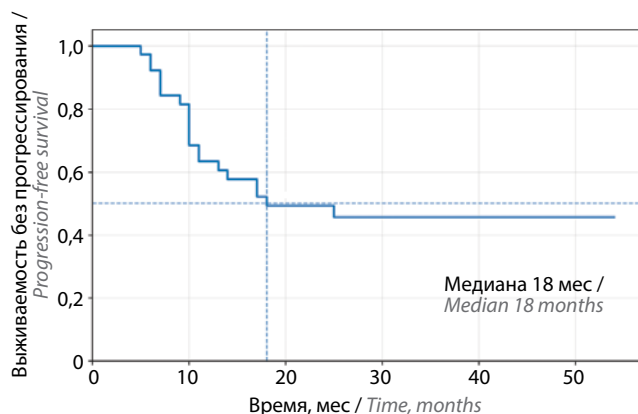


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов от начала 1-й линии лекарственного лечения
 Fig. 1. Progression-free survival of patients from the start of 1st-line drug treatment

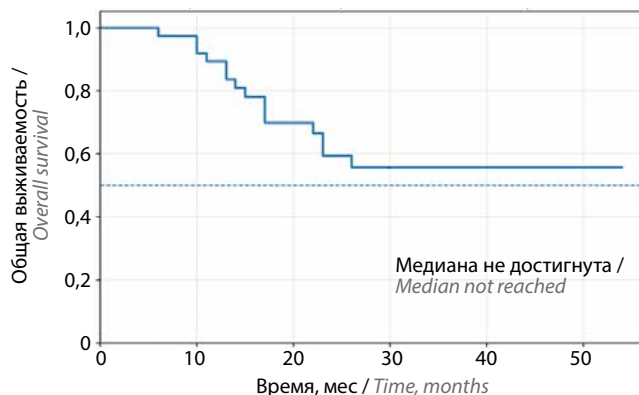


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов от начала 1-й линии лекарственного лечения
 Fig. 2. Overall survival of patients from the start of 1st-line drug treatment

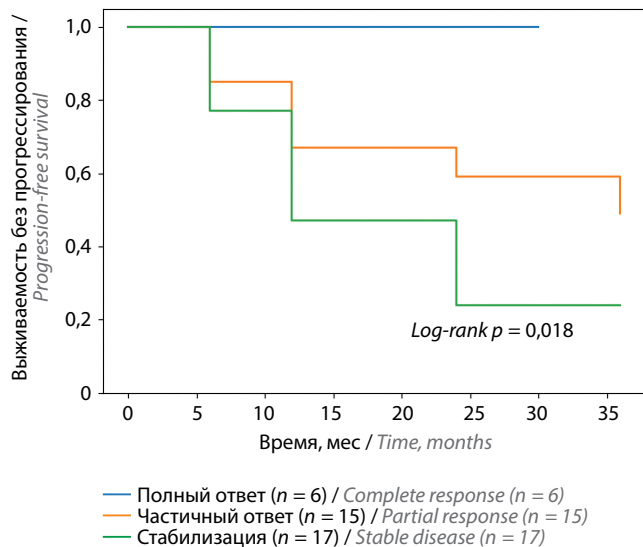


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от глубины ответа на платиносодержащую химиотерапию
Fig. 3. Progression-free survival depending on the response to platinum-based chemotherapy

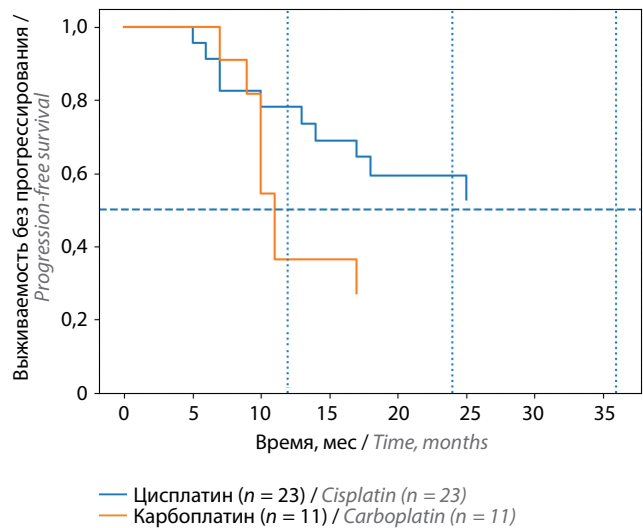


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования от начала 1-й линии химиотерапии в зависимости от типа платиносодержащего режима. Показаны кривые Каплана–Майера для пациентов, получавших цисплатин- и карбоплатинсодержащие режимы. Пунктирная горизонтальная линия соответствует уровню 50 % (медиана), вертикальные пунктирные линии – временным точкам 12, 24 и 36 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования была достигнута только в группе карбоплатина
Fig. 4. Progression-free survival from the start of 1st-line chemotherapy depending on the type of platinum-based regimen. Kaplan–Meier curves for patients receiving cisplatin- or carboplatin-containing regimens are presented. Dashed horizontal line corresponds to 50 % level (median), vertical dashed lines correspond to time points 12, 24 and 36 months. Median progression-free survival was reached only in the carboplatin group

Цисплатин (n = 23) / Cisplatin (n = 23)
 Карбоплатин (n = 11) / Carboplatin (n = 11)

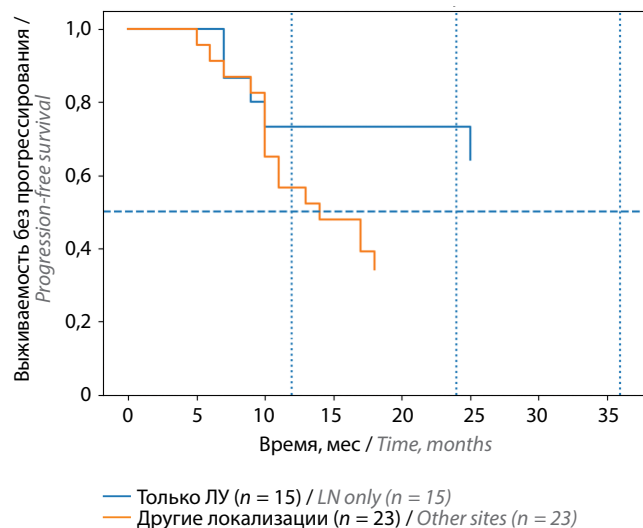


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации метастатического поражения. Показаны кривые Каплана–Майера для пациентов с изолированными метастазами в лимфатических узлах (только ЛУ) и пациентов с другими вариантами метастатического поражения. Пунктирная горизонтальная линия соответствует уровню 50 %, вертикальные пунктирные линии – временным точкам 12, 24 и 36 мес. У пациентов с изолированным поражением лимфатических узлов отмечались более благоприятные показатели выживаемости без прогрессирования
Fig. 5. Progression-free survival depending on the site of metastases. Kaplan–Meier curves for patients with isolated metastases in the lymph nodes (LN only) and patients with other types of metastatic lesions are presented. Dashed horizontal line corresponds to 50 % level, vertical dashed lines correspond to time points 12, 24 and 36 months. In patients with isolated lesions in the lymph nodes, more favorable progression-free survival was observed

Только ЛУ (n = 15) / LN only (n = 15)
 Другие локализации (n = 23) / Other sites (n = 23)

В группе пациентов с первичной локализацией опухоли в мочевом пузыре медиана ВВП не была достигнута на момент анализа; 12-, 24- и 36-месячная ВВП составила 78,3 % (95 % ДИ 56,6–89,9), 60,6 % (95 % ДИ 38,0–77,2) и 60,6 % (95 % ДИ 38,0–77,2) соответственно.

У пациентов с опухолями верхних мочевыводящих путей медиана ВВП составила 10 мес (95 % ДИ 6–18); 12-, 24- и 36-месячная ВВП составила 40,0 % (95 % ДИ 18,2–61,2), 32,0 % (95 % ДИ 13,4–52,2) и 21,3 % (95 % ДИ 6,8–41,3) соответственно.

Различия ВВП между группами были статистически значимыми ($\log\text{-rank } p = 0,012$) (рис. 6).

На фоне применения авелумаба у 5 (12,5 %) пациентов зарегистрировано углубление объективного ответа: в 1 случае – до полной ремиссии, в 4 – до частичной.

Результаты 1-летней ВВП в зависимости от наиболее значимых прогностических факторов прогрессирования представлены в табл. 2.

Данные динамического наблюдения: 15 пациентов умерли, связь с 3 пациентами потеряна через 12 мес терапии авелумабом, 1 пациент отказался от продолжения терапии через 6 мес лечения, у 1 пациентки

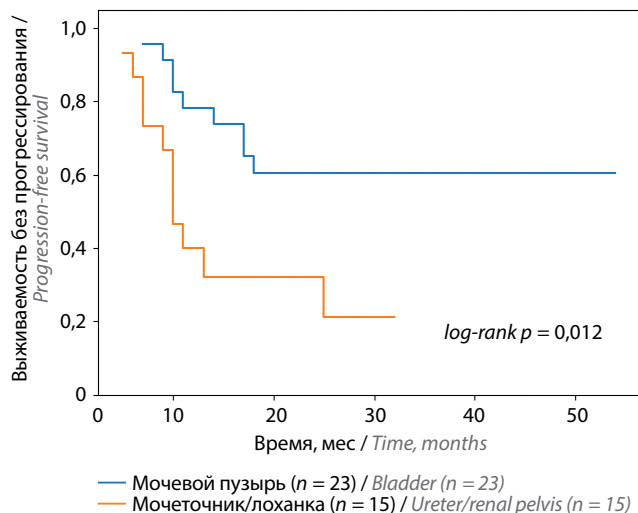


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования от начала индукционной химиотерапии в зависимости от первичной локализации опухоли

Fig. 6. Progression-free survival from the start of induction chemotherapy depending on the primary tumor site

Таблица 2. Однолетняя выживаемость без прогрессирования в зависимости от прогностических факторов (n = 40)

Table 2. One-year progression-free survival depending on prognostic factors (n = 40)

Показатель Factor	Однолетняя выживаемость без прогрессирования, % One-year progression-free survival, %
Локализация первичной опухоли: Primary tumor site:	
мочевой пузырь bladder	82,6
верхние мочевыводящие пути upper urinary tract	46,0
первично-множественный рак primary multiple cancer	50,0
Ответ на полихимиотерапию: Response to polychemotherapy:	
полный complete	100
частичный partial	66,7
стабилизация stable disease	47,1
Локализация метастазов: Sites of metastases:	
только лимфатические узлы only lymph nodes	73,3
не только лимфатические узлы not only lymph nodes	56,5
кости bones	42,0
Платиновый агент: Platinum agent:	
цисплатин cisplatin	76,3
карбоплатин carboplatin	36,4

диагностирована метастатическая форма меланомы, рак толстой кишки.

На момент среза данных 12 (30 %) пациентов продолжают получать терапию в поддерживающем режиме.

Терапия последующих линий была проведена 12 (60 %) из 20 пациентов с зарегистрированным прогрессированием заболевания. Использованы такие препараты, как пембролизумаб, доцетаксел, паклитаксел, реиндукция препаратов платины, энфортумаб ведотин.

В рамках планирования терапии 2-й и последующих линий 17 пациентов были протестированы на *FGFR3*, мутаций не выявлено.

Три (7,5 %) пациента получили 3-ю линию терапии.

Иммуноопосредованные нежелательные явления зарегистрированы у 50 % пациентов, но только в 7,5 % (n = 3) случаев это привело к отмене авелумаба. У этих 3 пациентов был диагностирован аутоиммунный гепатит III степени. Приостановка терапии имела место у 1 пациента в связи с тромбоцитопенией III степени. Инфузионные реакции зарегистрированы у 4 пациентов. Другими иммуноопосредованными реакциями были гепатит, дерматит, тиреоидит, артериальная гипертензия, психическое расстройство, нефрит (табл. 3).

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии авелумабом

Table 3. Adverse events reported during avelumab therapy

Нежелательное явление Adverse event	n (%)
Инфузионные реакции Infusion reactions	4 (10)
Гепатотоксичность III степени (отмена терапии) Grade III hepatotoxicity (therapy discontinuation)	3 (7,5)
Тромбоцитопения III степени (приостановка терапии) Grade III thrombocytopenia (therapy pause)	1 (2,5)
Иммуноопосредованные нежелательные явления: Immune-mediated adverse events:	
гепатит: hepatitis:	
GR3	4 (10)
GR1	2 (5)
дерматит GR2 GR2 dermatitis	2 (5)
тиреоидит thyroiditis	4 (10)
артериальная гипертензия arterial hypertension	1 (2,5)
психическое расстройство mental disorder	1 (2,5)
нефрит GR2 GR2 nephritis	1 (2,5)

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании показатели выживаемости отражают особенности анализа последовательной стратегии лечения и условий реальной клинической практики. В нашем исследовании показатели ВБП оказались выше, чем в регистрационном протоколе JAVELIN Bladder 100 [13, 14] и большинстве опубликованных исследований реальной клинической практики [15–17], что связано в том числе с различием во временной точке отсчета выживаемости. В то время как в JAVELIN и ряде исследований реальной практики ВБП и ОВ рассчитывались от начала поддерживающей терапии авелумабом, в настоящей работе анализ выживаемости проводился от начала 1-й линии платиносодержащей химиотерапии, что, на наш взгляд, наиболее корректно, поскольку терапия авелумабом является продолжением терапии 1-й линии и логичнее оценивать показатели выживаемости от начала этой лечебной стратегии. Такой подход позволяет учитывать весь период контроля над заболеванием, включая фазу индукционной химиотерапии, на фоне которой у части пациентов достигается стабилизация или объективный ответ.

В нашем исследовании кривые Каплана–Майера демонстрировали более выраженное и раннее снижение ВБП в группе карбоплатина, тогда как у пациентов, получавших цисплатин, отмечались более длительное сохранение контроля над заболеванием и формирование плато после 24 мес наблюдения. Эти данные сопоставимы и с результатами рандомизированного клинического исследования JAVELIN Bladder 100 [13, 14]. При подгрупповом анализе ВБП была значимо больше (82,6 %) при первичной локализации опухоли в мочевом пузыре, тогда как менее половины больных (46 %) были живы без прогрессирования через 12 мес при уротелиальном раке верхних мочевыводящих путей или сочетанной локализации.

Наблюдаемое преимущество цисплатинсодержащих режимов по ВБП, вероятно, частично опосредовано большей глубиной достигаемого ответа по сравнению с карбоплатином, что нашло подтверждение в ряде исторических исследований [5–8]. В связи с этим большая когорта пациентов настоящего исследования, стартовавшая с цисплатинсодержащих комбинаций (70 %), по сравнению с рандомизированным клиническим исследованием (52,3 %), исследованиями реальной практики AVENANCE (32 %), READY CUP (44 %), определила и лучшие показатели выживаемости. По-видимому, тип платинового агента и глубина ответа не являются независимыми факторами, а формируют последовательную цепочку, влияющую на отдаленные результаты лечения.

Полученные данные позволяют предположить, что пациенты с более глубоким ответом на индукци-

онную химиотерапию могут получать больший и более длительный клинический эффект от поддерживающей терапии авелумабом. Вследствие этого, планируя платиносодержащую терапию, необходимо рассмотреть все возможности увеличения доли пациентов, которые получают цисплатин, в том числе нефропротективные мероприятия, расщепление дозы цисплатина при пограничных значениях скорости клубочковой фильтрации (50–60 мл/мин), адекватную терапию сопутствующих заболеваний.

Лучший прогноз отмечался у больных с метастазами только в лимфатических узлах. У этих пациентов 12-месячная ВБП соответствовала 73,3 %, при метастазах в костях – только 42 %. Аналогичные тренды были продемонстрированы и в ранее опубликованных работах [14–17].

Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный характер, небольшое число пациентов и ограниченное количество событий, что снижает статистическую значимость и не позволяет делать окончательные выводы о влиянии прогностических факторов на ОВ. Тем не менее полученные тренды и их биологическая обоснованность придают результатам клиническую значимость.

В совокупности указанные особенности – различие в точке отсчета анализа выживаемости, селекция пациентов, характерная для поддерживающей стратегии, клиническая гетерогенность и влияние последующих линий терапии – позволяют объяснить наблюдаемые различия между результатами настоящего исследования, JAVELIN Bladder 100 и другими опубликованными работами. Эти различия не указывают на несопоставимость эффективности лечения, а отражают различные клинические и методологические контексты, в которых оценивалась стратегия поддерживающей терапии авелумабом.

Заключение

Поддерживающая терапия авелумабом в 1-й линии – стандарт лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным уротелиальным раком, заболевание которых не прогрессировало на фоне химиотерапии на основе препаратов платины. Данные реальной клинической практики, в том числе собственный опыт, коррелируют с результатами рандомизированного клинического исследования. Эта лекарственная опция обеспечивает значимое преимущество в показателях ОВ и ВБП независимо от выбора платинового агента (цисплатина или карбоплатина) в 1-й линии. При выборе в пользу цисплатина пациенты имеют преимущество в отношении как ВБП, так и ОВ. Кроме того, сохраняются возможности для реализации 3-й линии лечения, наибольшая эффективность которого достигается благодаря применению конъюгатов.

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

1. Рак мочевого пузыря Клинические рекомендации, 2023. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzrya_23.pdf
Bladder cancer. Clinical guidelines, 2023. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzrya_23.pdf (In Russ.).
2. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):229–50. Rumyantsev A.A., Blulichkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. RUSSCO clinical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2025;15(3s2):229–50. (In Russ.).
3. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
4. Bamias A., Mouloupos L.A., Koutras A. et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006;106(2):297–303. DOI: 10.1002/cncr.21604
5. Dreicer R., Manola J., Roth B.J. et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin *versus* carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639–45. DOI: 10.1002/cncr.20123
6. Bellmunt J., Ribas A., Eres N. et al. Carboplatin-based *versus* cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80(10):1966–72. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19971115)80:10<1966::aid-cncr14>3.0.co;2-w
7. Petrioli R., Frediani B., Manganelli A. et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996;77(2):344–51. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<344::AID-CNCR18>3.0.CO;2-1
8. Dogliotti L., Carteni G., Siena S. et al. Gemcitabine plus cisplatin *versus* gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52(1):134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.029
9. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
10. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab *versus* paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127
11. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
12. Galsky M., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res* 2020;26:5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162
13. Powles T., Park S.H., Voogt E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
14. Sridhar S.S., Powles T., Gupta S. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 6):abstr 508.
15. Barthelemy P., Thibault C., Flechon A. et al. Real-world study of avelumab first-line maintenance treatment in patients with advanced urothelial carcinoma in France: overall results from the noninterventional avengeance study and analysis of outcomes by second-line treatment. *Eur Urol Oncol* 2025;8(2):407–16. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.014
16. Antonuzzo L., Maruzzo M., De Giorgi U. et al. READY: REAL-world Data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *ESMO Real World Data Digit Oncol* 2024;5:100068. DOI: 10.1016/j.esmorw.2024.100068
17. Moon H.H., Kearney M., Hamidreza S. et al. Real-world treatment patterns, sequencing, and outcomes in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma receiving avelumab first-line maintenance in the United States. *Curr Oncol* 2024;31:5662–76. DOI: 10.3390/curroncol31090420

Вклад авторов

И.М. Шевчук: набор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных;
А.М. Иванов: набор клинического материала;
В.М. Перепухов: статистическая обработка данных;
К.М. Нюшко: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.M. Shevchuk: collection of clinical material, article writing, analysis of the obtained data;
B.Ya. Alekseev: development of article design, analysis of obtained data;
A.M. Ivanov: collection of clinical material;
V.M. Perepukhov: statistical data processing;
K.M. Nyushko: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
А.М. Иванов / A.M. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-7858-7513>
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

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

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

Статья поступила: 15.02.2026. **Принята к публикации:** 25.02.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.
Article submitted: 15.02.2026. **Accepted for publication:** 25.02.2026. **Published online:** 27.02.2026.

Эффективность атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Результаты исследования AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia

Е.А. Усынин¹, О.В. Леонов^{2,3}, Е.И. Копыльцов², С.А. Фурсов^{4,5}, Е.А. Бухонин⁵, Р.А. Зуков^{6,7}, Ю.В. Анжиганова⁶, Д.Д. Кадырова⁶, М.А. Зафинова⁸, И.Ю. Али⁸, В.Н. Захаров^{9,10}, А.В. Соболев⁹, Н.П. Модин^{9,10}, А.К. Гураль¹¹, З.А. Юрмазов¹, Л.В. Себякина¹², М.Ю. Мостовой¹³, О.С. Цирульникова¹³, А.М. Дегтярев¹⁴, М.А. Яворская¹⁴, Н.А. Ригер¹⁴, Г.А. Рафикова¹⁴, Е.С. Воробьева¹⁴, В.В. Кузнецова¹⁴, Е.М. Анохина¹⁵, А.Д. Мурских¹⁵, Д.М. Дубовиченко¹⁶, В.В. Курилкина¹⁷, М.А. Оганян¹⁷, В.С. Мягкова¹⁸, В.С. Бобров¹⁹

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный 5;

²БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

³ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12;

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

⁵ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

⁶КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁷ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

⁸ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

¹⁰ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 650056 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;

¹¹ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115;

¹²ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края; Россия, 353915 Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, 7;

¹³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁴ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края; Россия, 354057 Сочи, ул. Дагомысская, 38;

¹⁵СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

¹⁶ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-кт Обводный канал, 145, корп. 1;

¹⁷ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3;

¹⁸ГБУ РО «Онкодиспансер»; Россия, 344006 Ростов-на-Дону, пр-кт Соколова, 9;

¹⁹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Евгений Анатольевич Усынин gusi70@list.ru

Введение. Десятилетний опыт использования ингибиторов контрольных точек в реальной клинической практике в России позволил провести лечение сотням больных с уротелиальными опухолями. Российское наблюдательное исследование IV фазы AURORA-RU инициировано для оценки эффективности атезолизумаба у больных уротелиальным раком с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Статья основана на результатах анализа за 2019–2025 гг. и содержит данные по эффективности терапии у российских больных во 2-й и более линиях лекарственной терапии.

Цель исследования – дать оценку клинической эффективности монотерапии атезолизумабом у пациентов с уротелиальным раком верхних и нижних мочевыводящих путей с прогрессированием на фоне платиносодержащей химиотерапии в условиях реальной клинической практики. Первичными конечными точками являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками – подгрупповой анализ эффективности в зависимости от линии терапии, в том числе в подгруппе раннего прогрессирования после неoadьювантной или адьювантной химиотерапии, возрастной когорты, сайтов метастазирования, локализации первичной опухоли (мочевой пузырь, верхние мочевыводящие пути).

Материалы и методы. В исследование включены данные о лечении 152 пациентов (75 % мужчин, 25 % женщин) с верифицированным мышечно-инвазивным местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, получавших монотерапию ингибитором PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) (атезолизумаб) в 13 центрах России с 2019 по 2025 г. Лечение атезолизумабом проводили у больных с прогрессированием на фоне платиносодержащей химиотерапии. Более половины пациентов (55,9 %) были старше 65 лет. Преобладало число больных (78,3 %) с локализацией первичной опухоли в полости мочевого пузыря. В качестве 2-й линии терапии ингибитором PD-L1 проведена в 57,9 % случаев, и каждый 5-й пациент (21,7 %) получил лечение в 3-й линии. У 86,8 % пациентов лечение проведено без определения уровня экспрессии PD-L1.

Результаты. В общей группе наблюдений медиана ВБП достигла 5,5 мес, 36-месячная ВБП – 15,9 %, 48-месячная ВБП – 9,9 %. Медиана ОВ составила 12,0 мес, 3-летний период пережили 21,9 % больных, в течение 5 лет под наблюдением находились 14,3 % пациентов. При переходе на онкоиммунологическое лечение после быстрой прогрессии на фоне неoadьювантной или адьювантной химиотерапии медиана ОВ составила 17,4 мес. Медиана ОВ для 2-й линии по отношению к 3-й была в 2 раза выше: 13,9 мес против 6,1 мес. Отмечена высокая эффективность терапии у пациентов в возрастной группе старше 70 лет (медиана ВБП 8,7 мес, медиана ОВ 14,9 мес).

Заключение. В реальной практике достигнуты показатели ВБП, ОВ, сопоставимые с таковыми в регистрационном исследовании и исследованиях реальной клинической практики. Отсутствие определения уровня экспрессии PD-L1 в целом не влияло на эффективность онкоиммунологической терапии у пациентов с уротелиальным раком.

Ключевые слова: уротелиальный рак, атезолизумаб, выживаемость, исследование реальной клинической практики, исследование IV фазы

Для цитирования: Усынин Е.А., Леонов О.В., Копыльцов Е.И. и др. Эффективность атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Результаты исследования AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia. Онкоурология 2025;21(4):76–87.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-76-87>

Efficacy of atezolizumab in patients resistant to platinum-based chemotherapy. Results of the AURORA-RU Study: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia

E.A. Usynin¹, O.V. Leonov^{2,3}, E.I. Kopyltsov², S.A. Fursov^{4,5}, E.A. Bukhonin⁵, R.A. Zukov^{6,7}, Yu.V. Anzhiganova⁶, D.D. Kadyrova⁶, M.A. Zafirova⁸, I.Yu. Ali⁸, V.N. Zakharov^{9,10}, A.V. Sobolev⁹, N.P. Modin^{9,10}, A.K. Gural¹¹, Z.A. Yurmazov¹, L.V. Sebyakina¹², M.Yu. Mostovoy¹³, O.S. Tsirulnikova¹³, A.M. Degtyarev¹⁴, M.A. Yavorskaya¹⁴, N.A. Riger¹⁴, G.A. Rafikova¹⁴, E.S. Vorobyeva¹⁴, V.V. Kuznetsova¹⁴, E.M. Anokhina¹⁵, A.D. Murskikh¹⁵, D.M. Dubovichenko¹⁶, V.V. Kurilkina¹⁷, M.A. Oganyan¹⁷, V.S. Myagkova¹⁸, V.S. Bobrov¹⁹

¹Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zaveryaeva St., Omsk 644013, Russia;

³Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

⁵Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

⁶A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁷Prof. V.F. Voino-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁸Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia;

⁹Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia;

¹⁰Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; 22a Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia;

¹¹Tomsk Regional Oncology Dispensary; 115 Lenina Prospekt, Tomsk 634009, Russia;

¹²Oncology Dispensary No. 3, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 7 Leytenanta Shmidta St., Novorossiysk 353915, Russia;

¹³Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁴Oncology Dispensary No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 38 Dagomysskaya St., Sochi 354057, Russia;

¹⁵St. Luke Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

¹⁶Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 145 Obvodny Kanal Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

¹⁷Clinical and Diagnostic Center “Zdorovye” in Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovsky Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

¹⁸Rostov Regional Oncology Dispensary; 9 Sokolova Prospekt, Rostov-on-Don 344006, Russia;

¹⁹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Evgeniy Anatolyevich Usynin gusi70@list.ru

Background. The decade-long use of checkpoint inhibitors in real-world clinical practice in Russia allowed to treat hundreds of patients with urothelial malignancies. The AURORA-RU Phase IV observational Russian study was initiated to evaluate the efficacy of atezolizumab in patients with urothelial carcinoma resistant to platinum-based chemotherapy. This article is based on an analysis conducted at a median follow-up of 60.7 months and provides data on treatment efficacy in Russian patients receiving second-line and subsequent lines of systemic therapy.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of atezolizumab monotherapy in patients with urothelial carcinoma of the upper and lower urinary tract progressing on platinum-based chemotherapy in a real-world clinical setting. The primary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Secondary endpoints included subgroup analyses of efficacy based on the line of therapy (including the subgroup with early progression after neo/adjuvant chemotherapy [NACT/ACT]), age cohort, metastatic sites, and primary tumor location (bladder vs. upper urinary tract).

Materials and methods. The study included data from 152 patients with verified muscle-invasive locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who received PD-L1 inhibitor (atezolizumab) monotherapy across 13 centers in the Russian Federation between 2019 and 2025. Atezolizumab treatment was administered to patients who progressed on platinum-based chemotherapy. More than half of the patients (55.9 %) were over 65 years of age. The cohort consisted of 75.0 % men and 25.0 % women. The majority of patients (78.3 %) had a primary tumor located in the bladder. PD-L1 inhibitor therapy was administered as second-line treatment in 57.9 % of cases, while one in five patients (21.7 %) received third-line treatment. In 86.8 % of cases, treatment was administered without prior assessment of PD-L1 expression levels.

Results. In the overall cohort, the median PFS reached 5.5 months, with 36-month and 48-month PFS rates of 15.9 % and 9.9 %, respectively. The median OS was 12.0 months; 21.9 % of patients survived 3 years, and 14.3 % of patients remained under observation for five years. In patients transitioning to immuno-oncology treatment after rapid progression following NACT/ACT, the median OS was 17.4 months. The median OS for second-line therapy was two-fold higher than for third-line therapy: 13.9 months *versus* 6.1 months. High treatment efficacy was noted in patients over 70 years of age (median PFS of 8.7 months; median OS of 14.9 months).

Conclusion. In real-world practice, PFS and OS rates were comparable to those reported in registration trials and other real-world evidence studies. The lack of PD-L1 expression testing generally did not affect the efficacy of immuno-oncology therapy in patients with urothelial carcinoma.

Keywords: urothelial carcinoma, atezolizumab, survival, real-world evidence study, phase IV study

For citation: Usynin E.A., Leonov O.V., Kopyltsov E.I. et al. Efficacy of atezolizumab in patients resistant to platinum-based chemotherapy. Results of the AURORA-RU Study: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):76–87. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-76-87>

Введение

Терапия ингибиторами контрольных точек является стандартом лечения уротелиального рака [1, 2]. В основном она рекомендована как монотерапия у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина и карбоплатина после прогрессирования на фоне платиносодержащих режимов, а также может быть использована в комбинации и режиме поддержки [1–12]. Данные рекомендации основаны на положительных результатах клинических исследований [4–10]. В клиническом исследовании II фазы IMvigor210 (NCT02108652) атезолизумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у больных после прогрессирования на фоне платиносодержащей терапии [13]. В рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 применение

пембролизумаба у пациентов после рецидива или прогрессирования на фоне платиносодержащей терапии позволило добиться высоких показателей частоты объективного ответа и ОВ по сравнению с альтернативными неплатиновыми режимами химиотерапии [7]. В клинических исследованиях терапия атезолизумабом ассоциирована с хорошей переносимостью у пациентов с наличием почечной недостаточности и у пациентов возрастной группы 75 лет и старше [5, 6, 13].

Российское наблюдательное исследование IV фазы инициировано для оценки эффективности монотерапии атезолизумабом у пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной практики. Настоящая статья основана на результатах анализа за 2019–2025 гг. и отражает данные по эффективности терапии атезолизумабом в российской популяции пациентов.

Цель исследования — оценка клинической эффективности монотерапии атезолизумабом у пациентов с уротелиальным раком верхних и нижних мочевыводящих путей с прогрессированием на фоне платино-содержащей химиотерапии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 13 клинических центров России. Осуществляли сбор ретроспективных данных из первичной медицинской документации с 2019 по 2025 г., период сбора данных с 01.09.2025 по 15.12.2025. Препарат атезолизумаб использовали в рамках рутинной клинической практики. Препарат одобрен к медицинскому применению на территории России, регистрационное удостоверение ЛП-№(001980)-(РГ-RU) (концентрат для приготовления раствора для инфузий).

Критерии включения:

- возраст пациента 18 лет и старше;
- верифицированный уротелиальный рак;
- местно-распространенная или метастатическая форма;
- начало терапии атезолизумабом не позднее 31 декабря 2024 г.;
- терапия атезолизумабом назначена в связи с ранним (менее 12 мес) рецидивом либо прогрессированием после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии либо непереносимой токсичностью предшествующей химиотерапии.

Критерии исключения:

- пациенты, получившие только 1 введение атезолизумаба с летальным исходом в течение 1 мес после начала терапии.

Основные первичные точки исследования — ВБП и ОВ в общей выборке. Вторичные конечные точки включали подгрупповой анализ эффективности в зависимости от линии терапии, в том числе в подгруппе раннего прогрессирования после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, возраста, сайтов метастазирования, локализации первичной опухоли (мочевой пузырь, верхние мочевыводящие пути).

Обследование пациентов осуществляли на основании локальных протоколов. Терапию атезолизумабом проводили в соответствии с инструкцией по применению препарата. Возможность использования дополнительных методов обследования (позитронно-эмиссионная томография) в рамках исследования не рассматривали.

В окончательный анализ включены 152 пациента (75 % мужчин, 25 % женщин). Более половины пациентов (55,9 %) составили лица старше 65 лет, медиана возраста — 66 лет (диапазон 39–93 года). У большей части пациентов первичная опухоль была локализована в полости мочевого пузыря ($n = 119$; 78,3 %), реже

встречались опухоли лоханки почки или мочеточника ($n = 32$; 21,1 %). У всех 152 больных диагноз верифицирован как уротелиальная карцинома. Самыми частыми локализациями метастазов были лимфатические узлы ($n = 61$; 40,1 %), легкие ($n = 45$; 29,6 %), кости скелета ($n = 43$; 28,3 %) и печень ($n = 28$; 18,4 %). Подтвержденные метастазы в головном мозге были зарегистрированы у 1 пациента.

Предшествующее лечение уротелиального рака включало системную противоопухолевую комбинированную химиотерапию. Больные, включенные в исследование, получали атезолизумаб при раннем рецидиве после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии ($n = 31$; 20,4 %), во 2-й линии терапии неоперабельного уротелиального рака ($n = 88$; 57,9 %), в 3-й и последующих линиях ($n = 33$; 21,7 %). Режимы 1-й линии соответствовали схемам GemCis, GemCp и MVAC. Единично встречались больные, получившие комбинацию паклитаксела и карбоплатина в качестве предшествующей линии. Режимы 2-й линии химиотерапии включали монотерапию доцетакселом, винфлунином, паклитакселом и комбинацию паклитаксела с гемцитабином. Гиперэкспрессия PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) была выявлена у 4,6 % ($n = 7$) пациентов, не выявлена у 8,6 % ($n = 13$) и не определялась у большинства (86,8 %; $n = 132$).

Атезолизумаб назначали в виде внутривенной инфузии в дозе 1200 мг/сут 1 раз в 3 нед или 840 мг/сут 1 раз в 2 нед. Терапию проводили до прогрессирования заболевания, отказа пациента, утраты клинической пользы или непереносимой токсичности [14].

Медицинские данные вносили в электронные таблицы Excel с применением разработанного для этого кодификатора. Статистический анализ данных выполняли с использованием языка программирования Python (версии 3.10). Ответ на терапию оценивали в соответствии с локальным протоколом. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии атезолизумабом до летального исхода. Неблагоприятным исходом для ВБП считали прогрессирование или смерть. Пациенты, у которых не был зарегистрирован неблагоприятный исход, цензурировались на дату последнего наблюдения. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

Медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 33,9 (1,2–65,3) мес.

Данные по оценке глубины ответа были доступны только для 95 (65,5 %) пациентов, в остальных случаях оценка была затруднена или не репортировалась центрами. Среди пациентов, для которых доступны данные о максимальном ответе, полные регрессии на фо-

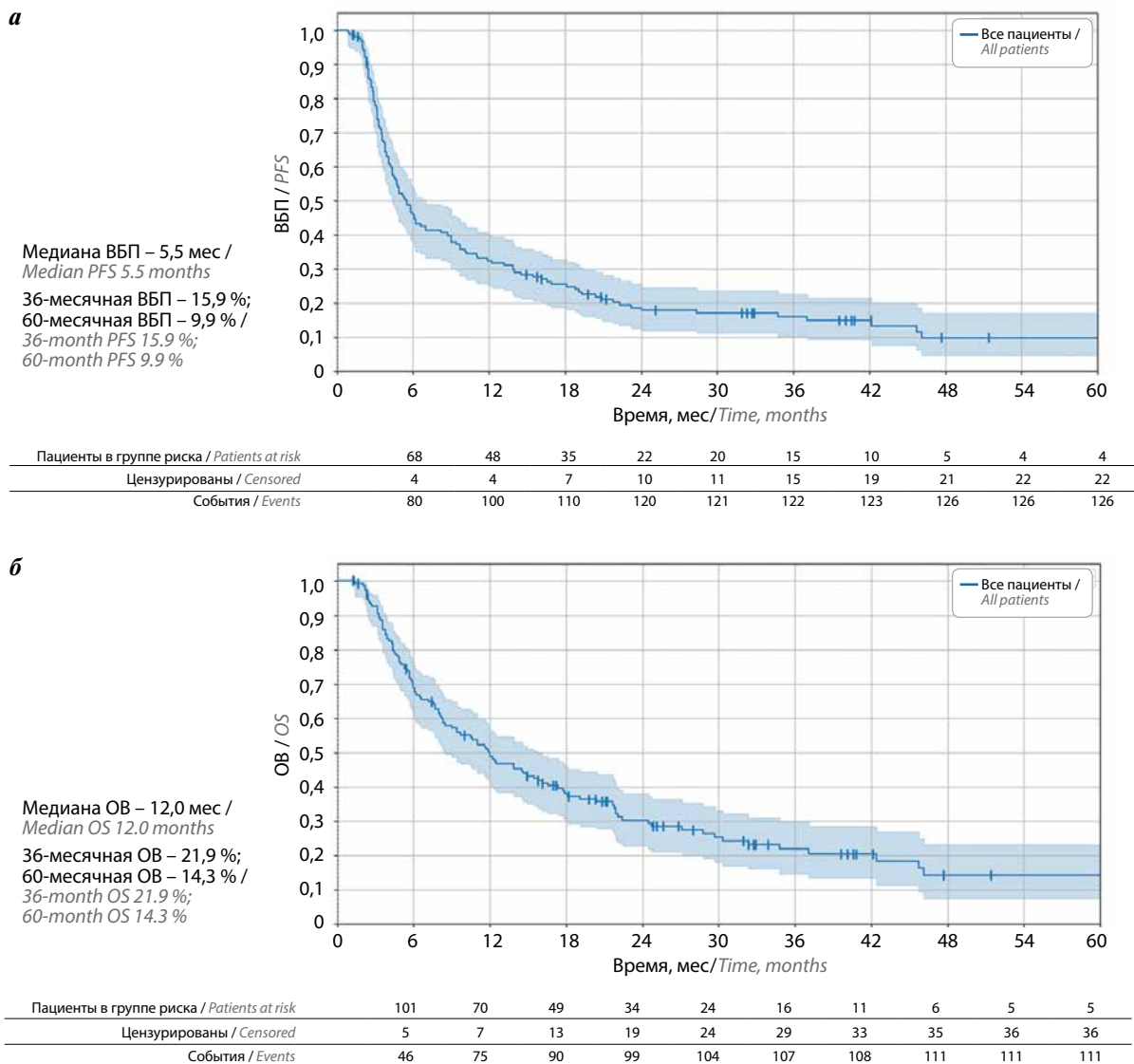


Рис. 1. Выживаемость больных уротелиальным раком при терапии атезолизумабом в исследовании AURORA-RU: а – выживаемость без прогрессирования (ВВП); б – общая выживаемость (ОВ)
Fig. 1. Survival of patients with urothelial carcinoma during atezolizumab therapy in the AURORA-RU trial: а – progression-free survival (PFS); б – overall survival (OS)

не иммунотерапии отмечены у 5 (5,3 %) пациентов, частичный ответ зарегистрирован у 6 (6,3 %), стабилизация – у 45 (47,4 %).

На момент завершения сбора данных 15,8 % ($n = 24$) больных были живы. Медиана ОВ во всей выборке составила 12,0 мес. На отметке 36 мес от начала лечения ОВ составила 21,9 %, через 60 мес – 14,3 %. Медиана ВВП зарегистрирована при сроке наблюдения 5,5 мес. Через 3 года наблюдения (36 мес) прогрессирование отсутствовало у 15,9 % больных; 5-летняя ВВП соответствовала 9,9 % (рис. 1).

Проведен подгрупповой анализ ОВ и ВВП при применении атезолизумаба при раннем прогрессировании (в течение 12 мес) после неoadъювантной или адъювант-

ной химиотерапии в зависимости от возраста, локализации метастатических очагов и локализации первичной опухоли (мочевой пузырь, верхние мочевыводящие пути).

Анализ эффективности в группе пациентов ($n = 31$) после прогрессирования на фоне неoadъювантной или адъювантной химиотерапии в течение 12 мес после ее завершения показал, что медиана ОВ для этих больных была более продолжительна и составила 17,4 мес по сравнению с медианой ОВ 12,0 мес в общей группе пациентов. Была изучена эффективность терапии атезолизумабом во 2-й линии ($n = 119$; группа включала пациентов с прогрессированием после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии) по сравнению с 3-й и последующими ($n = 33$) линиями лечения (рис. 2).

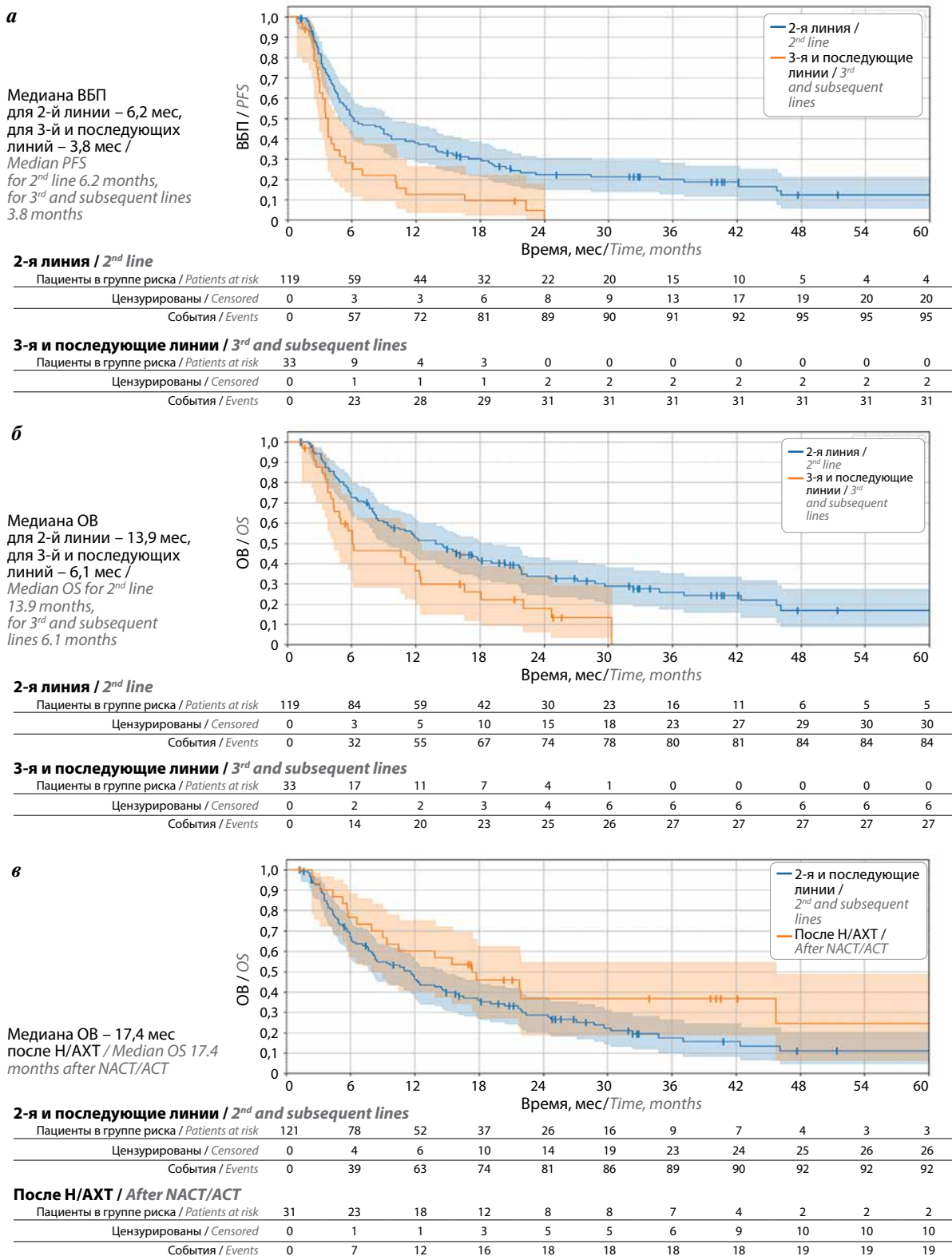
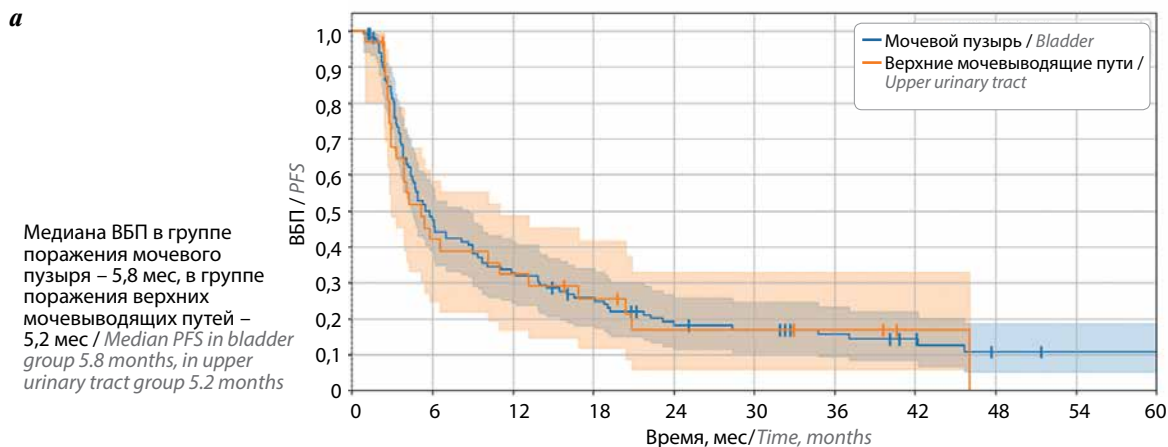


Рис. 2. Эффективность атезолизумаба в зависимости от линии терапии: а – выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах пациентов, получавших атезолизумаб во 2-й линии, а также 3-й и последующих линиях; б – общая выживаемость (ОБ) в группах пациентов, получавших атезолизумаб во 2-й линии, а также 3-й и последующих линиях; в – ОБ в подгруппе пациентов с прогрессированием после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии (Н/АХТ)

Fig. 2. Efficacy of atezolizumab depending on therapy line: а – progression-free survival (PFS) in patient groups receiving atezolizumab in the 2nd line, as well as 3rd and subsequent lines; б – overall survival (OS) in patient groups receiving atezolizumab in the 2nd line, as well as 3rd and subsequent lines; в – OS in patient subgroup with progression after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy (NACT/ACT)

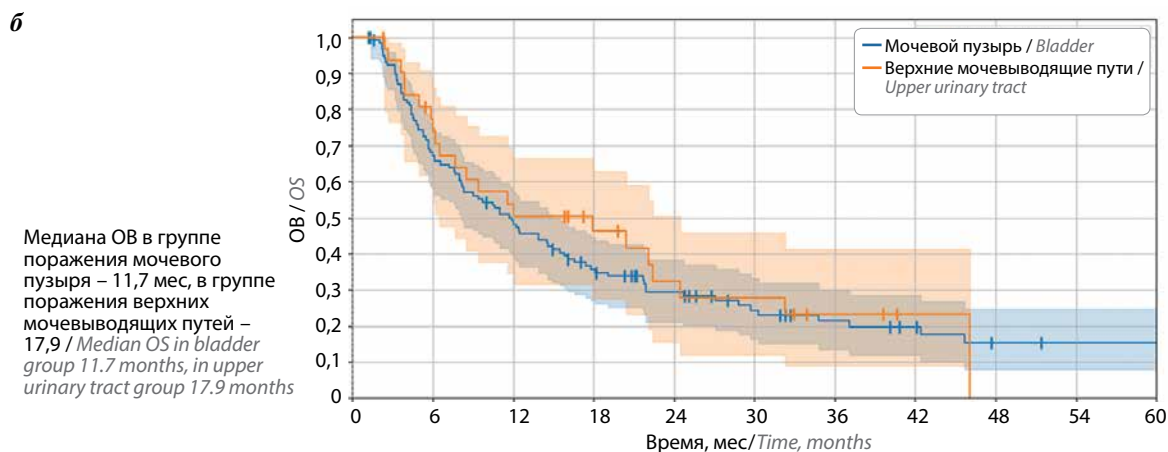


Мочевой пузырь / Bladder

Пациенты в группе риска / Patients at risk	119	55	38	28	18	16	12	9	5	4	4
Цензурированы / Censored	0	3	3	5	7	8	11	13	15	16	16
События / Events	0	61	78	86	94	95	96	97	99	99	99

Верхние мочевыводящие пути / Upper urinary tract

Пациенты в группе риска / Patients at risk	32	13	10	7	4	4	3	1	0	0	0
Цензурированы / Censored	0	1	1	2	3	3	4	6	6	6	6
События / Events	0	18	21	23	25	25	25	25	26	26	26



Мочевой пузырь / Bladder

Пациенты в группе риска / Patients at risk	119	78	55	38	27	18	13	10	6	5	5
Цензурированы / Censored	0	3	4	7	12	17	20	22	24	25	25
События / Events	0	38	60	74	80	84	86	87	89	89	89

Верхние мочевыводящие пути / Upper urinary tract

Пациенты в группе риска / Patients at risk	32	22	15	11	7	6	3	1	0	0	0
Цензурированы / Censored	0	2	2	5	6	6	8	10	10	10	10
События / Events	0	8	15	16	19	20	21	21	22	22	22

Рис. 3. Эффективность использования атезолизумаба после платиносодержащей химиотерапии у пациентов с поражением верхних и нижних мочевыводящих путей: а – выживаемость без прогрессирования (ВВП); б – общая выживаемость (ОВ)
Fig. 3. Efficacy of atezolizumab after platinum-based chemotherapy in patients with upper and lower urinary tract disease: а – progression-free survival (PFS); б – overall survival (OS)

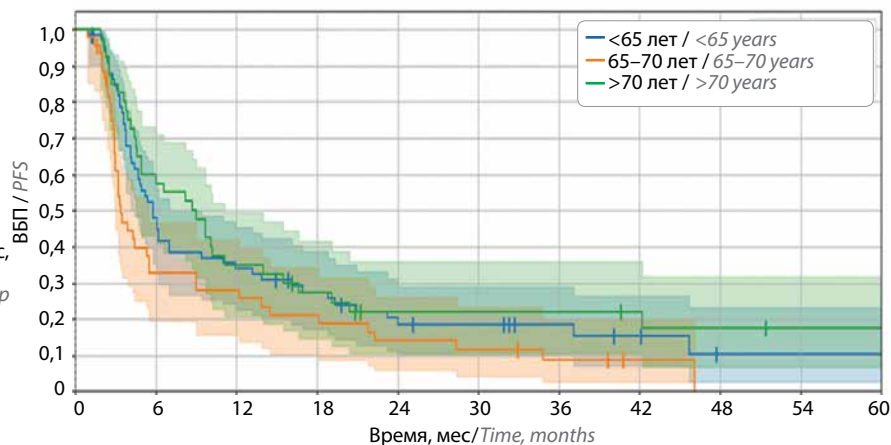
Так, для 2-й линии медиана ВВП зарегистрирована на отметке 6,2 мес, медиана ОВ – 13,9 мес. Для 3-й и последующих линий показатели были существенно ниже и составили соответственно 3,8 и 6,1 мес.

Представлял интерес анализ результатов лечения в зависимости от локализации опухоли в мочевом пу-

зыре или верхних мочевыводящих путях. В нашем наблюдательном исследовании пациентов с первичным поражением мочевого пузыря зарегистрировано 119 человек, 32 пациента составили группу с поражением верхних мочевыводящих путей, 1 пациент имел неопределяемый первичный очаг (T0). Сравнительный

а

Медиана ВБП
 в группе <65 лет – 5,8 мес,
 в группе 65–70 лет – 3,4 мес,
 в группе >70 лет – 8,7 мес /
 Median PFS in <65 years group
 5.8 months,
 in 65–70 years group
 3.4 months, in >70 years
 group 8.7 months



65 лет / <65 years

Пациенты в группе риска / Patients at risk	67	31	22	16	10	9	9	4	1	1	1
Цензурированы / Censored	0	2	2	4	5	6	6	10	12	12	12
События / Events	0	34	43	47	52	52	52	53	54	54	54

65–70 лет / 65–70 years

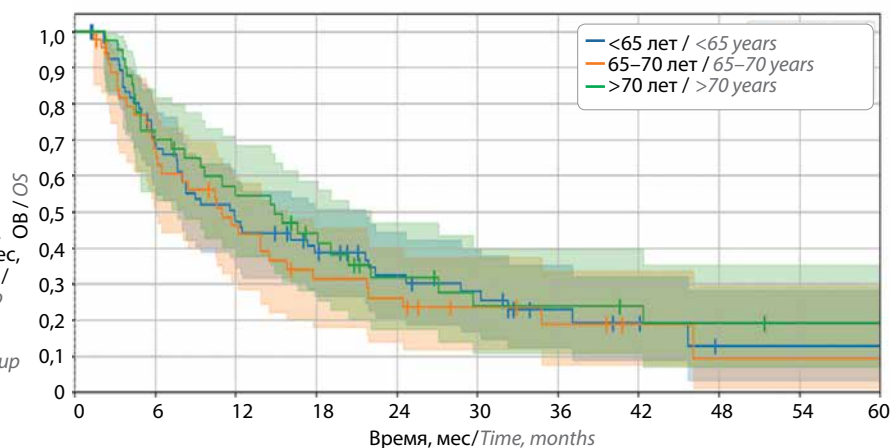
Пациенты в группе риска / Patients at risk	45	14	12	9	6	5	3	1	0	0	0
Цензурированы / Censored	0	2	2	2	2	2	3	5	5	5	5
События / Events	0	29	31	34	37	38	39	39	40	40	40

>70 лет / >70 years

Пациенты в группе риска / Patients at risk	40	23	14	10	6	6	6	5	4	3	3
Цензурированы / Censored	0	0	0	1	3	3	3	4	4	5	5
События / Events	0	17	26	29	31	31	31	31	32	32	32

б

Медиана ОВ
 в группе <65 лет – 11,9 мес,
 в группе 65–70 лет – 11,0 мес,
 в группе >70 лет – 14,9 мес /
 Median OS in <65 years group
 11.9 months,
 in 65–70 years group
 11.0 months, in >70 years group
 14.9 months



65 лет / <65 years

Пациенты в группе риска / Patients at risk	67	44	30	22	15	12	6	4	1	1	1
Цензурированы / Censored	0	3	3	6	10	11	15	16	18	18	18
События / Events	0	20	34	39	42	44	46	47	48	48	48

65–70 лет / 65–70 years

Пациенты в группе риска / Patients at risk	45	29	19	12	10	6	4	2	1	1	1
Цензурированы / Censored	0	2	3	4	4	7	8	10	10	10	10
События / Events	0	14	23	29	31	32	33	33	34	34	34

>70 лет / >70 years

Пациенты в группе риска / Patients at risk	40	28	21	15	9	6	6	5	4	3	3
Цензурированы / Censored	0	0	1	3	5	6	6	7	7	8	8
События / Events	0	12	18	22	26	28	28	28	29	29	29

Рис. 4. Эффективность использования атезолизумаба после платиносодержащей химиотерапии в зависимости от возраста пациентов: а – выживаемость без прогрессирования (ВБП); б – общая выживаемость (ОВ)
Fig. 4. Efficacy of atezolizumab after platinum-based chemotherapy depending on patient age: а – progression-free survival (PFS); б – overall survival (OS)

анализ эффективности применения атезолизумаба по показателю ВВП не выявил статистической разницы: для группы поражения мочевого пузыря медиана ВВП составила 5,8 мес, а для группы с поражением верхних мочевыводящих путей – 5,2 мес. Наиболее интересные данные получены при изучении медианы ОВ: для группы с поражением верхних мочевыводящих путей медиана ОВ составила 17,9 мес, с поражением мочевого пузыря – 11,7 мес (рис. 3).

Нами проведен сравнительный анализ эффективности лечения в зависимости от возраста пациентов. Все больные были разделены на подгруппы: до 65 лет ($n = 67$; 44,1 %), от 65 до 70 лет ($n = 45$; 29,6 %) и старше 70 лет ($n = 40$; 26,3 %). При анализе первичной документации не отмечено существенной разницы в длительности терапии и ее переносимости в зависимости от возраста. Наилучшие результаты по эффективности были отмечены в группе больных старше 70 лет. Для них медиана ОВ составила 14,9 мес, а медиана ВВП – 8,7 мес. Наиболее короткий период ВВП отмечен в группе пациентов 65–70 лет и составил 3,4 мес (рис. 4).

Как уже было приведено выше, самыми частыми локализациями метастазов были лимфатические узлы ($n = 61$; 40,1 %), далее – легкие ($n = 45$; 29,6 %), кости скелета ($n = 43$; 28,3 %) и печень ($n = 28$; 18,4 %). Проведенный сравнительный анализ не позволил выявить статистически значимую разницу в эффективности в зависимости от метастатических сайтов. По нашим данным, некоторое преимущество имеют больные с локализацией метастазов в легких и лимфатических узлах: медиана ВВП в этих группах составила 7,0 и 5,5 мес соответственно.

Среди репортируемых нежелательных явлений, приводивших к отмене терапии, зарегистрировано 4 (2,6 %) случая тиреоидита и 2 случая (1,3 %) анемии, в большей степени связанной с хронической гематурией, обусловленной опухолью мочевого пузыря. Количество репортируемых нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было недостаточным для проведения детального анализа по изучению токсичности терапии.

Терапию атезолизумабом в течение 5 лет завершил 131 (85,7 %) больной по причинам прогрессирования, отказа пациента, утраты клинической пользы или непереносимости лечения. Данные о подтвержденном прогрессировании на фоне лечения атезолизумабом есть для 78 пациентов из всей выборки. При прогрессировании редко использовались локальные методы лечения: выполнялась спасительная дистанционная лучевая терапия ($n = 4$), хирургическая операция ($n = 1$). Части пациентов с сохраненным соматическим статусом терапия атезолизумабом была продолжена, несмотря на наличие радиологических признаков прогрессирования ($n = 8$). Большинство пациентов (60,8 %; $n = 48$)

получали следующую линию специфического противоопухолевого лечения после атезолизумаба.

Обсуждение

Терапия ингибитором PD-L1 атезолизумабом имеет доказанную эффективность при распространенном, метастатическом и нерезектабельном уротелиальном раке. В трехрукавном рандомизированном клиническом исследовании IMvigor130, включившем 1213 больных уротелиальным раком, убедительно доказаны преимущества монотерапии атезолизумабом по сравнению с химиотерапией: в группе гиперэкспрессоров лиганда PD-L1 ≥ 5 % для пациентов, не подходящих для лечения цисплатином, преимущества атезолизумаба перед химиотерапией по показателю медианы ОВ составили более 8 мес (медиана ОВ 18,6 мес в группе атезолизумаба и 10,0 мес в группе химиотерапии) [11]. Исследования IMvigor210 и 211 дали основания считать перспективным использование атезолизумаба у категории пациентов, не подходящих для терапии препаратами платины или имеющих прогрессирование на ее фоне [5, 6, 15]. Также эти исследования предоставили данные долгосрочного наблюдения, которые отмечают длительность эффектов. У пациентов, у которых получен ответ на терапию, эффект длится годами: медиана длительности ответа на лечение атезолизумабом в исследовании IMvigor210 во 2-й линии у пациентов с прогрессированием после платиносодержащей терапии составила 24,8 мес, а в 1-й линии у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 – 93,8 мес [6]. Вероятно, длительный ответ, демонстрируемый атезолизумабом, является следствием биохимической структуры его молекулы, которая отличается от других ингибиторов контрольных точек иммунитета. Атезолизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG1), Fc-домен которого модифицирован для исключения антителозависимой клеточной цитотоксичности. Это позволяет сохранить работающие Т-лимфоциты в течение более длительного времени и максимизировать силу иммунного ответа [16].

В наблюдательных исследованиях и исследованиях реальной клинической практики (SAUL [17], IMreal [18], национальные исследования реальной клинической практики Турции и Испании [19, 20]) также убедительно доказано положительное влияние атезолизумаба на показатели ОВ и ВВП пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Проведенное нами наблюдательное исследование AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia позволило обобщить данные российских центров реальной клинической практики в отношении эффективности использования атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей терапии. Нами получены самые обнадеживающие результаты по медиане ОВ на большой выборке пациентов: в исследовании AURORA-RU медиана ОВ составила 12,0 мес, а в анализ

вошли 152 пациента. В исследование реальной клинической практики Турции были включены 115 пациентов, медиана ОВ составила 9,8 мес [20]. Медиана ВБП 5,5 мес, полученная в исследовании AURORA-RU, сопоставима с данными реальной клинической практики Турции (3,8 мес) и исследования IMreal (4,4 мес) [18, 20]. Благодаря охвату большого временного горизонта (с 2019 по 2025 г.) в настоящем исследовании были показаны и долгосрочные результаты ОВ: контроль над заболеванием в течение 4 лет в российской популяции составил 14,3 %, что согласуется с данными исследования IMvigor210, где под наблюдением через 48 мес оставались 15,3 % пациентов [6].

Нами отмечена достаточно высокая эффективность монотерапии атезолизумабом у больных в возрасте старше 70 лет, что согласуется с данными исследования SAUL [17]. Несмотря на факт низкой частоты тестирования опухолевого материала по уровню экспрессии PD-L1, отсутствие его определения не оказывало отрицательного влияния на результаты лечения в данной группе пациентов.

Сильными сторонами данного исследования являются многоцентровой дизайн, включение пациен-

тов, отражающих реальную клиническую практику, большой объем выборки и длительность наблюдения. Слабые стороны исследования – ретроспективный дизайн, неполный объем клинических данных в первичной медицинской документации (низкая частота оценки ответа опухоли на лечение в реальной практике, оценка ответа согласно локальным протоколам, низкая частота репортирования нежелательных явлений), малый объем некоторых подгрупп при подгрупповом анализе.

Заключение

Таким образом, у больных с уротелиальными опухолями на фоне резистентности к платиносодержащей химиотерапии продемонстрирована возможность продолжения лечения с использованием ингибиторов контрольных точек во 2-й и последующих линиях лечения. Терапия атезолизумабом возможна у всех пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1, в том числе в возрастной группе старше 70 лет. Лечение атезолизумабом продолжает демонстрировать удовлетворительный профиль безопасности, а также предсказуемый и управляемый спектр токсичности.

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

1. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3 (дата обращения: 06.02.2026). Bladder cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3 (accessed on 06.02.2026). (In Russ.).
2. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/526_2 (дата обращения: 06.02.2026). Urothelial cancer of the upper urinary tract. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/526_2 (accessed on 06.02.2026). (In Russ.).
3. Усынин Е.А., Гураль А.К., Таширева Л.А. и др. Неoadъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):124–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129 Usynin E.A., Gural A.K., Tashireva L.A. et al. Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):124–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129
4. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
5. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. Erratum in: Lancet 2017;390(10097):848. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32213-4
6. Rosenberg J.E., Galsky M.D., Powles T. et al. Atezolizumab monotherapy for metastatic urothelial carcinoma: final analysis from the phase II IMvigor210 trial. ESMO Open 2024;9(12):103972. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103972
7. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
8. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2
9. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
10. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X
11. Bamias A., Davis I.D., Galsky M.D. et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2024;25(1):46–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00539-9
12. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy

- in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6. Erratum in: *Lancet Oncol* 2021;22(1):e5. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30734-8
13. Perez-Gracia J.L., Loriot Y., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: outcomes by prior number of regimens. *Eur Urol* 2018;73(3):462–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.023. Erratum in: *Eur Urol* 2019;75(3):e82–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.032
14. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.00911
15. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
16. Inman B.A., Longo T.A., Ramalingam S., Harrison M.R. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1886–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1417
17. Sternberg C.N., Loriot Y., Choy E. et al. Final results from SAUL, a single-arm international study of atezolizumab in unselected patients with pretreated locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma. *Eur Urol Focus* 2024;10(6):938–46. DOI: 10.1016/j.euf.2024.05.007
18. Girard N., Popat S., Shoshkova S. et al. Effectiveness and safety data from IMreal cohort 1: patients (pts) with urothelial cancer (UC) receiving atezolizumab after platinum-containing chemotherapy (plt chemo) under real-world conditions. *Immun Oncol Technol* 2022. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100179
19. Diaz Acedo R., Galvan Banqueri M., Artacho Criado S. et al. Real-world data of atezolizumab in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. *Int J Clin Pharm* 2024;46(2):382–9. DOI: 10.1007/s11096-023-01667-w
20. Tural D., Ölmez Ö.F., Sümbül A.T. et al. Atezolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma who have progressed after first-line chemotherapy: results of real-life experiences. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1061–6. DOI: 10.1016/j.euf.2020.09.010

Вклад авторов

Е.А. Усынин: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
О.В. Леонов, Е.И. Копыльцов, С.А. Фурсов, Е.А. Бухонин, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, Д.Д. Кадырова, М.А. Зафирова, И.Ю. Али, В.Н. Захаров, А.В. Соболев, Н.П. Модин, А.К. Гураль, З.А. Юрмазов, Л.В. Себякина, М.Ю. Мостовой, О.С. Цирульникова, А.М. Дегтярев, М.А. Яворская, Н.А. Ригер, Г.А. Рафикова, Е.С. Воробьева, В.В. Кузнецова, Е.М. Анохина, А.Д. Мурских, Д.М. Дубовиченко, В.В. Курилкина, М.А. Оганян, В.С. Мягкова: утверждение окончательного варианта статьи;
В.С. Бобров: сбор и обработка материала, анализ материала, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

E.A. Usynin: development of the concept and design of the study, article writing, collecting and processing material, reviewing the literature, analyzing the material, editing, approving the final version of the article;
O.V. Leonov, E.I. Kopyltsov, S.A. Fursov, E.A. Bukhonin, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova, D.D. Kadyrova, M.A. Zafirova, I.Yu. Ali, V.N. Zakharov, A.V. Sobolev, N.P. Modin, A.K. Gural, Z.A. Yurmazov, L.V. Sebyakina, M.Yu. Mostovoy, O.S. Tsurulnikova, A.M. Degtyarev, M.A. Yavorskaya, N.A. Riger, G.A. Rafikova, E.S. Vorobyeva, V.V. Kuznetsova, E.M. Anokhina, A.D. Murskikh, D.M. Dubovichenko, V.V. Kurilkina, M.A. Oganyan, V.S. Myagkova: approving the final version of the article;
V.S. Bobrov: collecting and processing material, analyzing the materia, statistical processing, approving the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
О.В. Леонов / O.V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
С.А. Фурсов / S.A. Fursov: <https://orcid.org/0009-0004-1637-256X>
Е.А. Бухонин / E.A. Bukhonin: <https://orcid.org/0009-0000-1050-4999>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
Д.Д. Кадырова / D.D. Kadyrova: <https://orcid.org/0009-0001-3134-4979>
М.А. Зафирова / M.A. Zafirova: <https://orcid.org/0009-0007-7248-4242>
И.Ю. Али / I.Yu. Ali: <https://orcid.org/0009-0007-9232-238X>
В.Н. Захаров / V.N. Zakharov: <https://orcid.org/0009-0003-1731-1534>
А.В. Соболев / A.V. Sobolev: <https://orcid.org/0009-0002-8283-0763>
Н.П. Модин / N.P. Modin: <https://orcid.org/0009-0001-4253-1972>
А.К. Гураль / A.K. Gural: <https://orcid.org/0000-0002-0454-7930>
З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>
Л.В. Себякина / L.V. Sebyakina: <https://orcid.org/0009-0009-3814-5241>
М.Ю. Мостовой / M.Yu. Mostovoy: <https://orcid.org/0009-0003-5197-5924>
О.С. Цирульникова / O.S. Tsurulnikova: <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>
А.М. Дегтярев / A.M. Degtyarev: <https://orcid.org/0009-0006-2271-9675>
М.А. Яворская / M.A. Yavorskaya: <https://orcid.org/0009-0001-4149-5252>
Н.А. Ригер / N.A. Riger: <https://orcid.org/0009-0005-2984-6856>
Г.А. Рафикова / G.A. Rafikova: <https://orcid.org/0000-0002-8763-6102>
Е.С. Воробьева / E.S. Vorobyeva: <https://orcid.org/0009-0008-9485-8601>
В.В. Кузнецова / V.V. Kuznetsova: <https://orcid.org/0009-0000-8257-0688>
Е.М. Анохина / E.M. Anokhina: <https://orcid.org/0000-0002-9787-2117>
А.Д. Мурских / A.D. Murskikh: <https://orcid.org/0009-0006-1825-6196>
Д.М. Дубовиченко / D.M. Dubovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>

В.В. Курилкина / V.V. Kurilkina: <https://orcid.org/0009-0000-3394-7522>
М.А. Оганян / M.A. Oganyan: <https://orcid.org/0009-0007-1074-8409>
В.С. Мягкова / V.S. Myagkova: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8795>
В.С. Бобров / V.S. Bobrov: <https://orcid.org/0009-0006-4697-622X>

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

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

Статья поступила: 25.12.2025. **Принята к публикации:** 31.01.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.
Article submitted: 25.12.2025. **Accepted for publication:** 31.01.2026. **Published online:** 27.02.2026.

Собственный опыт применения режима dd-MVAC в неоадъювантной химиотерапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Т.Е. Тихомирова¹, А.Ю. Анохин^{1,2}, Э.Р. Израелян¹, А.Н. Луд¹, С.Л. Гуторов¹, Н.Л. Вашакмадзе¹, Г.А. Аракелян¹, А.В. Климов^{1,3}, А.А. Румянцев¹, В.Б. Матвеев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Татьяна Евгеньевна Тихомирова tikhomirova777@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность и осуществимость проведения химиотерапии в режиме dd-MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, циклофосфамид) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Пациенты были включены в исследование с сентября 2022 г. по май 2025 г. и получали 6 циклов неоадъювантной химиотерапии в режиме dd-MVAC с последующим введением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора с 4-го по 9-й день каждые 2 нед. В исследование были включены пациенты с уротелиальным раком мочевого пузыря стадий cT2–4a, N0–3, M0 и клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин. Первичной конечной точкой была частота полного патоморфологического ответа (pCR). Вторичными конечными точками – токсичность, количество проведенных курсов, патоморфологический ответ.

Результаты. В исследование включены 40 пациентов: 87 % ($n = 35$) получили 6 циклов неоадъювантной химиотерапии в режиме dd-MVAC, 8 % ($n = 3$) – 5 циклов, 5 % ($n = 2$) – 4 цикла. Полные дозы препаратов получили 57 % ($n = 23$) пациентов, редукция доз препаратов на 15 % наблюдалась у 43 % ($n = 17$). В большинстве случаев (59 %; $n = 10$) снижение дозы проводилось после 5-го курса. Большинство нежелательных явлений III степени тяжести (по СТСАЕ v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Система стандартизированной классификации и оценки тяжести неблагоприятных событий)) касались гематологической токсичности: нейтропения отмечена у 16 (40 %) пациентов, анемия – у 4 (10 %), тромбоцитопения – у 4 (10 %). Один случай смерти произошел вследствие фебрильной нейтропении. Наиболее частым побочным эффектом I–II степени тяжести оказалась астения, которая выявлена в 80 % ($n = 32$) случаев. Не отмечено снижения почечной функции – медианы скорости клубочковой фильтрации до и после лечения составили 80,4 и 89,1 мл/мин/1,73 м² соответственно. Хирургическое лечение выполнено 80 % ($n = 32$) пациентов: цистэктомия – 91 % ($n = 29$), органосохраняющая операция – 9 % ($n = 3$). Полный патоморфологический ответ (урT0pN0) и снижение стадии (<урT3pN0) были достигнуты у 53 % ($n = 17$) и 9 % ($n = 3$) пациентов соответственно, стабилизация заболевания наблюдалась у 38 % (12).

Заключение. dd-MVAC является эффективной и приемлемой схемой неоадъювантной химиотерапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Данная схема лечения позволяет большинству пациентов получить полный объем предоперационной химиотерапии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, химиотерапия, dd-MVAC, патоморфологический ответ

Для цитирования: Тихомирова Т.Е., Анохин А.Ю., Израелян Э.Р. и др. Собственный опыт применения режима dd-MVAC в неоадъювантной химиотерапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(4):88–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-88-96>

dd-MVAC as neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a single-center study

T.E. Tikhomirova¹, A.Yu. Anokhin^{1,2}, E.R. Israelyan¹, A.N. Lud¹, S.L. Gutorov¹, N.L. Vashakmadze¹, G.A. Arakelyan¹, A.V. Klimov^{1,3}, A.A. Rumyantsev¹, V.B. Matveev^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Tatiana Evgenyevna Tikhomirova tikhomirova777@mail.ru

Aim. To evaluate the efficacy, safety, and feasibility of dd-MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cyclophosphamide) chemotherapy in real-world clinical practice.

Materials and methods. Patients were enrolled between September 2022 and May 2025. They were scheduled to receive six cycles of neoadjuvant dd-MVAC chemotherapy, supported by granulocyte colony-stimulating factor from day 4 to day 9 of each cycle, repeated every two weeks. Eligible patients had urothelial bladder cancer staged as cT2–4a, N0–3, M0, with creatinine clearance of ≥ 50 mL/min. The primary endpoint was the pathological complete response (pCR) rate. Secondary endpoints included toxicity, the number of treatment cycles completed, and pathological response.

Results. The study included 40 patients. Of these, 87 % ($n = 35$) completed six cycles of dd-MVAC, while 8 % ($n = 3$) and 5 % ($n = 2$) completed five and four cycles, respectively. Full protocol drug doses were administered to 57 % of patients ($n = 23$), while a 15 % dose reduction was required in 43 % ($n = 17$). The majority of these dose reductions (59 %, $n = 10$) were implemented after the fifth cycle. The most frequent grade 3 adverse events (per Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0) were hematological: neutropenia in 40 % ($n = 16$), anemia in 10 % ($n = 4$), and thrombocytopenia in 10 % ($n = 4$). One fatal case of febrile neutropenia occurred. The most common grade 1–2 adverse event was asthenia reported in 80 % ($n = 32$) of patients. Surgical treatment was performed in 80 % ($n = 32$) of the cohort. Cystectomy was conducted in 91 % ($n = 29$) of these surgical patients, while organ-preserving surgery was performed in 9 % ($n = 3$). A complete pathological response (ypT0pN0) was achieved in 53 % ($n = 17$) of surgically treated patients, and downstaging to $<ypT3pN0$ was observed in 9 % ($n = 3$). Disease stabilization was reported in the remaining 38 % ($n = 12$). No significant decline in renal function was observed; median glomerular filtration rate was 80.4 mL/min/1.73 m² pre-treatment and 89.1 mL/min/1.73 m² post-treatment.

Conclusion. The dd-MVAC regimen is an effective and feasible neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer, enabling the majority of patients to complete the full preoperative course of chemotherapy.

Keywords: bladder cancer, chemotherapy, dd-MVAC, pathological response

For citation: Tikhomirova T.E., Anokhin A.Yu., Israelyan E.R. et al. dd-MVAC as neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a single-center study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):88–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-88-96>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является агрессивным заболеванием и занимает одно из ведущих мест в структуре смертности от онкоурологических заболеваний [1, 2]. Стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) является проведение неoadъювантной химиотерапии у пациентов без противопоказаний к цисплатину, которая позволяет увеличить общую выживаемость на 5 % [3]. Результаты рандомизированного исследования VESPER показали преимущества режима dd-MVAC (двухнедельный режим с использованием метотрексата, винбластин, доксорубицина и циклофосфамида на фоне профилактики гранулоцитарно-макрофагальными колониестимулирующими факторами) перед стандартным режимом GC (гемцитабин + цисплатин). Применение дозоинтенсивного режима позволило увеличить показатель как безрецидивной, так и общей выживаемости с приемлемым уровнем токсичности [4]. Однако более интенсивный профиль токсичности (астения, гастроинтестинальные осложнения) и требовательный двухнедельный режим дозирования dd-MVAC ограничивают его практическую реализацию. В результате в реальной клинической

работе наблюдается выраженная тенденция к выбору более изученной схемы GC.

Цель — на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина провести собственное исследование для оценки эффективности и безопасности режима dd-MVAC в качестве неoadъювантной химиотерапии МИРМП.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включали пациентов с МИРМП, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Первичная конечная точка заключалась в определении частоты полного патоморфологического ответа (pCR). К вторичным конечным точкам относились токсичность, включая изменение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после завершения химиотерапии, количество проведенных курсов, патоморфологический ответ.

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- гистологически подтвержденный диагноз уротелиального МИРМП. Допускались смешанные варианты гистологического строения при условии,

если уротелиальная карцинома являлась преобладающим компонентом;

- стадия опухолевого процесса сT2–4a, N0–3, M0. Допускались пациенты с первично мышечно-неинвазивным РМП (T1N0M0), у которых было отмечено прогрессирование опухолевого процесса в виде местного рецидива и/или поражения регионарных лимфатических узлов. В таких случаях стадия по T соответствовала фактическому распространению опухоли на момент выявленного мышечно-инвазивного рецидива заболевания;
 - общий статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ≤ 2 баллов;
 - удовлетворительные показатели периферической крови (абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; концентрация гемоглобина ≥ 90 г/л).
 - удовлетворительная функция почек, определяемая как расчетный клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин/1,73 м² в соответствии с формулой СКД-ЕРІ.
- Критерии исключения:
- наличие отдаленных метастазов;
 - противопоказания к проведению цисплатинсодержащей химиотерапии, включая патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, а также нарушение слуха $\geq \text{II}$ степени (по СТСАЕ v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Система стандартизированной классификации и оценки тяжести неблагоприятных событий)) и периферическую нейропатию $\geq \text{II}$ степени (по СТСАЕ v.5.0);
 - общий статус по шкале ECOG ≥ 3 баллов;
 - угнетение функции костного мозга любой этиологии до включения пациента в исследование (абсолютное число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$; концентрация гемоглобина < 90 г/л при невозможности коррекции анемического синдрома до включения пациента в исследование);
 - почечная недостаточность (расчетный клиренс креатинина < 50 мл/мин/1,73 м² в соответствии с формулой СКД-ЕРІ).

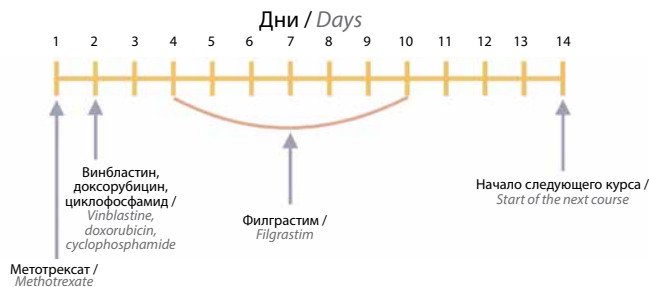


Рис. 1. Алгоритм проведения неoadъювантной химиотерапии в режиме dd-MVAC
 Fig. 1. Algorithm of neoadjuvant dd-MVAC chemotherapy

Описание режима

Проведение неoadъювантной химиотерапии предполагало 6 курсов лечения. Алгоритм лекарственного лечения (рис. 1):

- день 1: метотрексат 30 мг/м² внутривенно капельно;
- день 2: цисплатин 70 мг/м² внутривенно капельно, доксорубин 30 мг/м², винбластин 3 мг/м² внутривенно капельно;
- дни 4–10: профилактика гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором в режиме филграстим 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки. Межкурсовой интервал – 14 дней.

При токсичности, вызванной химиотерапией, допускалась редукция доз всех препаратов, при этом редукция дозы цисплатина включала 3 уровня: 1-й уровень – до 60 мг/м², 2-й уровень – до 50 мг/м², 3-й уровень – до 40 мг/м². Дозы остальных препаратов могли быть редуцированы на 15 и 25 %. При нефротоксичности изолированно проводилась редукция дозы цисплатина. Нейтропения являлась причиной редукции доз метотрексата, доксорубина и винбластина. При тромбоцитопении II степени и более проводилась редукция доз всех препаратов. Анемия не являлась показанием к редукции доз.

План лечения

Всем пациентам планировалось проведение 6 курсов неoadъювантной химиотерапии с последующим выполнением цистэктомии. При невозможности вы-

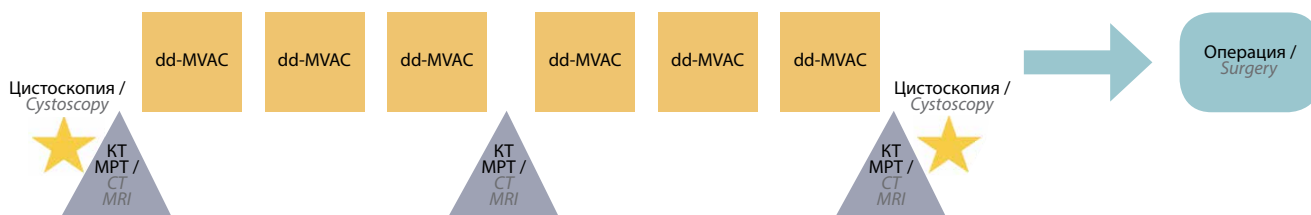


Рис. 2. Общий план лечения пациентов. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография
 Fig. 2. Complete treatment plan. CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging

полнения хирургического лечения допускалось проведение лучевой терапии по радикальной программе. До начала терапии, после 3-го и 6-го курсов химиотерапии пациентам выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием. Кроме того, части пациентам проводилась цистоскопия на старте терапии и после ее завершения. План лечения представлен на рис. 2.

Результаты

Клинико-морфологическая характеристика пациентов

В период с сентября 2022 г. по май 2025 г. в исследование были включены 40 пациентов (табл. 1). Большая часть пациентов была мужского пола, все пациенты имели сохраненный общесоматический статус, более чем у половины больных была II стадия заболевания, у 15 % ($n = 6$) отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов. Медиана СКФ по формуле СКД-ЕРІ составила 80,4 мл/мин, при этом наименьшее значение равнялось 50,0 мл/мин.

Оценка неоадьювантной химиотерапии

Всем 40 пациентам проведена неоадьювантная химиотерапия в режиме dd-MVAC. Полных 6 курсов терапии получили 87 % ($n = 35$) пациентов, 5 курсов – 8 % ($n = 3$), 4 курса – 5 % ($n = 2$). Лечение в полных дозах проведено в 57 % ($n = 23$) случаев, редукция доз препаратов на 15 % или 25 % была отмечена в 43 % ($n = 17$). В большинстве случаев (59 %; $n = 10$) редукция доз препаратов проведена после 5-го курса химиотерапии. В нашем исследовании рекомендованную дозу цисплатина 70 мг/м² получили 77 % ($n = 31$) пациентов, редуцированную дозу 50 мг/м² – 23 % ($n = 9$). Данные по дозоинтенсивности представлены на рис. 3.

Побочные эффекты любых степеней наблюдались у всех пациентов (100 %). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести зарегистрированы у 52 % ($n = 21$) пациентов. Наиболее частым побочным эффектом III степени была гематологическая токсичность: нейтропения отмечена у 16 (40 %) пациентов, анемия – у 4 (10 %), тромбоцитопения – у 4 (10 %). Фебрильная нейтропения III–IV степеней возникла у 3 (8 %) пациентов, из которых 1 пациент умер в связи с развившемся уросепсисом. К побочным эффектам I–II степеней относились тошнота/рвота, диарея, стоматит. Наиболее частым побочным эффектом I–II степеней оказалась астения, которая выявлена в 80 % ($n = 32$) случаев. Данные по токсичности представлены в табл. 2 и на рис. 4.

Нами также были оценены суммарная доза цисплатина и ее влияние на почечную функцию. Медиана суммарной цикловой дозы препарата неоадьювантной

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов ($n = 40$)

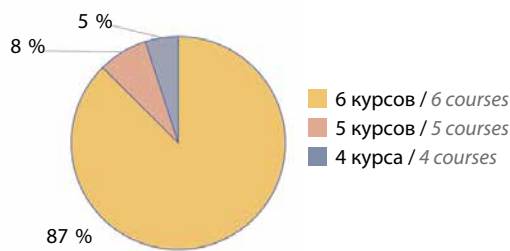
Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients ($n = 40$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	61,5 (25–75)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	38 (95)
женский female	2 (5)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):	
0	2 (5)
1	38 (95)
Почечная функция: Renal function:	
медиана скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (диапазон), мл/мин median glomerular filtration rate per the CKD-EPI formula (range), mL/min	80,4 (50,0–154,4)
cT, n (%):	
T2a	19 (47)
T2b	10 (25)
T3a	3 (8)
T3b	3 (8)
T4a	5 (12)
cN, n (%):	
N0	34 (85)
N1	2 (5)
N2	3 (8)
N3	1 (2)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
II	27 (68)
IIIa	8 (20)
IIIb	5 (12)
Гистологический подтип, n (%): Histological subtype, n (%):	
уротелиальная карцинома urothelial carcinoma	35 (88)
уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой urothelial carcinoma with squamous differentiation	5 (12)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):	
high-grade	39 (98)
low-grade	1 (2)

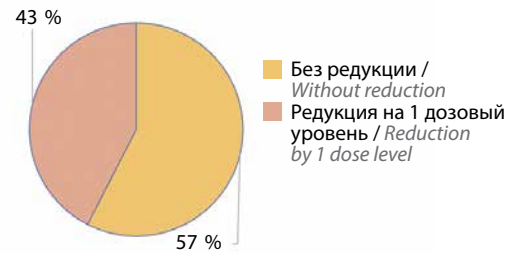
Примечание. ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

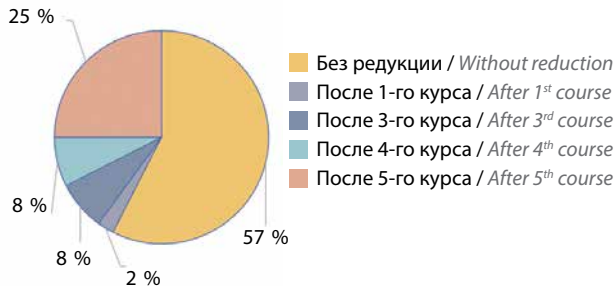
Количество курсов / Number of courses



Редукция доз / Dose reduction



Редукция доз / Dose reduction



Доза цисплатина / Cisplatin dose

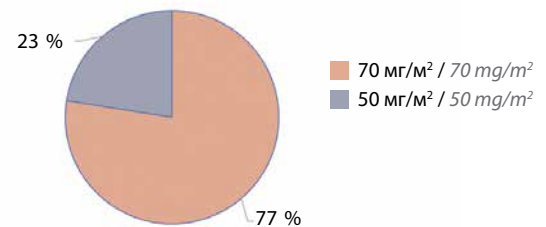


Рис. 3. Дозоинтенсивность неoadъювантной химиотерапии
 Fig. 3. Dose intensity of neoadjuvant chemotherapy

Таблица 2. Токсичность при применении неoadъювантной химиотерапии в режиме dd-MVAC, n (%)

Table 2. Toxicity during neoadjuvant dd-MVAC chemotherapy, n (%)

Побочный эффект Adverse event	I–II степени Grade I–II	III–IV степени Grade III–IV
Анемия Anemia	25 (62)	4 (10)
Нейтропения Neutropenia	8 (20)	16 (40)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0	3 (8)*
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	17 (42)	4 (10)
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	20 (50)	0
Диарея Diarrhea	3 (8)	0
Запор Constipation	2 (5)	0
Стоматит Stomatitis	7 (17)	0
Астения Asthenia	32 (80)	1 (2)
Сердечно-сосудистые осложнения** Cardiovascular complications**	4 (10)	1 (2)

* 1 смерть, связанная с токсичностью химиотерапии.

** Тромбоэмболия легочной артерии – в 3 случаях, снижение фракции выброса левого желудочка – в 1, неконтролируемая артериальная гипертензия – в 1.

* 1 death associated with toxicity of the chemotherapy.

** Pulmonary embolism – 3 cases, decreased left ventricular ejection fraction – 1 case, uncontrolled arterial hypertension – 1 case.

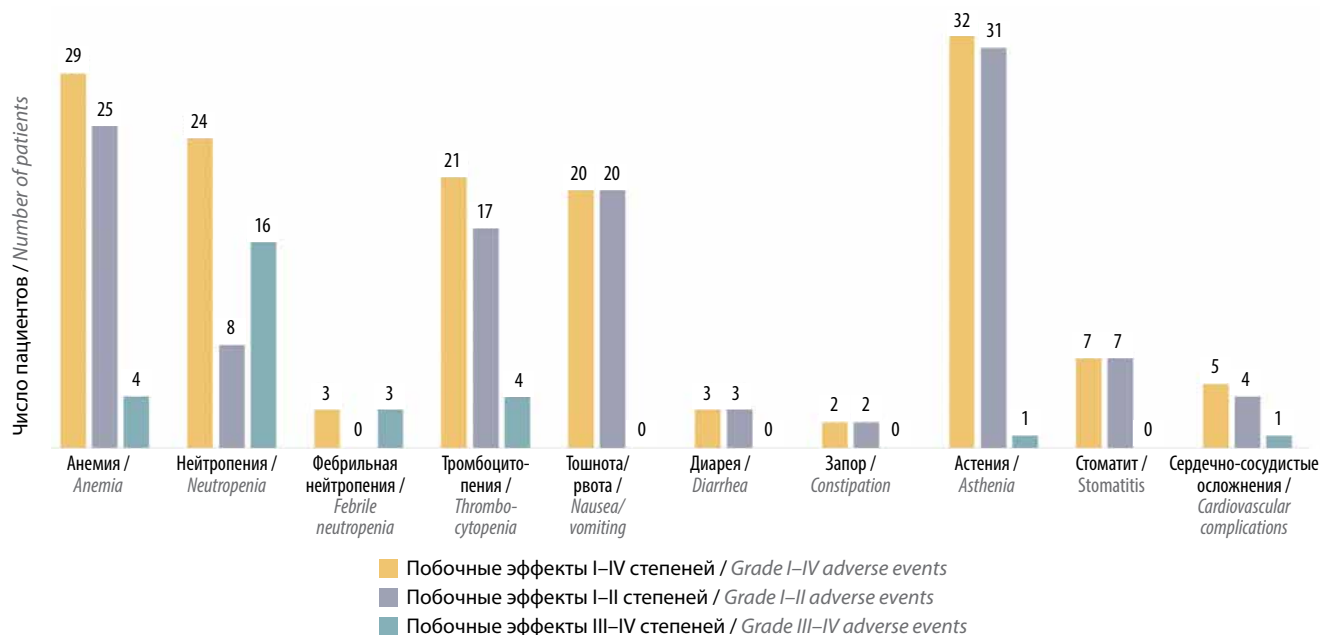


Рис. 4. Токсичность при применении неадаъювантной химиотерапии в режиме dd-MVAC
 Fig. 4. Toxicity during neoadjuvant dd-MVAC chemotherapy

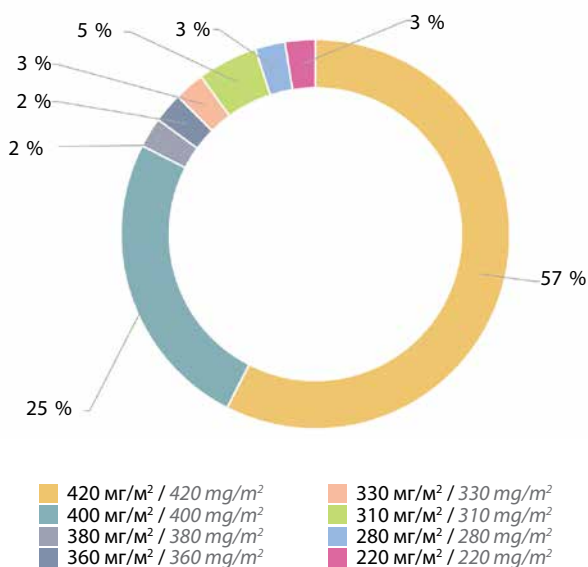


Рис. 5. Суммарная доза цисплатина
 Fig. 5. Total cisplatin dose

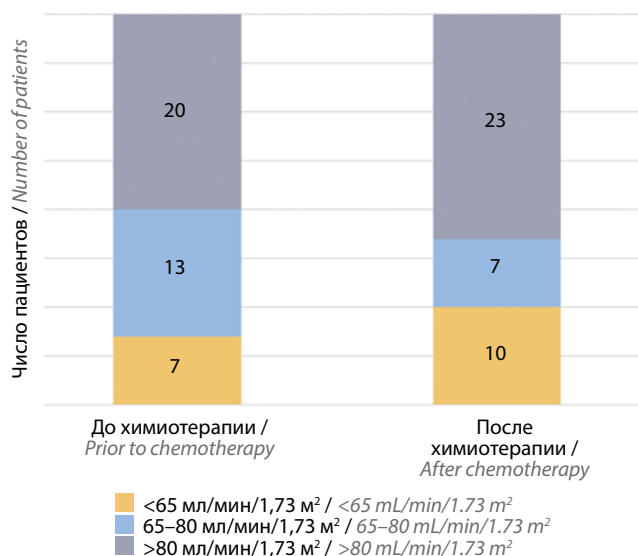


Рис. 6. Изменение скорости клубочковой фильтрации на фоне неадаъювантной химиотерапии
 Fig. 6. Changes in glomerular filtration rate during neoadjuvant chemotherapy

химиотерапии составила 420 (220–420) мг/м², при этом рекомендуемую суммарную дозу получили 57 % ($n = 23$) пациентов (рис. 5). Оценка СКФ в соответствии с формулой СКД-ЕР1 проводилась перед каждым

курсом. Медиана СКФ до начала лекарственной терапии составила 80,4 (50,0–154,4) мл/мин/1,73 м², после завершения лекарственной терапии – 89,1 (48,1–124,0) мл/мин/1,73 м² (рис. 6).

Лечение после неoadъювантной химиотерапии

После завершения неoadъювантной химиотерапии в 80 % ($n = 32$) случаев выполнено хирургическое лечение. Химиолучевая терапия выполнена 4 (10 %) пациентам. У 2 отмечено прогрессирование заболевания на фоне неoadъювантной химиотерапии, 1 пациент умер в связи с осложнениями после химиотерапии, 1 пациент умер от причин, не связанных с химиотерапией (рис. 7).

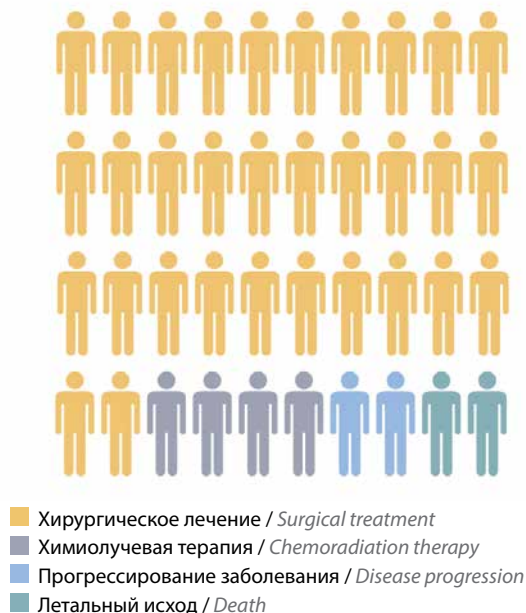


Рис. 7. Исход неoadъювантной химиотерапии
 Fig. 7. Outcome of neoadjuvant chemotherapy

Оценка хирургического лечения

Медиана времени от момента окончания неoadъювантной химиотерапии до хирургического лечения составила 33 (19–78) дня. Цистэктомия проведена в 91 % ($n = 29$) случаев, органосохраняющая операция – 3 (9 %) пациентам. Операция Брикера выполнена 20 (63 %) пациентам, Штудера – 9 (28 %), резекция мочевого пузыря – 3 (9 %).

Нами оценены непосредственные и отдаленные осложнения хирургического лечения. Интраоперационные осложнения не наблюдались, у 12 (37 %) пациентов отмечены послеоперационные осложнения (табл. 3).

Оценка патоморфологического ответа

Частота локального контроля над заболеванием (снижение стадии и полный патоморфологический ответ) составила 62 % ($n = 20$) (рис. 8). Полный патоморфологический ответ (ypT0pN0) был отмечен в 53 % ($n = 17$) случаев. Снижение стадии заболевания (<ypT3pN0)

Таблица 3. Хирургическое лечение после неoadъювантной химиотерапии ($n = 32$)

Table 3. Surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy ($n = 32$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Вид операции, n (%): Type of surgery, n (%):	
Брикера Bricker ileal conduit	20 (63)
Штудера Studer neobladder	9 (28)
резекция мочевого пузыря bladder resection	3 (9)
Медиана времени от завершения неoadъювантной химиотерапии до оперативного лечения (диапазон), дни Median time between completion of neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment (range), days	33 (19–78)
Медиана длительности операции (диапазон), мин Median operative time (range), min	250 (135–390)
Медиана объема кровопотери (диапазон), мл Median blood loss volume (range), mL	500 (200–2300)
Интраоперационные осложнения, % Intraoperative complications, %	0
Послеоперационные осложнения, n (%): Postoperative complications, n (%):	
гастроинтестинальные: gastrointestinal:	12 (37)
перфорация кишки intestinal perforation	1 (3)
кишечная непроходимость intestinal obstruction	2 (6)
несостоятельность анастомоза failed anastomosis	1 (3)
инфекционные: infectious:	
мочевая инфекция bladder infection	2 (6)
внутрибрюшная инфекция intra-abdominal infection	1 (3)
пиелонефрит pyelonephritis	1 (3)
сепсис sepsis	1 (3)
тромбоэмболические: thromboembolic:	
тромбоз глубоких вен голени calf deep vein thrombosis	3 (9)
урологические: urological:	
острая почечная недостаточность acute renal failure	1 (3)
Края резекции, n (%): Resection margin, n (%):	
R0	31 (97)
R1	1 (3)

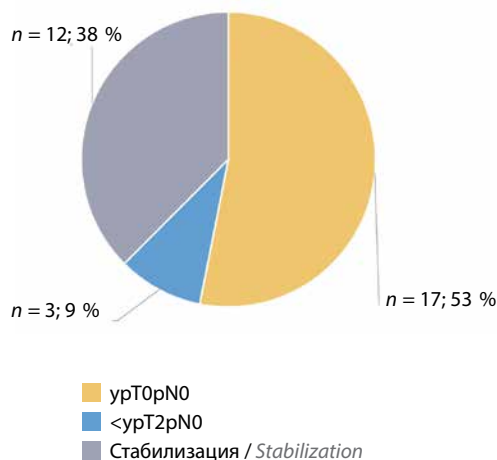


Рис. 8. Патоморфологический ответ
Fig. 8. Pathomorphological response

наблюдалось в 9 % ($n = 3$), при этом уменьшение стадии до мышечно-неинвазивного РМП (<ypT2pN0) наблюдалось у всех 3 пациентов данной категории. Сохранение первоначальной стадии (стабилизация заболевания) зафиксировано в 38 % ($n = 12$) случаев.

Обсуждение

Проведение неoadъювантной химиотерапии в режиме dd-MVAC с недавних пор является стандартом лечения МИРМП [5]. Причиной послужили результаты рандомизированного исследования III фазы VESPER, в котором было продемонстрировано преимущество режима dd-MVAC перед GC в показателях как безрецидивной, так и общей выживаемости: 5-летняя общая выживаемость составила 66 % против 57 % соответственно (отношение рисков 0,71; 95 % доверительный интервал 0,52–0,97; $p = 0,032$) [4]. Нами было проведено собственное нерандомизированное проспективное исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности режима dd-MVAC в реальной клинической практике лечения МИРМП в России.

При оценке клинико-морфологических характеристик было установлено, что в большинстве случаев (68 %) заболевание выявлено на II стадии. В отличие от исследования VESPER в нашу работу включались пациенты с метастатическими регионарными лимфатическими узлами (N+) любой распространенности (15 %; $n = 6$). Поскольку поражение регионарных лимфатических узлов является неблагоприятным фактором прогноза [6], данный показатель мог повлиять на непосредственные результаты лечения пациентов. В преобладающем большинстве случаев опухоль была представлена уротелиальной карциномой (88 %) с низкой степенью дифференцировки (98 %).

При анализе дозоинтенсивности проведенного лечения обращает на себя внимание высокий процент па-

циентов, получивших полный объем лекарственной терапии – в 87 % случаев выполнено 6 запланированных курсов неoadъювантной химиотерапии. Для сравнения в исследовании VESPER этот показатель составил 58 % [4]. При этом редукция доз препаратов в большинстве случаев (59 %) наблюдалась после 5-го курса химиотерапии. Кроме того, 77 % пациентов введена рекомендуемая доза цисплатина 70 мг/м^2 , а у 57 % суммарная доза цисплатина достигла 420 мг/м^2 . Учитывая имеющиеся данные о связи кумулятивной дозы цисплатина с частотой полного патоморфологического ответа [7], выполнение полного объема неoadъювантной химиотерапии является важным этапом лечения МИРМП.

Нежелательные явления III–IV степеней отмечены у половины пациентов (52 %). Наиболее частыми были случаи гематологической токсичности (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), среди которых преобладала нейтропения III степени (40 %). Один летальный исход был связан с развитием фебрильной нейтропении и последующего уросепсиса. Стоит отметить, что этот пациент был самым пожилым в исследовании (75 лет). Данное наблюдение указывает на необходимость более тщательного отбора пациентов для проведения терапии режимом dd-MVAC с особым вниманием к группе пожилого возраста. Также при оценке токсичности цисплатина нами не отмечено снижения почечной функции – медианы СКФ до и после лечения составили 80,4 и 89,1 мл/мин/1,73 м² соответственно.

Хирургическое лечение было выполнено 80 % пациентов, при этом наиболее частым вариантом (63 %) стала радикальная цистэктомия по методу Брикера. По данным патоморфологического исследования более чем в половине случаев (53 %) был отмечен полный патоморфологический ответ (ypT0pN0), а в 9 % наблюдалось снижение стадии заболевания до мышечно-неинвазивного РМП. Таким образом, общая частота локального контроля составила 62 %, что сопоставимо с данными в исследовании VESPER – 63 %, при этом частота полного патоморфологического ответа в нашем исследовании оказалась выше (53 % против 42 %) [4].

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что режим dd-MVAC в качестве неoadъювантной химиотерапии МИРМП в российской популяции пациентов обладает высокой эффективностью и приемлемым уровнем токсичности. Нами были достигнуты высокие показатели дозоинтенсивности и частоты полного патоморфологического ответа. Рекомендуется активное внедрение данного режима в ежедневную рутинную практику. Также для повышения безопасности терапии необходима строгая оценка рисков, особенно у пациентов пожилого возраста.

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

1. Leung D.K., Wong C.H., Ko I.C. et al. Global trends in the incidence, mortality, and risk-attributable deaths for prostate, bladder, and kidney cancers: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Eur Urol Oncol* 2025. DOI: 10.1016/j.euo.2025.05.007
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. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006
4. Pfister C., Gravis G., Flechon A. et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024;25(2):255–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00587-9
5. Рак мочевого пузыря: клинические рекомендации. Под ред. А.Д. Каприна, В.Б. Матвеева, О.Ш. Гойхберг. М., 2023. 143 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzyrya_23.pdf Bladder cancer: Clinical guidelines. Eds. A.D. Kaprin, V.B. Matveev, O.Sh. Goykhberg. Moscow, 2023. 143 p. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzyrya_23.pdf (In Russ.).
6. Karl A., Carroll P.R., Gschwend J.E. et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55:826–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.004
7. Holmsten K., Omland L.H., Als A.B. et al. Implications for efficacy and safety of total dose and dose-intensity of neoadjuvant gemcitabine-cisplatin in muscle-invasive bladder cancer: three-week versus four-week regimen. *Bladder Cancer* 2021;8(1):71–80. DOI: 10.3233/BLC-211556

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the study and preparation of the manuscript for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Е. Тихомирова / T.E. Tikhomirova: <https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>
А.Ю. Анохин / A.Yu. Anokhin: <https://orcid.org/0000-0001-8981-5748>
Э.Р. Израелян / E.R. Israelyan: <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>
А.Н. Луд / A.N. Lud: <https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>
С.Л. Гуторов / S.L. Gutorov: <https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>
Н.Л. Вашакмадзе / N.L. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2590>
Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>
А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 13 от 20.11.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The conducted study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the independent ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 13 dated 20.11.2023).

All patients signed written informed consent for the publication of their data in a medical journal including its electronic version.

Статья поступила: 05.10.2025. Принята к публикации: 15.01.2026. Опубликовано онлайн: 27.02.2026.

Article submitted: 05.10.2025. Accepted for publication: 15.01.2026. Published online: 27.02.2026.

Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Однолетняя и пятилетняя выживаемость больных с учетом возрастнo-половых особенностей и других параметров. Современные возможности лечения (клинико-популяционное исследование). Часть III

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

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Расчет показателя выживаемости онкологических больных является ведущим критерием оценки деятельности онкологической службы. Такими возможностями обладает крайне ограниченное число административных территорий России. Созданный нами в 1993 г. первый в России популяционный раковый регистр, работающий по международным стандартам, расширил эти возможности до уровня федерального округа. На основе баз данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ) мы в настоящее время осуществляем исследования по реальному состоянию в стране деятельности онкологической службы.

Цель исследования – изучить закономерности изменения параметров выживаемости больных раком мочевого пузыря (РМП) в СЗФО РФ, рассмотреть современные возможности лечения больных.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлась база данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ объемом более 1,6 млн наблюдений, включая 31 126 пациентов с РМП. Используются стандартные методы обработки данных по программе Eucare.

Результаты. Установлено существенное увеличение 1-летней наблюдаемой выживаемости с 68,7 до 75,5 %, 5-летней – с 42,8 до 48,4 %. Летальность больных за весь период наблюдения снизилась с 31,3 до 24,5 %. Одногодичная летальность больных РМП среди лиц до 40 лет превысила 90 %, среди пациентов старческих групп и долгожителей она достигла 50 %. Число больных РМП с локализованным опухолевым процессом за период наблюдения возросло с 46,9 до 70,4 %, с распространенным процессом составило 39,0 %. У пациентов с IV стадией уротелиального рака показатели выживаемости остаются наиболее неблагоприятными, что согласуется с международными эпидемиологическими данными. Согласно представленному обзору литературы, появление иммунотерапии и таргетных препаратов обозначило качественно новый этап в лечении заболевания, продемонстрировав улучшение долгосрочных исходов у части пациентов.

Заключение. Данные свидетельствуют о положительной динамике 1-летней выживаемости больных РМП в СЗФО РФ, особенно в группах с локализованным процессом и при ранней диагностике. Улучшение структуры стадий и снижение доли неуточненных локализаций указывают на повышение качества онкологической помощи и верификации диагноза.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, рак мочевого пузыря, база данных, популяционный раковый регистр, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Беркут М.В., Носов А.К., Багненко С.С. Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Однолетняя и пятилетняя выживаемость больных с учетом возрастнo-половых особенностей и других параметров. Современные возможности лечения (клинико-популяционное исследование). Часть III. Онкоурология 2025;21(4):97–112.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-97-112>

The state of cancer care in Russia: malignant neoplasms of the bladder (C67). One- and five-year by age, sex, and clinical characteristics. Contemporary treatment strategies (clinical and population study). Part III

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

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

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Background. Survival rate calculation remains the key metric in evaluating the performance of cancer care systems. In Russia, only a limited number of administrative regions possess the infrastructure to reliably perform such assessments. The first population-based cancer registry in Russia, established by our team in 1993 and operating in accordance with international standards, significantly expanded these capabilities to the level of a federal district. Utilizing data from the population-based cancer registry of the Northwestern Federal District (NWFD), we currently conduct research reflecting the real state of cancer care delivery in the country.

Aim. To analyze survival trends in patients with bladder cancer (BC) in the NWFD of Russia and to assess current therapeutic approaches.

Materials and methods. The study was based on a population-based cancer registry dataset comprising over 1.6 million cases, including 31,126 patients diagnosed with BC. Data were processed using standard methods in line with the Eurocare protocols.

Results. A marked increase in one-year observed survival was found: from 68.7 % to 75.5 %; as well as in five-year survival: from 42.8 % to 48.4 %. Overall mortality during the observation period declined from 31.3 % to 24.5 %. Among patients under 40 years of age, one-year survival exceeded 90 %, while in the elderly and long-lived cohorts it remained below 50 %. The proportion of patients diagnosed with localized BC increased from 46.9 % to 70.4 %, whereas the rate for advanced disease reached 39.0 %. Patients with stage IV urothelial carcinoma demonstrate the poorest survival outcomes, which is consistent with international epidemiological data. The advent of immunotherapy and targeted agents has marked a new era in the management of the disease, showing improvement in long-term outcomes in selected patient subgroups.

Conclusion. The data demonstrate a positive trend in one-year survival among BC patients in the NWFD of Russia, particularly in those diagnosed with localized disease. The improvement in stage distribution and a reduction in unspecified tumor localizations indicate enhanced diagnostic accuracy and higher quality of oncological care.

Keywords: malignant tumor, bladder cancer, database, population-based cancer registry, Northwestern Federal District of Russia

For citation: Merabishvili V.M., Berkut M.V., Nosov A.K., Bagnenko S.S. The state of cancer care in Russia: malignant neoplasms of the bladder (C67). One- and five-year by age, sex, and clinical characteristics. Contemporary treatment strategies (clinical and population study). Part III. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):97–112. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-97-112>

Введение

Изучение 1- и 5-летней выживаемости с учетом индивидуальных характеристик пациента — это важный инструмент для развития медицины. Он помогает не только оценивать эффективность лечения, но и разрабатывать новые подходы к терапии, улучшать прогноз для пациентов и повышать общее качество медицинской помощи [1]. Особенно это актуально с учетом активной разработки и одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) препаратов для лечения уротелиального рака, доля которых за последние 5 лет достигает 46,0 % из введенных в оборот препаратов для лечения опухолей в онкоурологии [2].

При оценке вышеуказанных показателей наиболее важным прогностическим фактором остается стадия заболевания на момент диагностики при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (РМП), тогда как степень злокачественности играет решающую роль при неинвазивных формах заболевания [3]. В отношении стадирования в большинстве исследований используют более упрощенную классификацию, включающую 3 категории: локализованный, местно-распространенный и метастатический рак [4–6]. В то же время информация о выживаемости в зависимости от стадии РМП по системе TNM остается ограниченной [7], как и данные о выживаемости при мышечно-неинвазивном РМП [6].

Цель исследования – выявление закономерностей изменения показателей выживаемости пациентов с РМП в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ), а также анализ современных возможностей лечения больных данной категории.

Материалы и методы

Возможность оценивать показатели выживаемости больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) представилась после создания в 1993 г. первого в России популяционного ракового регистра (ПРР) в г. Санкт-Петербурге, а затем (в 2019 г.) после объединения в базу данных (БД) ПРР СЗФО РФ. В настоящий момент БД ПРР СЗФО превышает 1,6 млн наблюдений, что позволяет впервые в России оценивать

выживаемость больных с редко регистрируемыми новообразованиями (рак сердца, вилочковой железы, молочной железы среди мужского населения, тонкого кишечника и др.) и больных со ЗНО с 4-м знаком кода по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в том числе с опухолями мочевого пузыря [8].

Среди 93 локализаций ЗНО, по которым мы осуществляем анализ деятельности онкологической службы, РМП находится на 24-м месте по уровню 1-летней наблюдаемой выживаемости (76,9 % в 2020–2022 гг.) при среднем значении 70,4 % для всей группы ЗНО (C00–96). Для исследования закономерностей динамики 1-летней выживаемости больных СЗФО РФ с диагнозом РМП мы отобрали 31 126 наблюдений за 5 периодов с 2000–2004 по 2020–2022 гг. (табл. 1).

Таблица 1. Динамика выживаемости больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 1. Dynamics of survival of patients with bladder cancer in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Показатель Parameter		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019	2020–2022
Оба пола Both sexes						
Число заболевших, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		5011	6227	6565	8563	4760
Медиана выживаемости, год Median survival, years		3,4	3,7	4,6		
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	68,7	70,1	74,4	77,2	75,5
	2	57,7	59,7	63,5	65,6	
	3	51,9	53,4	57,2	57,8	
	4	47	48,4	52,5		
	5	42,8	44,3	48,4		
Мужчины Men						
Число заболевших, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		3784	4749	4853	6325	3580
Медиана выживаемости, год Median survival, years		3,0	3,6	4,2		
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	68,1	70,6	74,7	77,1	75,8
	2	56,1	59,4	63,2	65,0	
	3	49,9	52,9	56,4	56,8	
	4	44,7	47,6	51,1		
	5	40,6	43,2	46,5		

Показатель Parameter		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019	2020–2022
Женщины Women						
Число заболевших, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		1227	1478	1712	2238	1180
Медиана выживаемости, год Median survival, years		4,9	4,3			
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	70,6	68,5	73,5	77,5	74,6
	2	62,6	60,7	64,5	67,5	
	3	58,1	55,1	59,5	60,8	
	4	54	51	56,6		
	5	49,5	48,1	53,6		

В середине 1980-х годов Международное агентство по изучению рака создало проект Eurocare, посвященный исследованиям выживаемости при раке в развивающихся странах. Наличие компьютерной БД (более 1,6 млн случаев по СЗФО) позволяет детально и всесторонне изучить летальность больных на всех этапах динамического наблюдения. Поэтому все расчеты настоящего исследования выполнены в соответствии с международными стандартами работы с данными PPP [9].

В рамках проведенной работы выполнены расчеты следующих показателей:

- **Однолетняя наблюдаемая выживаемость.** Определялась как доля пациентов, оставшихся в живых через 1 год после установления диагноза РМП, независимо от причины смерти. Показатель рассчитывался отношением числа живых пациентов на конец первого года наблюдения к числу всех пациентов, включенных в когорту в соответствующем году.
- **Относительная выживаемость.** Характеризует вероятность выживания пациентов с РМП по сравнению с ожидаемой выживаемостью в сопоставимой по полу и возрасту популяции без онкологической патологии. Показатель рассчитывался как отношение наблюдаемой выживаемости пациентов (S_{obs}) к ожидаемой выживаемости в общей популяции (S_{exp}): $S_{\text{obs}} / S_{\text{exp}} \times 100 \%$.
- **Летальность.** Определялась как доля пациентов, умерших от РМП, в совокупности лиц, находившихся под наблюдением в течение определенного периода. Показатель рассчитывался по формуле:

$$\frac{\text{Число умерших пациентов}}{\text{Общее число пациентов, находившихся под наблюдением}} \times 100 \%$$

При этом выделяли: **одногодичную летальность** – доля пациентов, умерших в течение первого года после постановки диагноза; **погодичную летальность** – доля пациентов, умерших на каждом последующем году диспансерного наблюдения.

Ввод, накопление, хранение и первичную сортировку данных исследования осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Excel v.16.78.3. (разработчик Microsoft Corporation).

Результаты

Однолетняя наблюдаемая выживаемость пациентов обоих полов возросла с 68,7 до 75,5 % (к периоду 2015–2019 гг. она достигла 77,2 %), среди мужского населения – с 68,1 до 75,8 %, среди женского населения – с 70,6 до 74,6 %. Колебания в величинах выживаемости могут быть связаны со спецификой отобранных групп населения, отличающихся по возрастному составу и состоянию здоровья. Относительная 1-летняя выживаемость была на 1–2 % выше. Пятилетняя выживаемость больных РМП превысила 50 % только среди женского населения в период 2010–2014 гг. Медиана выживаемости колебалась в пределах 3–4,6 года. Относительная 5-летняя выживаемость больных РМП была на 4–5 % выше.

На рис. 1 и в табл. 2 представлена динамика по возрасту параметров 1-летней наблюдаемой выживаемости больных РМП СЗФО РФ за 2 периода 2000–2009 и 2018–2022 гг., включая лиц старческого возраста и долгожителей. В последний период наблюдения уровень 1-летней выживаемости больных РМП в возрастных группах 30–39 лет превысил 90 % (93,5 и 93,8 % соответственно), среди лиц пожилого возраста и дол-

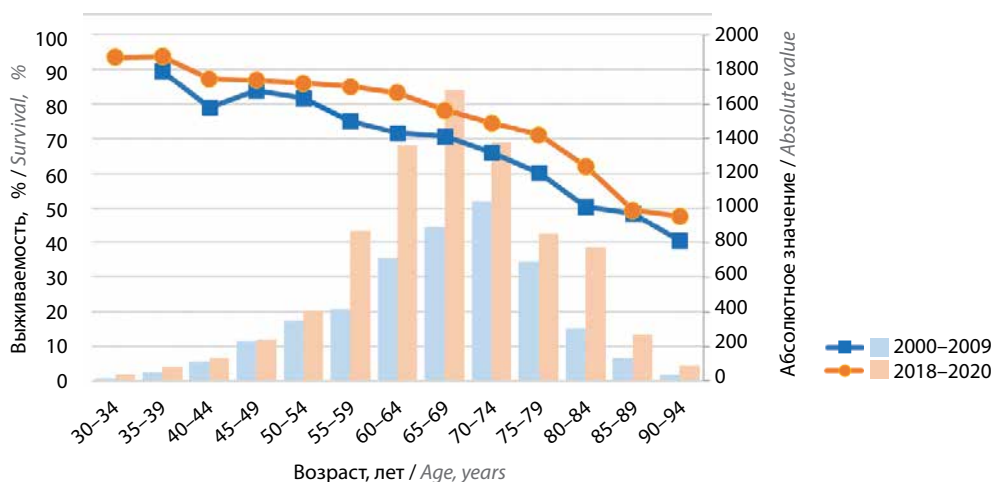


Рис. 1. Динамика повозрастных показателей 1-летней наблюдаемой выживаемости больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации за 2 периода 2000–2009 и 2018–2022 гг. (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Fig. 1. Dynamics of 1-year observed survival of patients with bladder cancer depending on sex and age in the Northwestern Federal District of the Russian Federation during 2 periods: 2000–2009 and 2018–2022 (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Таблица 2. Динамика повозрастных показателей 1-летней наблюдаемой выживаемости больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации за 2 периода 2000–2009 и 2018–2022 гг. (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 2. Dynamics of 1-year observed survival of patients with bladder cancer depending on sex and age in the Northwestern Federal District of the Russian Federation during 2 periods: 2000–2009 and 2018–2022 (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Показатель Parameter	Возраст, лет Age, years												
	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–89	90–94
2000–2009													
Абсолютное значение Absolute value	16	48	112	229	349	416	707	890	1035	691	301	132	32
Выживаемость, % Survival, %		89,5	78,9	84,0	81,6	75,2	71,7	70,6	66,0	60,2	50,3	48,5	40,6
2018–2022													
Абсолютное значение Absolute value	39	80	134	241	404	866	1359	1680	1382	850	771	270	89
Выживаемость, % Survival, %	93,5	93,8	87,3	86,9	86,1	85,1	83,3	78,2	74,6	71,1	62,1	49,3	47,6

гожителей он не достиг и 50 %. Однако при сопоставлении повозрастных показателей 1-летней наблюдаемой выживаемости больных за 2 периода важно отметить общую положительную тенденцию в увеличении 1-летней выживаемости абсолютно для всех возрастных групп, при этом для пациентов трудоспо-

собного возраста от 35 до 64 лет она превышает показатели 80 %.

На рис. 2 и в табл. 3 представлена динамика показателей выживаемости больных РМП в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. За 4 периода наблюдения с 2000–2004 до 2015–2019 гг. удельный вес ранних

стадий (I + II) возрос с 46,9 до 70,4 %. Рис. 2 наглядно свидетельствует, что официальные данные не совсем отражают реальное состояние, особенно для больных, учтенных со II стадией заболевания, 5-летняя выживаемость которых составила немногим более 50 %. Для больных с III стадией 5-летняя выживаемость со-

ставила 23,9 % в период 2000–2004 гг., 24,6 % в период 2005–2009 гг. и немного меньше (23,6 %) в период с 2010–2014 гг. Для больных с IV стадией заболевания динамика показателей выживаемости была следующей: 5,5 % в период с 2000–2004 гг. с небольшим ростом до 9,6 % в период с 2015–2019 гг.

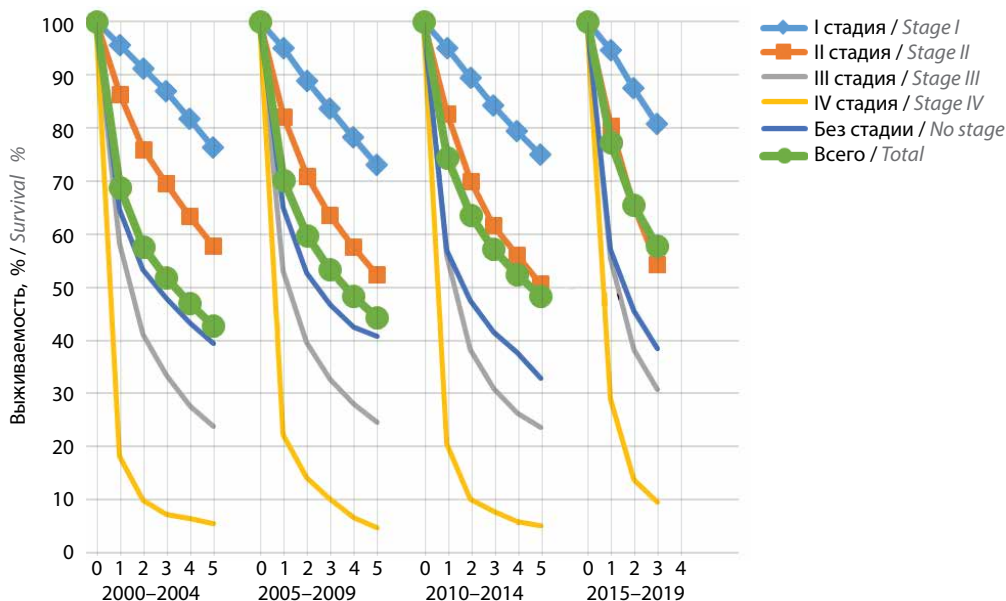


Рис. 2. Динамика показателей выживаемости больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации с учетом стадии заболевания (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Fig. 2. Dynamics of survival of patients with bladder cancer depending on disease stage in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Таблица 3. Динамика показателей выживаемости больных раком мочевого пузыря в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации с учетом стадии заболевания (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 3. Dynamics of survival of patients with bladder cancer depending on disease stage in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Показатель Parameter	I стадия Stage I	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV	Без стадии No stage	Всего Total
2000–2004						
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	809	1541	1275	646	740	5011
%	16,1	30,8	25,4	12,9	14,8	
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	95,5	86,4	58,3	18,2	68,7
	2	91,2	75,9	41,2	10,0	57,7
	3	86,9	69,5	33,4	7,3	51,9
	4	81,6	63,4	27,7	6,5	47,0
	5	76,3	57,8	23,9	5,5	39,4

Окончание табл. 3
 End of table 3

Показатель Parameter		I стадия Stage I	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV	Без стадии No stage	Всего Total
2005–2009							
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		1433	1940	1570	590	694	6227
%		23,0	31,2	25,2	9,5	11,1	
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	95,0	82,0	53,1	22,3	65,1	70,1
	2	88,8	70,9	39,7	14,2	52,7	59,7
	3	83,7	63,5	32,6	10,2	46,7	53,4
	4	78,2	57,6	28,1	6,6	42,5	48,4
	5	73,1	52,4	24,6	4,8	40,7	44,3
2010–2014							
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		2240	2047	1233	592	453	6565
%		34,1	31,2	18,8	9,0	6,9	
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	95,0	82,6	56,0	20,5	57,0	74,4
	2	89,3	69,9	38,2	10,2	47,5	63,5
	3	84,1	61,7	31,0	7,8	41,6	57,2
	4	79,3	56,1	26,4	5,9	37,7	52,5
	5	74,9	50,7	23,6	5,2	32,9	48,4
2015–2019							
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		4070	1965	1123	775	630	8563
%		47,5	22,9	13,1	9,1	7,4	
Выживаемость в период наблюдения, % Survival during follow-up period, %	1	94,6	80,4	55,5	29,0	57,2	77,2
	2	87,5	65,6	38,2	13,9	45,6	65,6
	3	80,8	54,3	30,8	9,6	38,5	57,8

В табл. 4 представлена динамика структуры локализаций РМП по 4-му знаку кода МКБ-10 и выживаемости больных. За исследуемый период произошли следующие изменения детальной структуры локализаций РМП среди жителей СЗФО РФ. На 1-е место вышли опухоли боковой стенки мочевого пузыря (С67.2) – 22,1 %, на 2-е место (не считая неуточненной локализации) – новообразования, выходящие за пределы одной и более локализаций (С67.8), доля которых возросла с 5,2 до 13,7 %, на 3-е место – опухоли треугольника (С67.0), удельный вес которых уменьшился практически в 2 раза до 7,7 %. Наибольшая доля

(50,4 %) осталась за рубрикой С67.9 (неуточненная локализация), при этом она существенно уменьшилась (ранее она составляла более 73,0 % от всех случаев ЗНО). Надо отметить, что наибольший уровень 1-летней выживаемости зафиксирован у пациентов с опухолями шейки мочевого пузыря (С67.5) – 88,7 %, на 2-м месте по данному показателю – новообразования боковой стенки (С67.2) – 87,7 % и купола (С67.1) – 82,3 %. Минимальный уровень выживаемости установлен для пациентов с новообразованиями, выходящими за пределы одной и более локализаций (С67.8), – 66,7 %.

Таблица 4. Динамика структуры локализации и выживаемости больных раком мочевого пузыря (все стадии) в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации с учетом 4-го знака кода по МКБ-10 (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 4. Dynamics of tumor location and survival of patients with bladder cancer (all stages) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation taking into account the 4th number of ICD code (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Нозология Nosology	Код по МКБ-10 ICD-10 code	2000–2009				2010–2019				2020–2022			
		Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival		Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival	Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival		
				1-летняя 1-year	5-летняя 5-year							1-летняя 1-year	
Злокачественные новообразования мочевого пузыря: Malignant neoplasms of the bladder:	C67	11 238		69,5	43,6	15128		76,0	4760		75,5		
треугольника trigone	.0	1573	14,0	68,8	39,4	1456	9,6	72,3	366	7,7	71,7		
купола dome	.1	76	0,7	65,3	42,1	84	0,6	73,0	47	1,0	82,3		
боковой стенки lateral wall	.2	458	4,1	86,4	59,8	1502	9,9	89,1	1053	22,1	87,7		
передней стенки anterior wall	.3	49	0,4	75,3	45,3	130	0,9	72,7	59	1,2	75,8		
задней стенки posterior wall	.4	127	1,1	79,5	48,6	255	1,7	77,0	132	2,8	71,9		
шейки neck	.5	93	0,8	66,7	32,5	90	0,6	71,3	34	0,7	88,7		
мочеточникового отверстия ureteric orifice	.6	26	0,2			67	0,4	78,8	9	0,2			
первичного мочевого протока urachus	.7	6	0,1			12	0,1		9	0,2			
выходящее за пределы одной и более вышеперечисленных локализаций overlapping lesions	.8	585	5,2	72,9	43,3	1174	7,8	68,3	650	13,7	66,7		
неуточненной локализации unspecified location	.9	8245	73,4	68,3	43,6	10358	68,5	75,5	2401	50,4	73,6		

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

В табл. 5 представлена детальная структура локализаций РМП и выживаемости больных с локализованным процессом. В этой группе больных в 2020–2022 гг. 1-летняя выживаемость достигла 88,0 %. У больных с опухолями купола мочевого пузыря (С67.1) 1-летняя выживаемость составила 100,0 %, с новообразованиями мочевого пузыря передней стенки (С67.3) – 97,0 %; с опухолями боковой стенки (С67.2) – 93,3 %.

Однолетняя выживаемость больных РМП (С67) III, IV стадий и без указания стадии составила 39,0 % (2020–2022 гг.), в частности у больных с опухолями треугольника мочевого пузыря (С67.0) – 31,5 %, боковой стенки (С67.2) – 46,1 %, с новообразованиями, выходящими за пределы одной и более локализаций (С67.8), – 39,1 %, неуточненной локализации (С67.9) – 32,4 %, доля которых с 2000–2009 гг. снизилась с 73,4 до 50,4 % в 2020–2022 гг.

Таблица 5. Динамика структуры локализации и выживаемости больных раком мочевого пузыря I–II стадий в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 5. Dynamics of tumor location and survival of patients with stage I–II bladder cancer in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Нозология Nosology	Код по МКБ-10 ICD-10 code	2000–2009				2010–2019				2020–2022			
		Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival		Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival		Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival	
				1-летняя 1-year	5-летняя 5-year			1-летняя 1-year	1-летняя 1-year				
Злокачественные новообразования мочевого пузыря: Malignant neoplasms of the bladder:	C67	5723		88,3	62,4	10322		89,5	3658		88,0		
треугольника trigone	.0	741	12,9	88,9	60,5	984	9,5	86,4	273	7,5	84,2		
купола dome	.1	39	0,7	86,8	70,4	60	0,6	87,8	33	0,9	100,0		
боковой стенки lateral wall	.2	367	6,4	94,3	67,9	1207	11,7	94,0	926	25,3	93,3		
передней стенки anterior wall	.3	30	0,5	90,0	60,0	91	0,9	88,8	42	1,1	97,0		
задней стенки posterior wall	.4	88	1,5	89,8	58,0	192	1,9	87,7	100	2,7	85,3		
шейки neck	.5	43	0,8	88,4	50,3	57	0,6	89,1	25	0,7			
мочеточникового отверстия ureteric orifice	.6	19	0,3			54	0,5	90,6	5	0,1			
первичного мочевого протока urachus	.7	2	0,0			6	0,1		5	0,1			
выходящее за пределы одной и более вышеперечисленных локализаций overlapping lesions	.8	333	5,8	90,4	61,6	633	6,1	87,3	380	10,4	87,7		
неуточненной локализации unspecified location	.9	4061	71,0	87,5	62,6	7038	68,2	89,5	1869	51,2	85,8		

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

Мы оценили изменение гистологической структуры новообразований мочевого пузыря с расчетами показателей 1-летней выживаемости. В целом гистологическая структура среди больных РМП за последние 20 лет не изменилась. Первое место остается за рубрикой МКБ-О-3 – М8120/3 – переходно-клеточный рак без дополнительных уточнений (52,8 %), 2-е ме-

сто – за М8130/3 – папиллярный переходно-клеточный рак (16,8 %). Наибольшая 1-летняя выживаемость отмечена при папиллярном раке без дополнительных уточнений (М8050/3) – 85,6 %, папиллярном переходно-клеточном раке (М8130/3) – 85,4 %. Наименьшая (60,0 %) – при неопределенном гистотипе – новообразование злокачественное (М8000/3) (табл. 6).

Таблица 6. Динамика 1-летней выживаемости больных раком мочевого пузыря (С67) по гистологическим типам (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 6. Dynamics of 1-year survival of patients with bladder cancer (C67) per histological type (database of the Population-Based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

Нозология Nosology		2000–2009			2010–2019			2020–2022		
		Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival	Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival	Абсолютное число Absolute number	%	Выживаемость Survival
				1-летняя 1-year			1-летняя 1-year			1-летняя 1-year
Злокачественные новообразования мочевого пузыря Malignant neoplasms of the bladder	C67	11238		69,5	15128		76,0	4760		75,5
Переходно-клеточный рак, БДУ Transitional cell carcinoma, NOS	8120/3	5800	51,6	79,4	9267	61,3	81,0	2515	52,8	77,0
Аденокарцинома, БДУ Adenocarcinoma, NOS	8140/3	451	4,0	69,4	780	5,2	78,0	255	5,4	69,5
Папиллярный переходно-клеточный рак Papillary transitional cell carcinoma	8130/3	1075	9,6	83,8	1617	10,7	88,1	798	16,8	85,4
Плоскоклеточный рак, БДУ Squamous cell carcinoma, NOS	8070/3	326	2,9	64,7	349	2,3	62,6	58	1,2	54,5
Новообразование, злокачественное Neoplasm, malignant	8000/3	319	2,8	45,9	342	2,3	62,8	45	0,9	60,0
Рак, БДУ Cancer, NOS	8010/3	95	0,8	65,1	334	2,2	74,2	264	5,5	74,0
Папиллярный рак, БДУ Papillary cancer, NOS	8050/3	33	0,3	87,3	290	1,9	90,6	121	2,5	85,6
Недифференцированный рак, БДУ Undifferentiated cancer, NOS	8020/3	110	1,0	57,9	38	0,3	47,9	11	0,2	
Светлоклеточная аденокарцинома, БДУ Clear cell adenocarcinoma	8310/3	67	0,6	64,9	75	0,5	66,7	27	0,6	
<i>Всего</i> <i>Total</i>		<i>8276</i>	<i>73,6</i>		<i>13 092</i>	<i>86,7</i>		<i>4094</i>	<i>85,9</i>	

Примечание. БДУ – без дополнительных уточнений.
 Note. NOS – not otherwise specified.

Обсуждение. Современные возможности лечения больных с распространенным раком мочевого пузыря

Согласно собственному анализу динамики показателей выживаемости пациентов с РМП в СЗФО РФ с учетом стадий заболевания, установлено, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с IV стадией

на протяжении 4 отчетных периодов не превышала 10 %, варьируя от 5,5 до 9,6 %. Именно эта категория пациентов представляет наибольшую сложность для здравоохранения ввиду ограниченности применения стандартной химиотерапии в связи с сопутствующей патологией пациентов (критерии Гальского).

Положительная динамика ОВ пациентов с IV стадией заболевания отмечена лишь в 4-м отчетном периоде (2015–2019 гг.), когда впервые за 20-летний интервал уровень 1-летней выживаемости приблизился к 30 %, что существенно превышает аналогичные показатели предыдущих периодов. Эти данные подчеркивают необходимость проведения детального эпидемиологического анализа, отражающего общие изменения в подходах к лечению распространенного уротелиального рака.

По результатам анализа наихудшие показатели выживаемости выявлены у пациентов с IV стадией РМП, включающей местно-распространенный нерезектабельный уротелиальный рак и случаи с отдаленным метастазированием, доля которых составляет от 4 до 7 % от общего числа наблюдений. Аналогичные показатели демонстрируют и международные работы, в которых 5-летняя ОВ при локализованном РМП составляет примерно 70 %, при регионарном распространении снижается до 36 %, а при наличии отдаленных метастазов не превышает 5 % [10, 11]. При этом на протяжении более чем 40 лет стандартом лечения остается цисплатинсодержащая химиотерапия, однако из-за выраженной токсичности она может быть недоступна примерно половине пациентов [12]. Кроме того, она редко приводит к стойким терапевтическим эффектам: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 7,7 мес при использовании схемы GC (гемцитабин + цисплатин) и 8,3 мес при схеме MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин). При длительном наблюдении 5-летняя ВБП составила лишь 9,8 и 11,3 % соответственно [13], что безусловно ограничивало эффективность проводимого лечения для большинства пациентов, а диагноз действительно носил категорию «приговора».

Первым значимым прорывом в лечении уротелиального рака стала иммунотерапия, основанная на применении препаратов, нацеленных на блокаду контрольных точек иммунного ответа. Эти препараты продемонстрировали клинические преимущества при терапии ряда солидных опухолей [14]. Блокируя рецептор программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) на Т-лимфоцитах либо его лиганд (PD-L1) на опухолевых клетках, удается реактивировать инфильтрирующие опухоль Т-клетки и усилить противоопухолевый иммунный ответ. Результаты первых одноцентровых исследований, в которых применялись ингибиторы PD-(L)1 у пациентов с распространенным и/или резистентным к платине уротелиальным раком, подтвердили важную роль PD-1 в негативной регуляции иммунной системы. PD-1 препятствует активации Т-лимфоцитов, снижая риск развития аутоиммунных реакций и способствуя поддержанию иммунной толерантности [15, 16].

В рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 оценивалась эффективность пембролизумаба (ингибитор PD-1) во 2-й линии терапии.

Препарат продемонстрировал снижение риска смерти на 27 % по сравнению с химиотерапией (паклитаксел, доцетаксел или винфлулин), а медиана ОВ составила 10,3 мес против 7,4 мес в контрольной группе (отношение рисков (ОР) 0,73; $p = 0,002$) [17]. В исследовании IMvigor211 использование атезолизумаба (ингибитор PD-L1) во 2-й линии лечения показало медиану ОВ 8,6 мес по сравнению с 8,0 мес в группе химиотерапии в популяции intent-to-treat, что соответствовало снижению риска смерти на 15 %. При этом стойкие ответы на терапию чаще наблюдались именно в группе атезолизумаба [18]. Применение атезолизумаба в качестве 1-й линии терапии изучалось в когорте 1 исследования IMvigor210 (пациенты, ранее не получавшие лечение местно-распространенного/метастатического уротелиального рака или с интервалом более 12 мес после периперационной химиотерапии). Были получены обнадеживающие данные: при медиане наблюдения 17,2 мес частота объективного ответа у пациентов, не подходящих для платиносодержащей химиотерапии, составила 23 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 16–31), а частота полного ответа – 9 % [19].

В конце 2024 г. J. E. Rosenberg и соавт. представили финальные результаты исследования при медиане периода наблюдения 96,4 мес (95 % ДИ 0,2–103,4). Анализ показал, что почти у каждого 3-го пациента, неподходящего для лечения цисплатином и имеющего высокую экспрессию PD-L1, продемонстрирована 5-летняя выживаемость на фоне 1-й линии терапии атезолизумабом. В подгруппе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (≥ 5 %) частота объективного ответа составила 28,1 %, а медиана длительности ответа достигла 93,8 мес [20]. Окончательные результаты данного долгосрочного наблюдения свидетельствуют о том, что монотерапия атезолизумабом способна обеспечивать стойкий клинический эффект у части пациентов с распространенным уротелиальным раком как в 1-й линии терапии у больных, неподходящих для лечения цисплатином, так и во 2-й линии. При этом препарат характеризуется приемлемым профилем токсичности при длительном применении.

Другим зарегистрированным препаратом, применяемым в 1-й линии системной терапии при распространенном уротелиальном раке у пациентов, неподходящих для платиносодержащей химиотерапии, является ингибитор PD-1 – пембролизумаб, эффективность которого была изучена в рамках исследований II фазы KEYNOTE-052 [19] и III фазы KEYNOTE-361 [21]. Так, в исследовании KEYNOTE-052 при минимальной продолжительности наблюдения 2 года общий ответ на лечение пембролизумабом был достигнут у 52 (47 %) из 110 пациентов с уротелиальным раком, неподходящих для терапии цисплатином и имеющих комбинированный положительный индекс PD-L1 (CPS) ≥ 10 . Медиана ОВ в данной подгруппе составила

18,5 мес (95 % ДИ 12,2–28,5). Именно на основании этих данных были зарегистрированы показания к применению пембролизумаба примерно у 10 % пациентов, полностью неподходящих как для цисплатин-, так и для карбоплатинсодержащей химиотерапии.

Следующим значимым этапом в эволюции лекарственной терапии распространенного уротелиального рака стало внедрение поддерживающей иммунотерапии авелумабом по результатам исследования JAVELIN Bladder 100. Препарат применялся у пациентов, у которых был продемонстрирован объективный ответ на фоне химиотерапии 1-й линии [22]. Выделяется несколько ключевых предпосылок, предопределивших развитие данного подхода. Во-первых, несмотря на эффективность стандартной химиотерапии 1-й линии (объективный ответ достигается у 40–50 % пациентов, контроль над заболеванием – у 75–80 %), ее долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными: у большинства пациентов заболевание прогрессирует в течение 7–9 мес [23]. При этом медиана ОВ составляет 14–15 мес при применении схем на основе цисплатина и 9–10 мес при использовании карбоплатина у пациентов, неподходящих для цисплатиновой терапии [22, 23]. Во-вторых, в онкологии уже существовали успешные примеры назначения поддерживающей терапии другим агентом после индукционной химиотерапии, что приводило к увеличению ОВ [24]. Так, пеметрексед и бевацизумаб применялись в рамках поддерживающей терапии при немелкоклеточном раке легкого, трастузумаб – при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы, бевацизумаб – при раке яичника и колоректальном раке, капецитабин – при метастатическом колоректальном раке. В этих случаях предполагалось, что химиотерапия оказывает иммуномодулирующее действие, активируя иммунный ответ («прайминг») и подавляя иммунодепрессивные клетки. Это создает теоретическую основу для применения ингибиторов контрольных точек в поддерживающем режиме после завершения химиотерапии в целях усиления противоопухолевого эффекта и снижения риска перекрестной резистентности и накопленной токсичности [22]. В-третьих, уротелиальный рак характеризуется высокой геномной нестабильностью и значительным уровнем мутационной нагрузки – признаками, ассоциированными с повышенной чувствительностью к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при различных типах ЗНО [25].

Результаты долгосрочного исследования авелумаба в поддерживающем режиме у пациентов с распространенным уротелиальным раком продемонстрировали значимое увеличение ОВ. По данным исследования JAVELIN Bladder 100, при медиане наблюдения более 2 лет медиана ОВ с момента начала поддерживающей терапии составила 23,8 мес в группе авелумаба по сравнению с 15,0 мес в группе пациентов,

получавших только поддерживающее симптоматическое лечение (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,91; двустороннее значение $p = 0,0036$) [26]. Поддерживающая терапия авелумабом продемонстрировала приемлемый долгосрочный профиль безопасности, характеризующийся низкой частотой нежелательных явлений, связанных с лечением. Эти результаты стали основанием для включения авелумаба в обновленные международные клинические рекомендации как рекомендуемой опции поддерживающей терапии у пациентов с распространенным уротелиальным раком без прогрессирования заболевания после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии.

Дополнительный анализ ОВ, представленный P. Grivas на ежегодном конгрессе Американской урологической ассоциации в 2024 г., показал, что среди пациентов, получавших авелумаб в течение не менее 2 лет, 100 % продолжали жить как минимум еще 6 мес после завершения терапии, 96 % – в течение 1 года и 90 % – 1,5 года после 2-летнего курса лечения [27]. Эти данные свидетельствуют о стойкой клинической пользе у подгруппы пациентов, способных длительно переносить терапию, и подчеркивают потенциал авелумаба как эффективной долгосрочной поддерживающей стратегии.

Третьим революционным направлением в терапии РМП стало внедрение нового класса препаратов – конъюгатов моноклональных антител с цитотоксическим агентом. Наиболее значимым представителем данного класса является энфортумаб ведотин (ЭВ) – первый зарегистрированный в России препарат данной группы, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела с монометилауристатином Е [28]. Одним из ключевых направлений повышения эффективности противоопухолевой терапии на протяжении всей истории химиотерапии остается селективная доставка цитотоксического агента непосредственно в опухолевую клетку. Этот подход позволяет значительно увеличить внутриклеточную концентрацию препарата, не повышая его системную токсичность – концепция, впервые предложенная Паулем Эрлихом и получившая название «волшебная пуля» (magic bullet) [29]. Создание конъюгатов «антитело–цитостатик» стало возможным благодаря разработке моноклональных антител, специфически распознающих опухолевые мишени, и стабильных линкеров, соединяющих антитело с цитотоксической молекулой. В случае ЭВ мишенью служит рецептор нектин 4, экспрессия которого наблюдается более чем у 83 % пациентов с уротелиальным раком [30]. Такой механизм действия обеспечивает направленную доставку цитотоксического агента в опухолевые клетки, минимизируя повреждение нормальных тканей и открывая новые перспективы в лечении резистентных форм уротелиального рака.

В оригинальном исследовании III фазы EV-301 была проведена оценка эффективности ЭВ у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее получавших платиносодержащую химиотерапию и у которых отмечено прогрессирование заболевания во время или после терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. На момент запланированного промежуточного анализа медиана наблюдения составила 11,1 мес. Применение ЭВ сопровождалось статистически значимым увеличением ОБ по сравнению со стандартной химиотерапией (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин), применяемой во 2-й и последующих линиях. Медиана ОБ составила 12,88 мес в группе ЭВ против 8,97 мес в группе химиотерапии; снижение риска смерти достигло 30 % (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,89; $p = 0,001$). Кроме того, была отмечена достоверно более высокая ВБП: 5,55 мес против 3,71 мес (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,001$) [28]. Эти данные подтверждают клинические преимущества нового класса препаратов – конъюгатов моноклональных антител – при сохранении приемлемого профиля безопасности у пациентов с резистентным к предшествующей терапии уротелиальным раком даже при более длительном периоде наблюдения, приближающемся к 2 годам [31].

Обнадеживающие результаты исследования EV-301 послужили основанием для дальнейшего изучения комбинации ЭВ с ингибитором PD-1 пембролизумабом в 1-й линии терапии в рамках исследования III фазы EV-302, в котором сравнивалась данная комбинация с платиносодержащей химиотерапией [32]. При медиане наблюдения 17,2 мес установлено, что комбинация ЭВ + пембролизумаб обеспечивала статистически значимо более высокие показатели выживаемости: медиана ВБП – 12,5 мес против 6,3 мес (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,38–0,54; $p < 0,001$); медиана ОБ – 31,5 мес против 16,1 мес, что соответствовало снижению риска смерти на 53 % (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,38–0,58; $p < 0,001$). На основании этих результатов комбинация ЭВ с пембролизумабом была признана одним из прорывов года в онкоурологии в 2023 г., а FDA и ряд других клинических сообществ зарегистрировали данную комбинацию в качестве предпочтительного варианта 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, ранее не получавших системного лечения [33].

На этом фоне важно отметить, что новый класс препаратов – конъюгаты антител с цитотоксическими агентами, постепенно входящих в клиническую практику, представляют собой новую терапевтическую границу с потенциалом радикально изменить парадигму стандартного лечения в ближайшем будущем. Уже сегодня зарегистрировано и проводится более 30 клинических исследований, направленных и на другие стабильные мембранные рецепторы уротелиального

рака – TROP-2 (поверхностный антиген трофобласта 2) и HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа) [34]. Другим инновационным лечением РМП по праву считается применение эрдафитиниба в связи с его избирательной способностью ингибировать рецепторы семейства FGFR (fibroblast growth factor receptor), мутации и перестройки которых ассоциированы с агрессивным течением заболевания и снижением эффективности стандартной терапии. Ключевое клиническое исследование BLC2001 показало, что у пациентов с локально распространенным или метастатическим РМП, имеющих активирующие мутации или перестройки *FGFR2/3*, применение эрдафитиниба сопровождалось объективным ответом в 40 % случаев, при этом медиана ОБ достигала 13,8 мес, а медиана ВБП – 5,5 мес [35]. Наиболее выраженный терапевтический эффект отмечался у больных, ранее не получавших иммунотерапию, однако клиническая активность сохранялась и у пациентов с резистентностью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Таким образом, для дальнейшего успешного внедрения препаратов, нацеленных против конкретного рецептора уротелиального рака, в повседневную онкологическую практику ключевую роль будут играть трансляционные стратегии, направленные на повышение терапевтического индекса, а также на персонализированный подход к разработке и применению этих препаратов. Такой подход позволит более точно подбирать мишени, минимизировать токсичность и увеличивать клиническую эффективность.

Кроме того, при оценке эффективности новых терапевтических опций для столь гетерогенного заболевания, как уротелиальный рак, особый интерес представляют данные, полученные в условиях реальной клинической практики. В 2021 г. И.В. Тимофеев и соавт. представили ретроспективный регистровый анализ ОБ и практики применения различных методов лечения метастатического РМП в российской популяции пациентов из 9 клинических центров в рамках исследования URRU. Наиболее распространенным методом лечения в условиях реальной практики являлась системная химиотерапия, которую получили 76 % пациентов. Наиболее часто (в 41,3 % случаев) применялась схема гемцитабин + цисплатин. Иммунотерапевтические подходы использовались у 19,6 % пациентов. Более 2 линий системного лечения получали 13,6 % больных. Трехлетняя ОБ составила 10,6 %, а медиана ОБ – 7 мес (95 % ДИ 5,4–8,6). Среди пациентов, получавших системное лечение, медиана ОБ достигала 21 мес (95 % ДИ 17,38–24,62), что статистически значимо превышало соответствующий показатель у больных, не получавших никакой терапии (3 мес; 95 % ДИ 1,79–4,22; $p < 0,0001$). Ключевым результатом анализа стало выявленное преимущество в выживаемости у пациентов, получавших иммунотерапию: медиана ОБ в этой подгруппе соста-

вила 34,5 мес по сравнению с 18 мес у пациентов, получавших только химиотерапию ($p = 0,003$). Полученные в исследовании URRU данные подчеркивают важность активного внедрения современных терапевтических стратегий в реальную клиническую практику для значительного увеличения продолжительности жизни пациентов с метастатическим РМП. Результаты также указывают на то, что медикаментозное лечение должно рассматриваться как неотъемлемый элемент ведения подавляющего большинства больных вне зависимости от их возрастных характеристик [36].

И.М. Шевчук и соавт. представили собственный опыт применения авелумаба в качестве поддерживающей терапии у 12 пациентов с распространенной формой уротелиального рака. В течение 10 мес наблюдения удалось зафиксировать ОВ на уровне 100 %, а ВБП составила 66,7 %; при этом среди пациентов, получивших более 3 введений препарата, ВБП достигала 100 %. Более высокие показатели ВБП наблюдались у больных с опухолями нижних мочевыводящих путей по сравнению с поражением верхних отделов (72,5 % против 60 %), а также у пациентов, у которых получен полный ответ на индукционную химиотерапию на основе препаратов платины по сравнению с частичным эффектом или стабилизацией заболевания (100 % против 66,7 %). Побочные реакции были зафиксированы у 4 (66,7 %) пациентов. Авторы подтвердили ключевые выводы исследования JAVELIN Bladder 100, согласно которым поддерживающая терапия авелумабом способствует улучшению показателей как ОВ, так и безрецидивной выживаемости, вне зависимости от использованного платинового препарата (цисплатин или карбоплатин), характера ответа на химиотерапию,

количества полученных курсов, локализации опухоли и степени ее распространенности [37].

Заключение

Анализ данных по выживаемости больных РМП в СЗФО РФ демонстрирует устойчивое улучшение 1-летних показателей для групп по полу и возрасту, особенно у пациентов с локализованными формами заболевания. Существенный прирост случаев выявления РМП на ранних стадиях заболевания, снижение числа случаев с неуточненной локализацией опухоли подчеркивают важность своевременной диагностики и внедрения современных методов терапии. В отношении пациентов с распространенным уротелиальным раком отмечена положительная динамика только в последней декаде наблюдений, что обусловлено современными достижениями системной терапии. Иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1, поддерживающее лечение авелумабом после химиотерапии (по данным JAVELIN Bladder 100), а также внедрение конъюгатов моноклональных антител, таких как ЭВ (исследования EV-301 и EV-302), продемонстрировали достоверное увеличение выживаемости по результатам оригинальных работ и исследований реальной клинической практики. Результаты наблюдений в реальной клинической практике также подтверждают эффективность новых подходов и подчеркивают необходимость их широкого внедрения. В совокупности эти данные отражают переход к персонализированному и более эффективному лечению, способному обеспечить значимые клинические результаты у различных категорий пациентов, которые мы ожидаем увидеть уже в ближайшем десятилетии наблюдений.

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

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Вып. 6. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Издательские технологии, 2023. 498 с.
Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, follow-up accuracy, patient survival). Express information. Issue 6. Eds.: A.M. Belyaev. Saint Petersburg: Izdatelskie tekhnologii, 2023. 498 p. (In Russ.).
2. Benjamin D.J., Rezazadeh A. Characterization of genitourinary drug approvals by the FDA, 2020–2024. J Clin Oncol 2025;43(5_suppl)872.
3. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. Lancet 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8
4. Al-Husseini M.J., Kunbaz A., Saad A.M. et al. Trends in the incidence and mortality of transitional cell carcinoma of the bladder for the last four decades in the USA: a SEER-based analysis. BMC Cancer 2019;19(1):46. DOI: 10.1186/s12885-019-5267-3
5. Abdollah F., Gandaglia G., Thuret R. et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol 2013;37(3):219–25. DOI: 10.1016/j.canep.2013.02.002
6. Andreassen B.K., Aagnes B., Gislefoss R. et al. Incidence and survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981–2014. BMC Cancer 2016;16(1):799. DOI: 10.1186/s12885-016-2832-x
7. Andreassen B.K., Grimsrud T.K., Haug E.S. Bladder cancer survival: women better off in the long run. Eur J Cancer 2018;95:52–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.001
8. Мерабишвили В.М., Беркут М.В., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Одногодичная летальность, детальная локализационная и гистологическая структура, современные возможности диагностики (клинико-популяционное исследование). Часть II. Онкоурология 2025;21(3):99–112. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-99–112
Merabishvili V.M., Berkut M.V., Nosov A.K. et al. The state of cancer care in Russia: Malignant neoplasms of the bladder (C67). One-year mortality, details of location and histological structure, modern diagnostics (clinical and population study). Part II.

- Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):99–112. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-99–112
9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть I. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. 223 с. Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for doctors. 2nd edn., revised. Part I. Saint Petersburg: IPK “KOSTA”, 2015. 223 p. (In Russ.).
 10. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–53. DOI: 10.1002/ijc.31937
 11. Jubber I., Ong S., Bukavina L. et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. *Eur Urol* 2023;84(2):176–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
 12. Sonpavde G., Galsky M.D., Latini D., Chen G.J. Cisplatin-ineligible and chemotherapy-ineligible patients should be the focus of new drug development in patients with advanced bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(2):71–3. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.11.016
 13. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757
 14. Stockem C.F., Einerhand S.M.H., Rodriguez I.M. et al. Long-term survival following anti-PD-(L)1 monotherapy in advanced urothelial cancer and an assessment of potential prognostic clinical factors: a multicentre observational study. *BJC Rep* 2024;2(1):84. DOI: 10.1038/s44276-024-00104-3
 15. Balar A.V., Castellano D., O’Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2
 16. Powles T., Eder J.P., Fine G.D. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904
 17. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
 18. Powles T., Durán I., van der Heijden M. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
 19. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
 20. Rosenberg J.E., Galsky M.D., Powles T. et al. Atezolizumab monotherapy for metastatic urothelial carcinoma: final analysis from the phase II IMvigor210 trial. *ESMO Open* 2024;9(12):103972. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103972
 21. Powles T., Csöszti T., Özgüroğlu M. et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):931–45. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2
 22. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
 23. Bukhari N., Al-Shamsi H.O., Azam F. Update on the treatment of metastatic urothelial carcinoma. *ScientificWorldJournal* 2018;2018:5682078. DOI: 10.1155/2018/5682078
 24. Grivas P., Monk B.J., Petrylak D. et al. Immune checkpoint inhibitors as switch or continuation maintenance therapy in solid tumors: rationale and current state. *Target Oncol* 2019;14(5):505–25. DOI: 10.1007/s11523-019-00665-1
 25. Kim J.W., Tomita Y., Trepel J., Apolo A.B. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27(3):191–200. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000177
 26. Grivas P., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab first-line maintenance therapy for advanced urothelial carcinoma: comprehensive clinical subgroup analyses from the JAVELIN Bladder 100 phase 3 trial. *Eur Urol* 2023;84(1):95–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.030
 27. Grivas P. Avelumab first-line maintenance in advanced urothelial carcinoma: conditional survival and long-term safety in patients treated for ≥ 1 or ≥ 2 years in JAVELIN Bladder 100. 2025.
 28. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6c644e5c-8152-47c4-9bc5-b2a8bfd9330c (дата обращения 15.06.2025). State Register of Medicinal Remedies of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6c644e5c-8152-47c4-9bc5-b2a8bfd9330c (access date: 15.06.2025). (In Russ.).
 29. Степанова Е.О., Моисеенко Ф.В., Моисеенко В.М. Конъюгированные моноклональные антитела. Практическая онкология 2023;24(1):7–18. DOI: 10.31917/2401007 Stepanova E.O., Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M. Antibody-drug conjugates. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2023;24(1):7–18. (In Russ.). DOI: 10.31917/2401007
 30. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
 31. Rosenberg J.E., Powles T., Sonpavde G.P. et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Onco* 2023;34(11):1047–54. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.016
 32. Powles T., Valderrama B.P., Gupta S. et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024;390(10):875–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117
 33. FDA grants accelerated approval to enfortumab vedotin-ejfv with pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-enfortumab-vedotin-ejfv-pembrolizumab-locally-advanced-or-metastatic> (date accessed: 15.06.2025).
 34. Tonni E., Oltrecolli M., Pirola M. et al. New advances in metastatic urothelial cancer: a narrative review on recent developments and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2024;25(17):9696. DOI: 10.3390/ijms25179696
 35. Loriot Y., Necchi A., Park S.H. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323
 36. Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкай В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. *Онкоурология* 2021;17(3):102–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109 Tsimafeyeu I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V. et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicentre registry study URRU. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109
 37. Шевчук И.М., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я. Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний. Результаты регистрационных исследований и собственный опыт. *Онкоурология* 2023;19(1):169–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177 Shevchuk I.M., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya. Efficacy of avelumab in the treatment of oncurological malignancies. Results of registration studies and own experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):169–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-169-177

Вклад авторов

В.М. Мерабишвили: разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи;

М.В. Беркут: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

А.К. Носов, С.С. Багненко: научное редактирование.

Authors' contributions

V.M. Merabishvili: development of the study design, creation of the cancer registry database of the Northwestern Federal District of Russia, article writing;

M.V. Berkut: development of the study design, article writing;

A.K. Nosov, S.S. Bagnenko: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

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

С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Собственный опыт Ленинградской областной клинической больницы по лечению распространенного несветлоклеточного рака почки комбинацией левватиниба с пембролизумабом

А.А. Лебединец, А.О. Шкурат, С.М. Алексеев

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 1

Контакты: Андрей Александрович Лебединец andrey.lebedinets@yandex.ru

Введение. Несветлоклеточный почечно-клеточный рак (нПКР) представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, на долю которых приходится около 15–20 % всех случаев опухолей почки. Результаты исследования KEYNOTE-B61 (фаза II) продемонстрировали высокую противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности комбинации левватиниба с пембролизумабом у пациентов с нПКР. Благодаря клинически значимым результатам комбинация левватиниба с пембролизумабом была включена в международные и российские клинические рекомендации, став режимом предпочтения в 1-й линии терапии метастатического нПКР.

Цель исследования – подтвердить эффективность комбинации левватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике на базе Ленинградской областной клинической больницы у пациентов с распространенным нПКР.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики, включивший 10 пациентов с нПКР, получавших комбинированную терапию левватиниба с пембролизумабом.

Результаты. Частота объективных ответов составила 40 %, в том числе 10 % полных ответов. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута (период наблюдения 36–49 мес для большинства пациентов). При последнем наблюдении 100 % пациентов остаются без признаков прогрессирования. Новых сигналов безопасности не зафиксировано.

Заключение. Опыт Ленинградской областной клинической больницы подтвердил эффективность и безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом для лечения нПКР в реальной клинической практике в российской когорте пациентов. Профиль безопасности был предсказуемым и контролируемым, летальных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. Эти результаты подтверждают, что комбинация левватиниба с пембролизумабом должна рассматриваться как стандартная терапия 1-й линии для пациентов с распространенным нПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак почки, несветлоклеточный рак почки, реальная клиническая практика, левватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Лебединец А.А., Шкурат А.О., Алексеев С.М. Собственный опыт Ленинградской областной клинической больницы по лечению распространенного несветлоклеточного рака почки комбинацией левватиниба с пембролизумабом. Онкоурология 2025;21(4):113–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-113-121>

The Leningrad Regional Clinical Hospital's own experience of treating non-clear cell renal cell carcinoma with a combination of lenvatinib and pembrolizumab

A.A. Lebedinets, A.O. Shkurat, S.M. Alekseev

Leningrad Regional Clinical Hospital; Build. 1, 45 Lunacharskogo Prospekt, 194291 Saint-Petersburg, Russia

Contacts: Andrey Aleksandrovich Lebedinets andrey.lebedinets@yandex.ru

Background. Non-clear cell renal cell carcinoma (nRCC) is a heterogeneous group of malignancies, accounting for approximately 15–20 % of all kidney tumors. Results of the KEYNOTE-B61 phase II trial demonstrated high antitumor activity and a favorable safety profile for the combination of lenvatinib and pembrolizumab in patients with nRCC. Due to these clinically significant results, the combination of lenvatinib and pembrolizumab has been included in international and Russian guidelines, becoming the preferred first-line treatment for metastatic nRCC.

Aim. To confirm the efficacy of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in real-world clinical practice at the Leningrad Regional Clinical Hospital in patients with nRCC.

Materials and methods. In this study, we conducted a retrospective analysis of real-world clinical data describing 10 patients with nRCC treated with combination therapy of lenvatinib and pembrolizumab.

Results. The objective response rate was 40 %, including 10 % of complete responses. Median progression-free survival was not achieved (follow-up 36-49 months for most patients). At the last follow-up, all patients remained progression-free. No new safety signals were identified.

Conclusion. The experience of the Leningrad Regional Clinical Hospital with the combination of lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of nRCC has confirmed its efficacy and safety in real-world clinical practice in a Russian patient cohort. The safety profile was predictable and manageable, with no treatment-related lethal outcomes. These findings support that the combination of lenvatinib plus pembrolizumab should be considered a standard first-line therapy for patients with advanced nRCC.

Keywords: renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma, non-clear cell carcinoma, real clinical practice, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Lebedinets A.A., Shkurat A.O., Alekseev S.M. The Leningrad Regional Clinical Hospital's own experience of treating non-clear cell renal cell carcinoma with a combination of lenvatinib and pembrolizumab. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):113–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-113-121>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 14-е место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире, по данным GLOBOCAN на 2022 г. [1]. В России в 2024 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями ПКР занимал 9-е место (3,9 %), при этом частота встречаемости данного вида рака у мужчин выше, чем у женщин, — 7-е (4,7 %) и 12-е (3,2 %) места соответственно. За период 2014–2024 гг. отмечался рост заболеваемости раком почки — 96,7 и 146,9 случая на 100 тыс. населения соответственно, при этом летальность за этот период уменьшилась с 17,6 до 11,8 %, а выявляемость заболевания на I стадии увеличилась с 38,9 до 57,9 %, что обусловлено улучшением диагностики на более ранних стадиях и появлением новых эффективных опций терапии [2, 3].

В структуре ПКР преобладает светлоклеточный вариант, на долю которого приходится до 80 % случаев. Значительно реже встречается несветлоклеточный рак почки (нПКР), который представляет собой гетерогенную группу новообразований с различными клинико-морфологическими и молекулярными характеристиками. К основным гистологическим вариантам нПКР относят папиллярный рак (13–20 %), хромофобный рак (5 %), рак собирательных канальцев (который скорее относится к уротелиальной карциноме, чем к ПКР) (1–2 %), транслокационно-ассоциированный рак (транслокация Xp11) (1–5 %), медуллярный (<0,5 %) и неклассифицируемые варианты (4–5 %) [4, 5]. По сравнению с распространенным светлоклеточным раком почки, у пациентов с нПКР отмечается худший прогноз. Это связано как с биологическими особенностями самих опухолей, так и с нехваткой клиничес-

ких данных, касающихся оценки эффективности системной терапии у данных пациентов. Так, большинство крупных рандомизированных клинических испытаний III фазы включали только пациентов со светлоклеточным ПКР. В результате лечение пациентов с распространенным нПКР длительное время опиралось на экстраполяцию данных лечения светлоклеточного ПКР и результаты немногочисленных исследований II фазы. Однако проспективные сравнительные исследования выявили ограниченную эффективность традиционных таргетных препаратов в лечении нПКР по сравнению со светлоклеточным ПКР.

Так, исследования ESPN и ASPEN показали слабое превосходство сунитиниба по сравнению с эверолимусом: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 6,1–8,3 мес в группе сунитиниба против 4,1–5,6 мес в группе эверолимуса без статистической значимости; частота объективного ответа (ЧОО) — 9,6–18 % против 2,8–9 % соответственно; однако эффективность обоих методов лечения оказалась незначительной для всех подтипов нПКР [6, 7].

Иммунотерапия в монорежиме также показала умеренную эффективность при нПКР. Так, пембролизумаб в исследовании II фазы KEYNOTE-427 у пациентов с распространенным нПКР продемонстрировал ЧОО 26,7 %, 12-месячную ВБП 24,7 % и 12-месячную общую выживаемость (ОВ) 73,2 %. При анализе гистологических подтипов результаты были неоднородны: у пациентов с папиллярным нПКР ЧОО составила 28,8 %, медиана ВБП — 5,5 мес, в то время как для хромофобного варианта эти показатели были значительно ниже: ЧОО — 9,5 %, медиана ВБП — 3,9 мес [8].

Результаты исследований монотерапии тирозинкиназными ингибиторами рецепторов ростовых фак-

торов показали ограниченную эффективность в лечении нПКР. Так, в рандомизированном исследовании II фазы PARMET (147 пациентов с распространенным папиллярным ПКР) сравнивались кабозантиниб, саволитиниб¹ и кризотиниб² с сунитинибом. Кабозантиниб по сравнению с сунитинибом продемонстрировал достоверное увеличение ЧОО (23 % против 4 %) и ВБП (9,0 мес против и 5,6 мес; $p = 0,02$). Однако при медиане наблюдения 17,5 мес финальный анализ результатов не выявил значимых различий в показателях ОВ между группами: в группе кабозантиниба медиана ОВ составила 21,5 мес, в группе сунитиниба – 17,3 мес (отношение рисков 0,83; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–1,36; $p = 0,46$) [9].

Двойная иммунная терапия (ниволумаб с ипилимумабом), изучавшаяся в одорукавном исследовании CheckMate 920 у 52 пациентов с ранее нелеченным распространенным нПКР (35 % из которых составлял папиллярный рак), также имела скромные результаты: показатель ОВ у пациентов с папиллярным ПКР составил 21,5 мес, ВБП – 3,7 мес, ЧОО – 11 %. У пациентов с хромофобным вариантом ответов не зарегистрировано [10]. Более крупное рандомизированное исследование II фазы SUNNIFORECAST сравнивало комбинацию ниволумаба с ипилимумабом с актуальным стандартом лечения (чаще всего это был сунитиниб) у 309 пациентов с ранее нелеченным распространенным нПКР. Исследование достигло первичной конечной точки: 12-месячная ОВ составила 86,9 % при двойной иммунной терапии против 76,8 % при стандартном лечении, медиана ОВ – 42,4 мес против 33,9 мес, ЧОО – 32,8 % против 19,6 %, медиана ВБП – 5,52 мес против 5,65 мес соответственно. Однако медиана ОВ не была статистически значимо увеличена. Эти результаты подтверждают потенциал иммунотерапии при нПКР [11].

Изучение эффективности комбинированных режимов ингибиторов контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа и тирозинкиназных ингибиторов у пациентов с распространенным нПКР началось с исследования II фазы комбинации ниволумаба с кабозантинибом. В когорту 1 вошли 40 пациентов, из них 32 – с папиллярным ПКР, 6 – с неклассифицируемым и 2 – с транслокационным. Когорта 2 включала пациентов с хромофобным ПКР и была преждевременно закрыта из-за низкой эффективности комбинации. ЧОО у пациентов с папиллярным ПКР составила 48 % (95 % ДИ 31,5–63,9). Медиана ВБП достигла 13 мес, медиана ОВ – 28 мес [12].

Одно из последних и самых крупных исследований терапии I-й линии при распространенном нПКР – исследование KEYNOTE-V61, изучавшее эффектив-

ность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом. KEYNOTE-V61 – одорукавное, многоцентровое, открытое исследование II фазы, в которое были включены 158 пациентов с различными вариантами нПКР: с папиллярным – 93 (58,9 %), с хромофобным – 29 (18,4 %), с неклассифицируемым – 20 (12,7 %), с транслокационным – 6 (3,8 %), с другими – 9 (5,7 %), с медулярным – 1 (0,6 %). По группам прогноза IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) распределение было следующим: благоприятный прогноз – у 58 (36,7 %), промежуточный и неблагоприятный – у 100 (63,3 %) пациентов. Медиана возраста составила 60 лет, преобладали мужчины (71 %). Метастатическое поражение ≥ 2 органов имело место у 82 % больных, предшествующая нефрэктомия была у 59 %. Статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака): 0 – у 78 %, 1 – у 22 %. Все включенные в исследование пациенты получали пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно каждые 6 нед в течение 18 циклов (2 года) и ленватиниб в дозе 20 мг перорально 1 раз в день до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отмены препарата. Первичной конечной точкой была ЧОО по RECIST v.1.1 по оценке независимого центрального комитета. В 2025 г. на Kidney Cancer Research Summit был представлен последний анализ данных, который продемонстрировал следующие результаты: ЧОО в общей популяции составила 50,6 %, включая 10 % полных ответов. Частота контроля над заболеванием (полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания) достигла 82,3 %, частота клинической эффективности (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания в течение ≥ 6 мес) – 71,5 %. Если рассматривать частоту ответа в зависимости от гистологического подтипа, то при папиллярном раке она составила 53,8 %, при хромофобном – 31 %, при неклассифицированном – 66,7 %, при транслокационном – 50 %. Медиана длительности ответа составила 23,5 мес. Медиана ВБП в общей популяции достигла 17,9 мес, у пациентов с папиллярным ПКР – 17,7 мес, с хромофобным ПКР – 11,3 мес. Медиана ОВ в общей популяции на момент сбора данных составила 41,5 мес (95 % ДИ 32,8–не достигнуто), в популяции папиллярного ПКР – 37,5 мес (95 % ДИ 27,1–не достигнуто), хромофобного ПКР – не достигнуто (95 % ДИ 21,7–не достигнуто). У 77,2 % пациентов имели место побочные эффекты III–V степеней тяжести, связанные с лечением, наиболее частыми из которых были артериальная гипертензия, протеинурия и снижение массы тела. Редукция дозы ленва-

¹Саволитиниб не зарегистрирован в РФ.

²Кризотиниб не показан для лечения почечно-клеточного рака.

тиниба потребовалась у 34,2 % пациентов. Прекращение лечения обоими препаратами из-за нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечалось у 9,5 % пациентов, отмена только леватиниба — у 20 %, только пембролизумаба — у 21 % [13, 14].

Результаты исследований эффективности терапии нПКР отражены в клинических рекомендациях. В международных клинических рекомендациях и практических рекомендациях RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) режимом предпочтения для 1-й линии терапии всех вариантов нПКР, кроме рака собирательных трубочек, является комбинация леватиниба с пембролизумабом, для папиллярного ПКР возможна монотерапия кабозантинибом. Все остальные рассмотренные нами схемы терапии относятся к альтернативным режимам [15, 16].

Цель исследования — подтвердить эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике на базе Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) у пациентов с распространенным нПКР.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения леватиниба в комбинации с пембролизумабом у пациентов с установленным диагнозом распространенного нПКР в условиях реальной клинической практики на базе ЛОКБ. Анализ данных охватывает период с апреля 2022 г. по декабрь 2025 г.

В анализ включены 10 пациентов (6 (60 %) мужчин, 4 (40 %) женщины) с гистологически подтвержденным диагнозом нПКР, которые получали в 1-й линии комбинированную терапию леватинибом в дозе 20 мг/сут и пембролизумабом в виде внутривенной 30-минутной инфузии в дозе 200 мг каждые 3 нед. Согласно инструкциям по применению препаратов, при возникновении нежелательных явлений III степени и выше по классификации СТАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) доза леватиниба редуцировалась, для пембролизумаба предполагалась временная или полная отмена. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения. Пациенты получали инфузионную терапию в условиях дневного стационара, таблетированную — амбулаторно, наблюдение за пациентами включало регулярные осмотры и контрольные исследования в соответствии с принятыми стандартами.

Медиана возраста пациентов составила 66 лет, статус по шкале ECOG — 0–1. Предшествующее хирургическое лечение было проведено 5 (50 %) пациентам. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Первичными критериями эффективности были ЧОО и ВВП. Отдаленные результаты лечения, такие как ОВ, не оценивались. Для оценки противоопухоле-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 10)

Table 1. Characteristics of the patients (n = 10)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	66 (57–74)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	6 (60)
женский female	4 (40)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
I–II	3 (30)
III	2 (20)
IV	5 (50)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):	
0	6 (60)
1	4 (40)
Прогноз по IMDC, n (%): IMDC prognosis, n (%):	
благоприятный favorable	2 (20)
промежуточный и неблагоприятный intermediate and unfavorable	8 (80)
Гистологический вариант рака, n (%): Histological type of the tumor, n (%):	
папиллярный papillary	9 (90)
хромофобный chromophobe	1 (10)
с саркоматоидным компонентом with sarcomatous component	0
Локализация метастазов, n (%): Location of metastases, n (%):	
лимфатические узлы lymph nodes	6 (60)
кости bones	4 (40)
легкие lungs	3 (30)
печень liver	2 (20)
брюшная полость abdominal cavity	1 (10)
другая other	4 (40)
Число сайтов метастазирования, n (%): Number of metastatic sites, n (%):	
1	5 (50)
2 и более 2 and more	5 (50)
Предшествующая нефрэктомия, n (%): Previous nephrectomy, n (%)	5 (50)

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

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

вого ответа применяли различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, такие как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Ответ опухоли на лечение определяли по критериям iRECIST v.1.1. Безопасность терапии оценивали путем регистрации нежелательных явлений и их градации по СТСАЕ 5.0.

Результаты

Эффективность. В когорте ЛОКБ значительно преобладал папиллярный ПКР, что, вероятно, отражает как эпидемиологию региона, так и более высокую ча-

Таблица 2. Частота объективного ответа в когорте реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы ($n = 10$)

Table 2. Objective response rate in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital ($n = 10$)

Ответ Response	Частота, n (%) Rate, n (%)
Объективный (полный + частичный) Objective (complete + partial)	4 (40)
Полный Complete	1 (10)
Частичный Partial	3 (30)
Стабилизация заболевания Stable disease	6 (60)
Прогрессирование заболевания Disease progression	0



Рис. 1. Частота объективного ответа у пациентов в Ленинградской областной клинической больнице ($n = 10$)
Fig. 1. Objective response rate in the patients of the Leningrad Regional Clinical Hospital ($n = 10$)

стоту этого гистологического варианта ПКР в российской популяции.

В когорте ЛОКБ ЧОО составила 40 %, из них полных ответов 10 %. Достигнут 100 % контроль над заболеванием (все 10 пациентов не имели прогрессирования на момент анализа данных) (рис. 1, табл. 2). Анализ эффективности в зависимости от гистологического подтипа продемонстрировал у пациентов с папиллярным раком ЧОО 44 % (4 из 9), полный ответ 11 % ($n = 1$), частичный ответ 33 % ($n = 3$), стабилизацию заболевания 56 % ($n = 5$), контроль над заболеванием (полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания) 100 %. Лучший ответ у пациента с хромофобным подтипом нПКР – стабилизация.

Медиана ВВП не достигнута (период наблюдения 36–49 мес для большинства пациентов). При последнем визите все пациенты остаются без признаков прогрессирования. С учетом отсутствия прогрессантов на момент среза данных демонстрация графика выживаемости представляется не целесообразной.

Безопасность. Ленватиниб имел управляемый профиль безопасности. Медианная доза, которая была получена пациентами, составила 20 мг. У всех пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с лечением. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести наблюдались у 50 % пациентов. Наиболее клинически значимыми нежелательными явлениями были гипертензия III степени, диарея III степени, протеинурия III степени. Наиболее частые нежелательные явления указаны в табл. 3.

Приостановка лечения потребовалась у 5 (50 %) пациентов, редукция дозы (до 14 мг) – у 2 (20 %).

Клинический случай

Пациент К., 1960 года рождения, в марте 2024 г. в ЛОКБ была выполнена лапароскопическая радикальная нефрэктомия по поводу папиллярной карциномы левой почки, pT2N0M0. В августе 2024 г. при контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием было обнаружено увеличение размеров лимфатических узлов в поддиафрагмальном пространстве и по левому боковому каналу, вероятно метастатического генеза (рис. 2). В сентябре 2024 г. проведена диагностическая лапароскопия и взят биоптат депозитарного очага. По данным гистологического анализа верифицирован метастаз папиллярной почечно-клеточной карциномы (G₂). Пациент был стратифицирован в группу промежуточного прогноза по IMDC (2 фактора риска: уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (анемия I степени), время от установки диагноза до начала лекарственной терапии меньше года).

По решению врачебной комиссии ЛОКБ от 14.10.2024, с учетом результатов исследования KEYNOTE-V61 пациенту было назначено проведение системного противо-

Таблица 3. Частота нежелательных явлений в когорте реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы (n = 10)

Table 3. Adverse events rate in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital (n = 10)

Нежелательное явление Adverse event	Частота нежелательных явлений любой степени тяжести, n (%) Rate of any grade adverse events, n (%)	Частота нежелательных явлений III степени тяжести, n (%) Rate of grade III adverse events, n (%)
Диарея Diarrhea	8 (80)	1 (10)
Гипотиреоз Hypothyroidism	5 (50)	0
Гипертензия Hypertension	4 (40)	2 (20)
Утомляемость Fatigue	5 (50)	0
Тошнота Nausea	4 (40)	0
Анорексия Anorexia	3 (30)	0
Дисфония Dysphonia	3 (30)	0
Протеинурия Proteinuria	4 (40)	1 (10)



Рис. 2. Компьютерная томограмма, аксиальный срез, венозная фаза: визуализируется мягкотканное образование в поддиафрагмальном пространстве слева, вероятно метастатического генеза

Fig. 2. Computed tomography, axial section, venous phase: a soft-tissue lesion in the subdiaphragmatic space, possibly of metastatic origin

опухолевого лечения 1-й линии по схеме пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед и ленватиниб 20 мг ежедневно. Во время терапии отмечалось нежелательное явление в виде ксеростомии I степени, не требующей существенного изменения диеты.

При контрольном обследовании, через 3 мес терапии, был получен полный ответ — регресс всех метастатических очагов (рис. 3). При контрольном обследовании 17.11.2025 признаков наличия местного рецидива или отдаленных метастазов не выявлено. По состоянию на декабрь 2025 г. пациент продолжает назначенную терапию.



Рис. 3. Компьютерная томограмма, аксиальный срез, венозная фаза: отмечается полный регресс ранее визуализируемых очагов

Fig. 3. Computed tomography, axial section, venous phase: complete regression of the previously visualized lesions

ленных метастазов не выявлено. По состоянию на декабрь 2025 г. пациент продолжает назначенную терапию.

Обсуждение

Доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности комбинации иммунотаргетной терапии у пациентов с нПКР, постепенно растет. Проведенное нами исследование подтверждает эффективность комбинированной терапии ленватиниба с пем-

Таблица 4. Сравнение гистологических вариантов в когортах реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) и исследования KEYNOTE-B61

Table 4. Comparison of histological types in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital (LRCH) and the KEYNOTE-B61 trial

Гистологический тип Histological type	KEYNOTE-B61 (n = 158), n (%)	ЛОКБ (n = 10), n (%) LRCH (n = 10), n (%)
Папиллярный Papillary	93 (58,9)	9 (90)
Хромобный Chromophobe	29 (18,4)	1 (9)
Неклассифицируемый Unclassified	20 (12,7)	0
Транслокационный Translocation	6 (3,8)	0
Другие Other	9 (5,7)	0

Таблица 5. Сравнение групп прогноза в когортах реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) и исследовании KEYNOTE-B61

Table 5. Comparison of prognosis groups in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital (LRCH) and the KEYNOTE-B61 trial

Прогноз Prognosis	KEYNOTE-B61, %	ЛОКБ, % LRCH, %
Благоприятный Favorable	36,7	20
Промежуточный и неблагоприятный Intermediate and unfavorable	63,3	80

бролизумабом у пациентов с нПКР в реальной клинической практике, продемонстрирована высокая ЧОО 40 % с 10 % полных ответов. Достигнут 100 % контроль над заболеванием (все 10 пациентов не имели прогрессирования на момент анализа). Данный показатель выше, чем в исследовании KEYNOTE-B61.

Исходные характеристики пациентов реальной клинической практики: преобладание мужчин, медиана возраста более 65 лет, сайты метастазирования соответствуют таковым в когорте пациентов в исследовании KEYNOTE-B61. Наиболее частыми сайтами метастазирования были лимфатические узлы (60 %) и легкие (30 %), что соответствует общему паттерну метастазирования при ПКР, интересным является факт большого числа пациентов (40 %) с метастазами в мягких тканях. Однако когорты ЛОКБ включала большее число пациентов с ограниченным функциональным статусом (ECOG1 40 % против 22 % в исследовании KEYNOTE-B61); гистологический состав в реальной клинической практике отличается от данных, представленных в международном исследовании KEYNOTE-B61

(табл. 4). В реальной клинической практике значительно преобладал папиллярный рак (90,9 % против 58,9 %), хромобный рак имел место в когорте пациентов ЛОКБ в 2 раза реже, чем в международном многоцентровом исследовании KEYNOTE-B61, другие же гистологические типы в реальной клинической практике ЛОКБ не встречались. Это, вероятно, отражает как эпидемиологию региона, так и более высокую частоту папиллярного варианта в российской популяции. Этот факт имеет значение для интерпретации результатов, так как папиллярный ПКР в исследовании KEYNOTE-B61 показал высокую ЧОО.

В ЛОКБ преобладают пациенты со степенью злокачественности G₃, что указывает на высокий уровень биологической агрессивности опухоли, также отсутствуют пациенты с G₄. При этом в исходных характеристиках пациентов когорты ЛОКБ преобладали пациенты с одним сайтом метастазирования (50 % пациентов) по сравнению с KEYNOTE-B61 (18 % пациентов). Это может быть благоприятным фактором и способствовать более высокому уровню ответов.

В целом пациенты ЛОКБ имели менее благоприятные исходные прогностические факторы с преобладанием неблагоприятного и промежуточного прогноза (табл. 5).

В когорте ЛОКБ медиана ВВП не достигнута (период наблюдения 36–49 мес для большинства пациентов). При последнем наблюдении все пациенты были без признаков прогрессирования, что превышает показатели KEYNOTE-B61 (медиана ВВП 17,9 мес). Медиана ОВ не достигнута. Предварительные данные могут говорить о сопоставимых или лучших показателях выживаемости по сравнению с исследованием KEYNOTE-B61 (36-месячная ОВ 54 %).

В нашем исследовании есть ряд ограничений, которые могли повлиять на результаты, такие как ма-

ленькая группа пациентов, одноцентровой характер, недостаточная медиана наблюдения.

Новых сигналов по безопасности комбинации леватиниба с пембролизумабом не зарегистрировано.

Заключение

Опыт ЛОКБ по лечению нПКР комбинацией леватиниба с пембролизумабом подтвердил ее эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики на российской когорте пациентов. Профиль безопасности был предсказуем и управляем; летальных исходов, связанных с лечением, не зарегистрировано. Таким образом, наш опыт обосновывает целесообразность применения комбинации леватиниба с пембролизумабом в качестве стандарта 1-й линии терапии у пациентов с распространенным нПКР.

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

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). 2024. Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&key=total&types=0_1&sort_by=value1 (accessed 09/02/2026).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. State of oncological care in Russia in 2024. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 278 с. Malignant tumors in Russia in 2024 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 278 p. (In Russ.).
4. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
5. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
6. Tannir N.M., Jonasch E., Albiges L. et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69(5):866–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.049
7. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X
8. McDermott D.F., Lee J.L., Zibro M. et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(9):1029–39. DOI: 10.1200/JCO.20.02365
9. Barata P., Tangen C., Plets M. et al. Final overall survival analysis of S1500: a randomized, phase II study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42:3911–6. DOI: 10.1200/JCO.24.00767
10. Tykodi S.S., Gordan L.N., Alter R.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003844. DOI: 10.1136/jitc-2021-003844
11. Bergmann L., Albiges L., Ahrens M. et al.; Interdisciplinary Renal Cell Carcinoma Working Group of the DKG (IAGN). Prospective randomized phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer – results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol* 2025;36(7):796–806. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.03.016
12. Fitzgerald K.N., Lee C.H., Voss M.H. et al. Cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: updated results from a phase 2 trial. *Eur Urol* 2024;86(2):90–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.04.025
13. Albiges L., Gurney H., Atduev V. et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(8):881–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00276-0
14. Pembrolizumab plus lenvatinib for previously untreated advanced non-clear cell renal cell carcinoma: 3-year follow-up of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. Presented at the 2025 Kidney Cancer Research Summit; July 17–18, 2025; Boston, MA. Abstract.
15. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 1.2026). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed 24/02/2026).
16. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Почечноклеточный рак. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):214–28. Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Renal cell carcinoma. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2025;15(3s2):214–28. (In Russ.).

Вклад авторов

Авторы заявляют о соответствии статьи международным критериям ICMJE.

А.А. Лебединец, А.О. Шкурат, С.М. Алексеев: сбор данных, анализ и участие в написании текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

A.A. Lebedinets, A.O. Shkurat, S.M. Alekseev: data collection, analyzing and participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

А.О. Шкурат / A.O. Shkurat: <https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

Funding. The publication was prepared with financial support from Eisai. During manuscript preparation, the authors retained independence of opinion. The authors bear full responsibility for the content and editing of the publication.

Статья поступила: 11.02.2026. **Принята к публикации:** 26.02.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.

Article submitted: 11.02.2026. **Accepted for publication:** 26.02.2026. **Published online:** 27.02.2026.

Малоинвазивная забрюшинная лимфаденэктомия при семиноной герминогенной опухоли яичка стадии IIА/В

Э.М. Мамижев¹, Р.В. Орлова¹, Д.И. Румянцева², С.А. Антонова³, П.М. Горлин³, Н.Ф. Кротов³, А.К. Носов³

¹СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 5б;

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 191038 Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, 154;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев mamijev@mail.ru

Введение. До 50–60 % герминогенных опухолей яичка по данным первичной орхифуникулэктомии представлены семиномами. Для семиномы IIА и IIВ стадий лучевая терапия (ЛТ) и полихимиотерапия (ПХТ) являются общепринятыми стандартами лечения с отличными показателями 5-летней выживаемости до 99 %. Несмотря на высокий уровень эффективности лечения ПХТ и ЛТ сопровождаются значительными токсичными эффектами, которые могут существенно снижать качество жизни пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) как первого этапа лечения после орхифуникулэктомии в качестве альтернативы ПХТ и ЛТ.

Материалы и методы. Были отобраны 24 пациента с семиноной герминогенной опухолью яичка стадии IIА/В без ЛТ. Пациенты были разделены на группы: в 1-й группе после орхифуникулэктомии выполнена робот-ассистированная ЗЛАЭ без проведения ПХТ ($n = 14$), во 2-й группе после орхифуникулэктомии выполнялась ПХТ по схеме ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) с последующей лапароскопической ЗЛАЭ ($n = 10$). В обеих группах анализировали осложнения по классификации Clavien–Dindo, время оперативного вмешательства, объем кровопотери, число койко-дней, безрецидивную выживаемость, наличие эякуляции после ЗЛАЭ, гистологическое заключение, токсичность при ПХТ.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 38 лет. Распределение больных по стадиям заболевания: 18 (75,0 %) пациентов со стадией IIА, 6 (25,0 %) – со стадией IIВ. Интраоперационных сосудистых осложнений, перехода на лапаротомию не было. Среднее время операции составило $267 \pm 19,4$ мин. Средний объем кровопотери – 174 ± 25 мл. Средняя продолжительность госпитализации – 8 сут. Значимых ранних послеоперационных осложнений ($\geq IV$ степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) не зафиксировано. В позднем послеоперационном периоде в 2 случаях лимфорейя потребовала оперативного лечения в объеме чрескожной транслюмбальной пункции с эмболизацией лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии. Среднее количество удаленных лимфатических узлов – 27,1. Жизнеспособная опухоль верифицирована у 2 (8,3 %) пациентов 1-й группы. Функциональные результаты: ретроградная эякуляция в 11 (45,8 %) случаях (в 1-й группе – в 3 (21,4 %), во 2-й группе – в 8 (80,0 %); $p = 0,01$). Безрецидивная выживаемость в 1-й группе (наблюдение 2 года) составила $13,1 \pm 1,9$ (9,3–16,9) мес, во 2-й группе (наблюдение с 2013 по 2025 г.) – $57 \pm 5,7$ (11,0–116,8) мес. Ни у одного пациента признаков рецидива заболевания по клинико-инструментальным и лабораторным данным не отмечено.

Заключение. Профилактическая ЗЛАЭ не только снижает риск рецидива и прогрессии герминогенных опухолей яичка, но и позволяет избежать рисков отсроченной токсичности, связанной с ПХТ и ЛТ. У пациентов со стадиями семиномы IIА/В при низком объеме резидуальных забрюшинных масс профилактическая ЗЛАЭ обеспечивает хороший прогноз с минимальными рисками возобновления лечения в дальнейшем.

Ключевые слова: герминогенная опухоль яичка, забрюшинная лимфаденэктомия, семинома, роботическая хирургия, лапароскопия

Для цитирования: Мамижев Э.М., Орлова Р.В., Румянцева Д.И. и др. Малоинвазивная забрюшинная лимфаденэктомия при семиноной герминогенной опухоли яичка стадии IIА/В. Онкоурология 2025;21(4):122–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-122-133>

Minimally invasive retroperitoneal lymph node dissection for stage IIA/B testicular seminomatous germ cell tumors

E.M. Mamizhev¹, R.V. Orlova¹, D.I. Rumyantseva², S.A. Antonova³, P.M. Gorlin³, N.F. Krotov³, A.K. Nosov³

¹Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

²Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, Saint Petersburg State University; 154 Naberezhnaya reki Fontanki, Saint Petersburg 191038, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Eldar Mukhamedovich Mamizhev mamijev@mail.ru

Background. According to primary orchiectomy data, up to 50–60 % of testicular germ tumors are seminomas. For stage IIA and IIB seminomas, radiotherapy (RT) and polychemotherapy (PCT) are generally accepted treatment standards with excellent 5-year survival up to 99 %. Despite high treatment efficacy, PCT and RT are accompanied by significant toxic effects which can severely decrease patients' quality of life.

Aim. To evaluate efficacy and safety of retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) as a first stage of treatment after orchiectomy as an alternative to PCT and RT.

Materials and methods. In total, 24 patients with stage IIA/B testicular seminomatous germ cell tumors without RT were selected. The patients were divided into groups: in the 1st group, robot-assisted RPLND without PCT after orchiectomy was performed ($n = 14$); in the 2nd group, PCT per the BEP scheme (bleomycin + etoposide + cisplatin) with subsequent laparoscopic RPLND after orchiectomy was performed ($n = 10$). In both groups, complications per the Clavien–Dindo classification, operative time, blood loss volume, hospital days, recurrence-free survival, presence of ejaculation after RPLND, histological conclusion, PCT toxicity were assessed.

Results. Mean patient age was 38 years. Patient distribution per disease stage: 18 (75.0 %) patients with stage IIA, 6 (25.0 %) patients with stage IIB. There were no intraoperative vascular complications, no transition to laparotomy. Mean operative time was 267 ± 19.4 min. Mean blood loss volume was 174 ± 25 mL. Mean hospital days were 8 days. No significant postoperative complications (severity grade $\geq IV$ per the Clavien–Dindo classification) were reported. In the late postoperative period, 2 patients required surgical treatment for lymphorrhea in the form of transcatheter translumbar puncture with embolization of the lymph ducts under the control of flat detector computed tomography. Mean number of resected lymph nodes was 27.1. Viable tumor was verified in 2 (8.3 %) patients of the 1st group. Functional results: retrograde ejaculation in 11 (45.8 %) cases (in group 1: 3 (21.4), in group 2: 8 (80.0); $p = 0.01$). Recurrence-free survival in the 1st group (2-year observation) was 13.1 ± 1.9 (9.3–16.9) months, in the 2nd group (observation from 2013 to 2025), 57 ± 5.7 (11.0–116.8) months. None of the patients had signs of recurrence per clinical, instrumental or laboratory data.

Conclusion. Prophylactic RPLND decreases the risk of recurrence and progression of germ line testicular tumors and allows to avoid risks of delayed toxicity associated with PCT and RT. In patients with stage IIA/B seminomas and low volume of residual retroperitoneal masses, RPLND provides good prognosis with minimal risks of treatment continuation in the future.

Keywords: germ line testicular tumor, retroperitoneal lymph node dissection, seminoma, robot-assisted surgery, laparoscopy

For citation: Mamizhev E.M., Orlova R.V., Rumyantseva D.I. et al. Minimally invasive retroperitoneal lymph node dissection for stage IIA/B testicular seminomatous germ cell tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):122–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-122-133>

Введение

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) составляют около 1 % от всех злокачественных новообразований у мужчин и наиболее характерны для социально активной группы от 15 до 44 лет [1]. До 50–60 % ГОЯ по данным первичной орхифунгулэктомии представлены семиномами [2]. У около 80–85 % мужчин, получающих лечение по поводу семиномы ранней стадии, не возникают рецидивы герминогенной опухоли после выполнения только орхифунгулэктомии, такие пациенты подвергаются активному наблюдению после операции [3]. В свою очередь для пациентов с ранней

диссеминированной семиномой (стадии IIA и IIB) лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) по схеме ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) являются общепринятыми стандартами лечения с отличными показателями 5-летней выживаемости до 99 % [4, 5]. Но несмотря на высокий уровень успеха лечения, ХТ и радиотерапия сопровождаются значительными токсичными эффектами, которые могут существенно снижать качество жизни пациентов [6]. Пациенты данной группы чаще подвергаются риску сердечно-сосудистых заболеваний (в 1,5–6 раз) и развития вто-

ричных злокачественных новообразований (в 2 раза выше для солидных опухолей и в 5 раз выше для лейкемии) [7–9].

В крупных проспективных клинических исследованиях SEMS, COTRIMS и PRIMETEST профилактическая забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) была выдвинута в качестве альтернативы системной ХТ и радиотерапии при лечении семинозной ГОЯ стадий ПА/В [10–12]. Мы представляем промежуточный анализ проспективного исследования пациентов с семинозой стадий ПА/В.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ЗЛАЭ как первого этапа лечения.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования на базе онкоурологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) за период с 2013 по 2024 г. были отобраны 24 пациента, соответствующие **критериям включения:**

- гистологически верифицированная семинозная опухоль яичка;
- стадия ПА/В (по классификации TNM Staging Classification for Testis Cancer 8th ed., 2017) [13].

Критерии невключения:

- ЛТ забрюшинного пространства;
- положительные онкомаркеры до начала лечения.

Проведен анализ данных 24 пациентов, которые были разделены на группы с проспективной (1-я группа) и ретроспективной (2-я группа) оценкой: в 1-й группе после орхифуникулэктомии выполнена робот-ассистированная ЗЛАЭ без проведения системной полихимиотерапии ($n = 14$), во 2-й группе после орхифуникулэктомии выполнялась системная ХТ по схеме ВЕР с последующей лапароскопической ЗЛАЭ ($n = 10$) (рис. 1).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было

одобрено местным комитетом по этике. В обеих группах анализировали осложнения по классификации Clavien–Dindo, время оперативного вмешательства, объем кровопотери, число койко-дней, безрецидивную выживаемость.

Также у пациентов оценивали послеоперационные результаты: наличие эякуляции, гистологическое заключение, токсичность при ХТ.

Обработку данных проводили с помощью Excel 2013, R studio 1.3.2., Stat plus v5. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках использовали линейные методы статистики – тест Манна–Уитни, тест Фишера, дисперсионный анализ.

Программное обеспечение для составления баз данных, статистической обработки – Microsoft Excel. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica (версия 10; StatSoft Inc., США). Статистически значимым для множественного сравнения считали значение $p < 0,05$.

Предоперационная подготовка

Подготовка пациента к ЗЛАЭ играет ключевую роль в успешном проведении операции. На этом этапе проводится тщательное обследование, которое включает лабораторные анализы и визуализационные исследования, такие как компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, которые необходимы для оценки размеров и локализации лимфатических узлов. Кроме того, осуществляется предоперационная консультация, в ходе которой пациенту разъясняются детали процедуры, возможные риски и ожидаемые результаты. Этот процесс является важным для минимизации риска осложнений и оптимизации исходов лечения.

По мере накопления опыта нами отмечено, что пациенты, страдающие ГОЯ, чаще имеют сосудистые аномалии (дополнительная артерия/вена; аномальное расположение артерии/вены) по сравнению с пациентами с другими заболеваниями. Данное наблюдение имеет

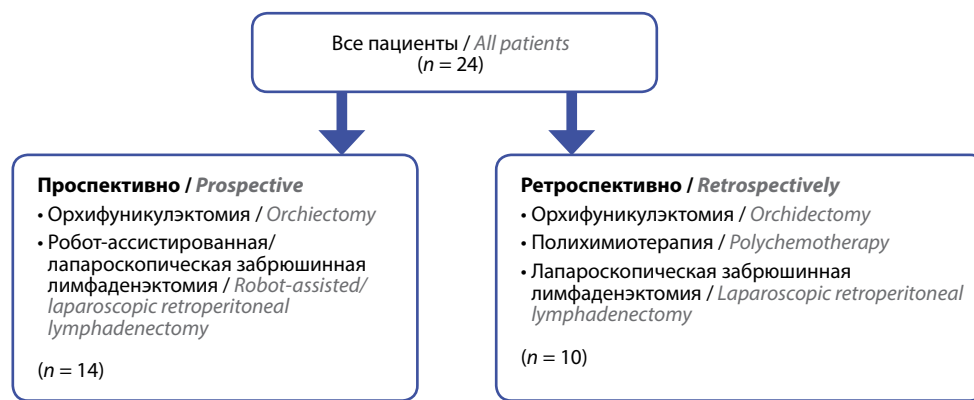


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании
Fig. 1. Distribution of the patients in the study

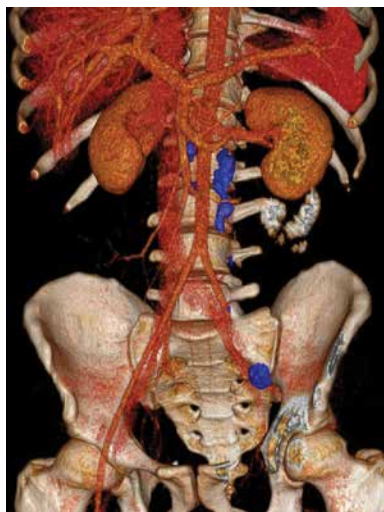


Рис. 2. 3D-моделирование
 Fig. 2. 3D modeling

значение при выполнении ЗЛАЭ и сопряжено с определенными интраоперационными рисками [14].

В нашем исследовании на дооперационном этапе проводилось 3D-моделирование полученных срезов компьютерной томографии для визуализации опухолевых конгломератов и топографии сосудов (рис. 2). Таким образом удается запланировать ход оперативного вмешательства до осуществления непосредственного доступа в брюшинное пространство и снизить риск потенциальных периоперационных осложнений, связанных с травматизацией внутренних структур и сосудов. Также мы составляем карту зон лимфодиссекции (рис. 3), при этом анатомическими границами высту-

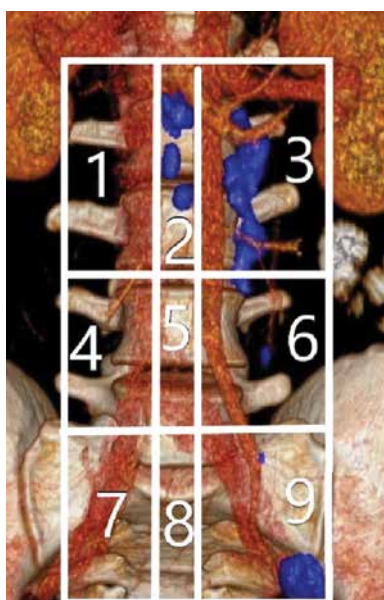


Рис. 3. Зоны лимфодиссекции
 Fig. 3. Lymph node dissection zones

пают аорта, нижняя полая вена, подвздошные сосуды, зоны их бифуркации, почечные, брыжеечные сосуды. За счет распределения лимфатических узлов на когорты в ходе дальнейшего гистологического исследования операционного материала проводится адекватная оценка полноты выполненной лимфодиссекции.

Объем лимфаденэктомии

Пациентам 1-й группы выполнялись стандартные шаблоны для правосторонней и левосторонней забрюшинной лимфодиссекции (рис. 4, а, б). Анатомическими границами выступают: латеральные – мочеточники, верхняя – почечные сосуды, нижняя – зоны бифуркации общих подвздошных сосудов.

Расширенная двусторонняя лимфаденэктомия выполнялась пациентам 2-й группы после проведенной индукционной полихимиотерапии аналогично общему объему стандартных шаблонов (рис. 4, в), включая межаortoкавальную, прекавальную, паракавальную и ретрокавальную диссекцию, а также преаортальную, парааортальную и ретроаортальную диссекцию лимфатической ткани.

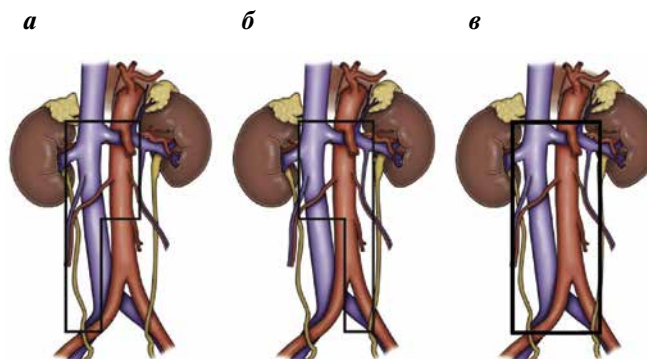


Рис. 4. Границы стандартной лимфодиссекции: а – справа; б – слева; в – расширенная [11]
 Fig. 4. Limits of standard lymph node dissection: а – on the right; б – on the left; в – extended [11]

Результаты

Средний возраст пациентов составил 38 (27–46) лет. В общей группе пациентов со стадией IIА было 18 (75,0 %), со стадией IIВ – 6 (25,0 %). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При планировании оперативного лечения в ходе компьютерной томографии была проведена оценка диаметра, а также протяженности забрюшинных лимфатических узлов. Во всех случаях максимальный размер резидуальных масс не превышал 4 см. Большая часть узлов была менее 2 см в диаметре (см. табл. 1).

Все пациенты ($n = 24$) были прооперированы с использованием малоинвазивных технологий: 1-я группа (14 (58,3 %)) – робот-ассистированной техникой, 2-я группа (10 (41,7 %)) – лапароскопическим досту-

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 24$)

Table 1. Characteristics of the patients ($n = 24$)

Характеристика Characteristic	1-я группа ($n = 14$) 1 st group ($n = 14$)	2-я группа ($n = 10$) 2 nd group ($n = 10$)
Возраст, лет Age, years	36 ± 6,5	43 ± 6,4
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
ПА	13 (92,9)	5 (50,0)
ПВ	1 (7,1)	5 (50,0)
Лимфоваскулярная инвазия, n (%): Lymphovascular invasion, n (%):		
да yes	6 (42,9)	6 (60)
нет no	8 (57,1)	4 (40)
Диаметр забрюшинных лимфатических узлов до забрюшинной лимфаденэктомии, n (%): Diameter of retroperitoneal lymph nodes prior to retroperitoneal lymph node dissection, n (%):		
<1 см	3 (21,4)	5 (50,0)
<1 cm		
<2 см	8 (57,1)	2 (20,0)
<2 cm		
<3 см	2 (14,1)	2 (20,0)
<3 cm		
<4 см	1 (7,1)	1 (10,0)
<4 cm		

пом, дренирование брюшной полости не применялось. Ни в одном случае не зафиксировано интраоперационных сосудистых осложнений и не был выполнен переход на лапаротомию, что связано, по нашему мнению, с тщательной предоперационной оценкой сосудистой анатомии (табл. 2).

Среднее время операции в общей группе составило $267 \pm 19,4$ мин, средний объем кровопотери – 174 ± 25 (100–550) мл. Средняя продолжительность госпитализации – 8 сут.

Значимых ранних послеоперационных осложнений (\geq IV степени тяжести по классификации Clavien–Dindo)

не зафиксировано. У всех пациентов была отмечена послеоперационная лимфорейя, купируемая консервативной терапией (белковое питание, яичный белок, ограничение водной нагрузки, физическая активность). В позднем послеоперационном периоде в 2 случаях лимфорейя потребовала оперативного лечения в объеме чрескожной транслумбальной пункции с эмболизацией лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (рис. 5) [15]. В обоих случаях дренаж после операции был удален на 3-и сутки. На протяжении года динамического наблюдения повторного развития лимфорейи, лимфокист не зафиксировано.

Таблица 2. Вариабельность сосудистой анатомии при забрюшинной лимфаденэктомии, n (%)

Table 2. Variability of vascular anatomy during retroperitoneal lymph node dissection, n (%)

Показатель Parameter	1-я группа ($n = 14$) 1 st group ($n = 14$)	2-я группа ($n = 10$) 2 nd group ($n = 10$)	Всего ($n = 24$) Total ($n = 24$)
Сосудистые аномалии Vascular anomalies	12 (85,7)	5 (50,0)	17 (70,8)
Дополнительные артерии Additional arteries	9 (64,3)	4 (40,0)	13 (54,2)
Дополнительные вены Additional veins	7 (50,0)	1 (10,0)	8 (33,3)

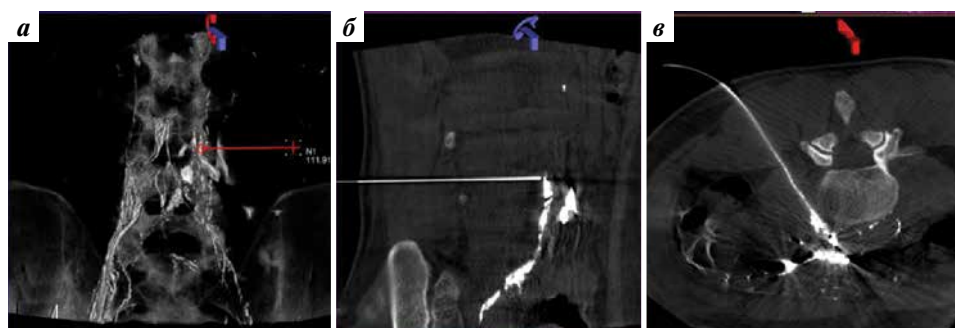


Рис. 5. 3D-реконструкция лимфатических протоков с построением траектории таргетирования участка экстравазации, прилежащего к левому поясничному лимфатическому стволу. Изображение и траектория передаются в стереотаксическое пространство ангиографической установки и отражаются на мониторах в рентгеноперационной в режиме дополненной рентгено-скопии (а). Этап пункции поврежденного левого поясничного лимфатического протока в месте утечки лимфы под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (б). Распределение клеевого композита Onyx18 (EV3, США) после его введения в зону утечки под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (в)

Fig. 5. 3D reconstruction of lymph ducts with calculation of the trajectory for targeting an extravasation neighboring the left lumbar lymph trunk. The image and trajectory are sent into the stereotactic space of the angiography system and are shown on the screens in the X-ray operating room as augmented radioscopia (a). Stage of puncture of the injured left lumbar lymphatic trunk at the point of lymph leak under the control of flat detector computed tomography (b). Distribution of embolic agent Onyx18 (EV3, USA) after its injection in the leak zone under the control of flat detector computed tomography (c)

При микроскопической оценке операционного материала среднее количество морфологически выявленных лимфатических узлов составило 27,1, наибольшее число лимфатических узлов — 31. Жизнеспособная опухоль была верифицирована у 2 (8,3 %) пациентов 1-й группы (табл. 3). Размеры лимфатических узлов при жизнеспособной семиноидной опухоли при ком-

пьютерной томографии органов брюшной полости составили 21 × 18 × 25 и 21 × 16 × 27 мм (рис. 6, 7).

В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением в объеме, регламентированном клиническими рекомендациями по лечению пациентов с ГОЯ [16]. Все пациенты 1-й группы (робот-ассистированная ЗЛАЭ) получали лечение

Таблица 3. Результаты хирургического лечения семиноидных герминогенных опухолей яичка стадии IIA/B после забрюшинной лимфаденэктомии

Table 3. Results of surgical treatment of stage IIA/B testicular seminomatous germ cell tumors after retroperitoneal lymph node dissection

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 14) 1 st group (n = 14)	2-я группа (n = 10) 2 nd group (n = 10)	p
Доступ, n (%): Approach, n (%):			
лапароскопия laparoscopy	1 (7,1)	9 (90,0)	
робот-ассистированная забрюшинная лимфаденэктомия robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection	13 (92,9)	1 (10,0)	
Время операции, мин Operative time, min	202 ± 49,6	361 ± 58,6	0,02
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), mL	100 ± 58,6 (50–300)	263 ± 41,6 (175–364)	
Срок госпитализации, сут Hospital days, days	7,1 ± 1,0	10 ± 2,2	
Осложнения по классификации Clavien–Dindo, n (%): Complications per the Clavien–Dindo classification, n (%):			
II	5 (35,7)	6 (60,0)	0,01
IIIa	1 (7,1)	4 (40,0)	
IIIb	2 (14,3)	0	
IV	0	0	

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 14) 1 st group (n = 14)	2-я группа (n = 10) 2 nd group (n = 10)	p
Эякуляция, n (%): Ejaculation, n (%): антеградная antegrade ретроградная retrograde	11 (78,6) 3 (21,4)	2 (20,0) 8 (80,0)	0,01
Среднее количество удаленных лимфатических узлов (диапазон) Mean number of resected lymph nodes (range)	24,9 ± 5,6 (20–28,8)	28,7 ± 4,6 (26–32)	0,08
Гистологическое заключение, n (%): Hsitological conclusion, n (%): pN0 pN1	12 (85,7) 2 (14,3)	10 (100) 0	
Характеристика лимфатических узлов, n (%): Characteristics of the lymph nodes, n (%): жизнеспособная опухоль viable tumor ткань лимфатических узлов lymph node tissue некроз necrosis тератома teratoma	2 (14,3) 12 (85,7) 0 0	0 4 (40,0) 6 (60,0) 0	
Системная токсичность химиотерапии, n (%): Systemic toxicity of chemotherapy, n (%): без осложнений without complication тошнота nausea рвота vomiting лейкопения leukopenia нейтропения neutropenia все перечисленные осложнения all of the above	14 (100) 0 0 0 0 0	0 1 (10) 2 (20) 0 0 7 (70)	0,01



Рис. 6. 3D-моделирование забрюшинного пространства у пациента С. 37 лет
 Fig. 6. 3D modeling of the retroperitoneal space of patient S. aged 37 years



Рис. 7. 3D-моделирование забрюшинного пространства у пациента Б. 26 лет
 Fig. 7. 3D modeling of the retroperitoneal space of patient B. aged 26 years

в 2023 и 2024 гг. с максимальным периодом наблюдения 2 года, что ограничивает результаты нашего исследования и не позволяет сравнивать безрецидивную выживаемость в 2 группах между собой. Однако на март 2025 г. не было зафиксировано ни одного случая рецидива и прогрессирования.

При оценке функциональных результатов лечения в ходе очных осмотров ретроградная эякуляция наблюдалась в общей группе у 11 (45,8 %) пациентов: в 1-й группе — у 3 (21,4), во 2-й группе — у 8 (80,0) ($p = 0,01$).

Онкологические результаты

Учитывая небольшой срок наблюдения 1-й группы пациентов после робот-ассистированной ЗЛАЭ, в нашем исследовании возможна оценка только 1-годовой безрецидивной выживаемости для 1-й группы, которая составила $13,1 \pm 1,9$ (9,3–16,9) мес. Во 2-ю группу исследования вошли пациенты, получавшие лечение в период с 2013 по 2024 г., для данной группы безрецидивная выживаемость составила $57 \pm 5,7$ (11,0–116,8) мес.

Ни у одного пациента признаков рецидива заболевания по клинико-инструментальным и лабораторным данным не отмечено. Двум пациентам с наличием жизнеспособной опухоли послеоперационного материала после ЗЛАЭ была предложена тактика активного наблюдения, и на момент контрольного осмотра признаков рецидива у них нет.

Обсуждение

Лечение диссеминированной семиномы стадии ПА/В

Среди семинозных ГОЯ II стадия диагностируется у около 15–20 % пациентов [8]. Ключевое значение для выбора дальнейшей тактики имеет объем опухолевого поражения. Под низким объемом подразумевают размер резидуальных опухолевых масс забрюшинного пространства <3 см по трансаксиальной длинной оси. Для пациентов с низким объемом (стадия ПА/В) стандартным подходом к лечению является ЛТ или ХТ (3 цикла по схеме ВЕР/4 цикла по схеме ЕР (этопозид + цисплатин)) [16].

J.J. Paly и соавт. оценили выживаемость в зависимости от варианта лечения пациентов с клинической стадией семиномы ПА/В. Всего в исследование были включены 1885 пациентов, 38,5 % из которых получили ХТ и 61,5 % — ЛТ. При многофакторной регрессии Кокса снижение 5-летней общей выживаемости было связано с получением ХТ у пациентов со стадией ПА ($p < 0,01$), но не у пациентов со стадией ПВ ($p = 0,45$). Для стадии ПА 5-летняя общая выживаемость составила 99,4 % при ЛТ по сравнению с 91,2 % при ХТ ($p < 0,01$). Для стадии ПВ 5-летняя общая выживаемость составила 96,1 % при ЛТ по сравнению с 92,8 % при ХТ ($p = 0,08$). Таким образом, результаты иссле-

дования поддерживали некоторое преимущество в пользу использования ЛТ при лечении семинозной ГОЯ стадии ПА и аналогичную пользу ХТ при лечении стадии ПВ [17].

В свою очередь, К.А. Ahmed и R. В. Wilder при анализе базы данных SEER (Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты) за 1988–2003 гг., в которую вошел 241 пациент с семинозой стадии ПА/В, отметили высокие показатели выживаемости без прогрессирования при ХТ на основе цисплатина [18]. При этом за весь период не наблюдалось существенных различий в использовании ЛТ для стадий ПА или ПВ.

Несмотря на хорошие результаты лечения семиномы яичка, акцент на качестве жизни пациентов стал приоритетом для современных онкологов. Снижение токсичности за счет поиска более щадящих методов лечения остается актуальной задачей.

Химиотерапия при семиноме стадии ПА/В

Современные данные показали, что первичная индукционная ХТ по своей эффективности аналогична ЛТ. X. Garcia-del-Muro и соавт. проспективно проанализировали результаты лечения 72 пациентов с семинозой (18 со стадией ПА и 54 со стадией ПВ), чтобы оценить ответ на ХТ на основе препаратов платины. При медиане наблюдения 71,5 мес показатели 5-летней безрецидивной выживаемости для мужчин со стадией ПА и ПВ составили 100 и 87 % соответственно. Для всей когорты 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 90 и 95 % соответственно [19].

В проведенном нами исследовании анализ данных пациентов с оценкой онкологической безопасности выполнения ЗЛАЭ при семиноме стадии ПА/В не выявил различий в группах пациентов как с проведением индукционной ХТ, так и без нее ($p < 0,01$).

Тем не менее, хотя ХТ также имеет высокие показатели эффективности, системное лечение может быть связано со значительной токсичностью. Многочисленные исследования подчеркивают сердечную токсичность у пациентов, которые получили как изолированную ХТ, так и ее комбинацию с ЛТ. H.S. Naugnes и соавт. оценили сердечно-сосудистые заболевания у пациентов, которые получили ХТ, ЛТ или комбинацию ХТ и ЛТ по сравнению с только хирургическим вмешательством. В когорте из 990 пациентов риск атеросклеротического заболевания был в 2,3; 2,6 и 4,8 раза выше для ЛТ, ХТ или комбинированной терапии соответственно по сравнению с пациентами, которым проводилось только хирургическое вмешательство. Кроме того, было показано, что у пациентов, получавших только ХТ по схеме ВЕР, риск сердечно-сосудистых заболеваний был в 5,7 раза выше по сравнению с пациентами, которым проводилось только хирургическое вме-

шательство, и риск инфаркта миокарда был в 3,1 раза выше по сравнению с контрольной группой из общей популяции [20].

В работе R. Hellesnes и соавт. после ХТ наблюдалось увеличение в 2,0–3,7 раза риска развития вторичного рака тонкого кишечника, мочевого пузыря, почек и легкого [21]. Риск вторичных новообразований увеличивался в 1,6–2,1 раза после проведения ≥ 2 циклов ХТ на основе препаратов платины. Результаты исследования продемонстрировали 62 % увеличение риска развития вторичных новообразований после ХТ в эпоху цисплатина. В исследуемой когорте пациентов самым частым вторичным новообразованием был рак мочевого пузыря: отмечалось 3-кратное увеличение риска его развития после ХТ по сравнению с общей популяцией.

К преимуществам проведенной нами работы необходимо отнести отсутствие системной токсичности в группе без индукционной полихимиотерапии ($p < 0,01$), а также сохранение антеградной эякуляции в 78,6 % случаев.

Влияние системной ХТ на фертильность было отмечено еще в 1986 г. S. P. Leitner и соавт. По результатам их исследования азооспермия наступала у всех пациентов с ГОЯ после ХТ с восстановлением сперматогенеза лишь в половине случаев на протяжении 4 последующих лет [22]. Длительное действие ХТ сопровождается в том числе снижением количества сперматозоидов. С. Vokemeier и соавт. через 18–79 мес после ХТ у пациентов зафиксировали среднее количество сперматозоидов в эякуляте 0,01–82 млн/мл с развитием азооспермии в 50 % случаев [23]. Планируя системную ХТ пациентов с ГОЯ, особенно с семиномами стадий ПА/В, необходимо учитывать, что такие препараты, как цисплатин (в дозе 500 мг/м²), а также ифосфамид (в дозе 42 г/м²), относятся к группе высокого и среднего риска развития бесплодия у мужчин, и перед началом лечения необходимо рекомендовать пациентам консультацию репродуктолога в целях потенциального сохранения репродуктивной функции и выполнения криоконсервации спермы [24].

Забрюшинная лимфаденэктомия при семиноме стадии ПА/В

Профилактическая ЗЛАЭ пациентам с верифицированной в ходе орхифунгукулектомии семиномы стадии ПА/В также является сопоставимым вариантом лечения по действующим клиническим рекомендациям, однако не получает широкого распространения ввиду необходимости проведения в крупных онкологических центрах с большим объемом выполнения подобных операций [16]. Однако данный факт не должен быть ключевым при выборе тактики лечения пациентов с семиномой опухолью стадии ПА/В.

Одним из преимуществ профилактической ЗЛАЭ является предсказуемость патогенетического распространения семинома яичка в забрюшинное пространство прежде прогрессирования в легкие, отдаленные лимфатические узлы [25]. За счет непосредственного удаления резидуальных опухолевых масс ЗЛАЭ обеспечивает четкое стадирование процесса и определяет необходимость в дальнейшем адьювантном лечении. В случае несеминной ГОЯ стадии II низкого объема ЗЛАЭ, как правило, является излечивающей операцией у значительной части пациентов, при этом рецидивы успешно лечатся ХТ, что приводит к показателям общей выживаемости, приближающимся к 100 % [3].

Частота ранних послеоперационных осложнений после профилактической ЗЛАЭ относительно низкая, процент отдаленных осложнений по сравнению с ХТ или ЛТ также относительно невелик [26, 27]. Основным отдаленным осложнением после ЗЛАЭ является эякуляторная дисфункция [28]. Однако при современных нервосберегающих методиках ЗЛАЭ в центрах с большим объемом операций непосредственная заболеваемость, связанная с хирургическим вмешательством, низкая, а антеградная эякуляция может быть сохранена примерно у 90 % пациентов [29, 30].

Одна из первых работ, посвященных профилактической ЗЛАЭ при лечении семиноме стадии ПА/В, была опубликована в 2020 г. американскими исследователями A. L. Tabakin и соавт. [31]. Используя данные Национальной базы США по раку за 2004–2014 гг., авторы проанализировали результаты лечения 365 пациентов с семиномой, подвергшихся профилактической ЗЛАЭ без предварительной ХТ или ЛТ. При медиане наблюдения 4,1 года было зафиксировано 16 случаев смерти во всей когорте пациентов. Пятилетняя общая выживаемость составила 94,2 %. Анализ подгрупп со стадиями I и ПА/В выявил показатели 5-летней общей выживаемости 97,3 и 92,0 % соответственно ($p = 0,035$). Общая выживаемость существенно не отличалась у пациентов со стадиями ПА и ПВ (91,8 % против 92,3 % соответственно; $p = 0,907$). По итогам показатели выживаемости были сопоставимы с таковыми в литературе в случае лечения пациентов с семиномой ПА/В с помощью ХТ и ЛТ.

Одногрупповое исследование II фазы PRIMETEST, в которое в период с 2016 по 2021 г. были включены 33 пациента (9 – с первичной стадией ПА/В, 19 – с рецидивами во время активного наблюдения и 5 – с рецидивами после адьювантной терапии карбоплатином; 13 – со стадией ПА и 20 – со стадией ПВ), также посвящено роли профилактической ЗЛАЭ у пациентов с семиномой ГОЯ [11]. Открытые и роботизированные ЗЛАЭ были выполнены у 14 (42 %) и 19 (58 %) паци-

ентов соответственно. После достижения медианы наблюдения 32 мес было выявлено 10 (30 %) рецидивов (95 % доверительный интервал 16–49), первичная конечная точка не была достигнута. У 3 (9 %) из 33 пациентов был pN0. Несмотря на отсутствие достижения первичной конечной точки, выживаемость без прогрессирования 70 % при медиане наблюдения 32 мес предполагает значительную пользу от профилактической ЗЛАЭ у тщательно отобранных пациентов с семиномой ГОЯ.

N. Nicolai и соавт. в 2023 г. также опубликовали работу, посвященную ЗЛАЭ как методу первичного лечения ГОЯ II стадии. Чистая семинома яичка была у 5 из 66 пациентов со стадиями ПА, ПВ и ПС (48 (72,7 %), 16 (24,2 %) и 2 (3,0 %) соответственно). Открытая ЗЛАЭ и односторонняя лапароскопическая ЗЛАЭ были выполнены в 36 и 30 случаях соответственно. По результатам профилактическая ЗЛАЭ была безопасна при лечении ГОЯ II стадии, включая случаи 100 % сеиномы, и могла гарантировать частоту излечения более 70 % [32].

В период с 2014 по 2021 г. I. Tachibana и соавт. отобрали 67 пациентов для проведения первичной ЗЛАЭ сеиномы II стадии [33]. Медиана наблюдения составила 22,4 мес. Рецидив был выявлен у 11 пациентов. Двухлетняя безрецидивная выживаемость пациентов, перенесших ЗЛАЭ без адъювантной ХТ, составила 80,2 %. Пациенты, у которых была выявлена резидуальная опухоль забрюшинного пространства в течение >12 мес от постановки диагноза, имели самый низкий риск рецидива с 2-летней безрецидивной выживаемостью 92,2 %. Под наблюдением в течение 3–12 мес до операции находились 7 пациентов с исходной стадией ПА/В, ни у одного из пациентов не бы-

ло зафиксировано рецидива. Стадия pN+ и факторы высокого риска (диаметр опухоли >4 см, инвазия сети яичек) не влияли на риск рецидива.

В нашей работе, несмотря на наличие у 2 (14,3) пациентов I-й группы жизнеспособной опухоли в забрюшинных лимфатических узлах, по решению онкологического консилиума пациенты оставлены под динамическое наблюдение. На момент осмотра при медиане наблюдения 13,1 мес признаков местного рецидива и системного прогрессирования не зафиксировано. Нельзя не отметить роботический доступ с преимуществом сохранения эякуляции по сравнению с лапароскопическим доступом ($p < 0,01$).

Обобщая вышеперечисленное, профилактическая ЗЛАЭ у пациентов с семиномой ГОЯ стадии ПА/В в долгосрочный период демонстрирует не только высокую эффективность и безопасность в отношении онкологических результатов, но и позволяет избежать значимого токсического эффекта, неизбежно сопровождающего ХТ и ЛТ.

Заключение

Результаты нашего исследования не противоречат данным современной литературы и указывают на высокий потенциал первичной ЗЛАЭ при лечении сеиночных опухолей яичка на ранних стадиях. Профилактическая ЗЛАЭ не только снижает риск рецидива и прогрессирования ГОЯ, но и позволяет избежать рисков отсроченной токсичности, связанной с ХТ и ЛТ. Таким образом, у пациентов со стадиями ПА/В сеиномы при низком объеме резидуальных забрюшинных масс профилактическая ЗЛАЭ обеспечивает хороший прогноз с минимизацией необходимости возобновления лечения в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Costelloe S.J., Spencer J.D., Humphries K. et al. Elevations of α -fetoprotein in patients undergoing chemotherapy for pure testicular seminoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2025;25(1):241. DOI: 10.1186/s12885-025-13559-5
2. Rajpert-De Meyts E., McGlynn K.A., Okamoto K. et al. Testicular germ cell tumours. *Lancet* 2016;387(10029):1762–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00991-5
3. Passarelli R., Pfail J.L., Jang T.L. Contemporary surgical management of testicular seminoma. *Transl Cancer Res* 2024;13(11):6463–72. DOI: 10.21037/ter-24-241
4. Patrikidou A., Cazzaniga W., Berney D. et al. European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer: 2023 Update. *Eur Urol* 2023;84(3):289–301. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.010
5. Giannatempo P., Greco T., Mariani L. et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(4):657–68. DOI: 10.1093/annonc/mdu447
6. Lubberts S., Groot H.J., de Wit R. et al. Cardiovascular disease in testicular cancer survivors: identification of risk factors and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3512–22. DOI: 10.1200/JCO.22.01016
7. Kier M.G., Hansen M.K., Lauritsen J. et al. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer: a Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol* 2016;2(12):1624–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3651
8. Kailavasan M., Power N., Beech B.B. Is primary retroperitoneal lymph node dissection the way forward for patients with testicular seminoma and limited retroperitoneal metastases? *Urol Oncol* 2025;43(5):318–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2025.01.016
9. Hellesnes R., Myklebust T.Å., Fosså S.D. et al. Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3561–73. DOI: 10.1200/JCO.21.00637
10. Heidenreich A., Paffenholz P., Hartmann F. et al. Retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage IIA/B metastatic seminoma: results of the COlogne Trial of Retroperitoneal Lymphadenectomy In Metastatic Seminoma (COTRIMS). *Eur Urol Oncol* 2024;7(1):122–7. DOI: 10.1016/j.euo.2023.06.004
11. Hiester A., Che Y., Lusch A. et al. Phase 2 single-arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumors with clinical stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol* 2023;84(1):25–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.021
12. Daneshmand S., Cary C., Masterson T. et al. Surgery in early metastatic seminoma: a phase II trial of retroperitoneal lymph node dissection for testicular seminoma with limited retroperitoneal

- lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 2023;41(16):3009–18. DOI: 10.1200/JCO.22.00624
13. Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.
 14. Мамизев Э.М., Беркут М.В., Румянцева Д.И. и др. Программа раннего восстановления при хирургическом лечении больных герминогенными опухолями яичка: опыт специализированного стационара. *Онкоурология* 2022;18(4):81–92. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92
Mamizhev E.M., Berkut M.V., Rumyantseva D.I. et al. Enhanced recovery program in surgical treatment of patients with germ cell tumors of the testicle: experience of a specialized hospital. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):81–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92
 15. Мамизев Э.М., Балахнин П.В., Румянцева Д.И. и др. Клинический случай: чрескожная транслумбальная пункция и эмболизация лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) – эффективный метод лечения лимфореи после забрюшинной лимфаденэктомии. *Вопросы онкологии* 2024;70(6):1215–22. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1215-1222
Mamizhev E.M., Balakhnin P.V., Rumyantseva D.I. et al. Clinical case: percutaneous translumbar puncture and embolization of lymphatic ducts under the control of flat-detector computed tomography (FDCT) – an effective method for the treatment of lymphorrhea after retroperitoneal lymphadenectomy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2024;70(6):1215–22. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1215-1222
 16. NCCN. Testicular Cancer (Version 1.2025). 2025. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1468>
 17. Paly J.J., Lin C.C., Gray P.J. et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: results from the National Cancer Data Base 1998–2012. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(6):e249–58. DOI: 10.1016/j.prro.2016.05.002
 18. Ahmed K.A., Wilder R.B. Stage IIA and IIB testicular seminoma treated postorchietomy with radiation therapy *versus* other approaches: a population-based analysis of 241 patients. *Int Braz J Urol* 2015;41(1):78–85. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.11
 19. Garcia-del-Muro X., Maroto P., Gumà J. et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5416–21. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9103
 20. Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362
 21. Hellesnes R., Kvammen Ø., Myklebust T.Å. et al. Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. *Int J Cancer* 2020;147(1):21–32. DOI: 10.1002/ijc.32704
 22. Leitner S.P., Bosl G.J., Bajorunas D. Gonadal dysfunction in patients treated for metastatic germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1986;4(10):1500–5. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.10.1500
 23. Bokemeyer C., Berger C.C., Kuczyk M.A., Schmoll H.J. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2923–32. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.11.2923
 24. Лавринович О.Е., Носов А.К., Мамизев Э.М. и др. Сохранение фертильности онкологических больных. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. 78 с.
Lavrinovich O.E., Nosov A.K., Mamizhev E.M. et al. Preservation of fertility in cancer patients. Saint Petersburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2022. 78 p. (In Russ.).
 25. Румянцев А.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):661–94.
Rumyantsev A.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of germ cell tumors in men. *RUSSCO Practical Guidelines, Part 1. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2):661–94. (In Russ.).
 26. Kollmannsberger C., Beyer J., Droz J.P. et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3386–91. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.10.3386
 27. Subramanian V.S., Nguyen C.T., Stephenson A.J. et al. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol* 2010;28(5):504–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.10.026
 28. Beck S.D., Bey A.L., Bihrl R. et al. Ejaculatory status and fertility rates after primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2010;184(5):2078–80. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.146
 29. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et al. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965–1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1599–604. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00330-1
 30. Nonomura N., Nishimura K., Takaha N. et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy. *Int J Urol* 2002;9(10):539–44. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2002.00520.x
 31. Tabakin A.L., Shinder B.M., Kim S. et al. Retroperitoneal lymph node dissection as primary treatment for men with testicular seminoma: utilization and survival analysis using the national cancer data base, 2004–2014. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(2):e194–201. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.018
 32. Nicolai N., Nazzani S., Tesone A. et al. Retroperitoneal lymph-node dissection (RPLND) as upfront management in stage II germ-cell tumours: evaluation of safety and efficacy. *Tumori* 2023;109(4):379–86. DOI: 10.1177/03008916221112697
 33. Tachibana I., Alabd A., Tong Y. et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection for stage II seminoma: is surgery the new path forward? *J Clin Oncol* 2023;41(23):3930–8. DOI: 10.1200/JCO.22.01822

Вклад авторов

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

Authors' contributions

All authors equally contributed to the preparation of the article: development of the concept, acquisition, analysis and interpretation of the data, writing and editing of the text, final approval of the version to be published. The authors agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.М. Мамизев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>
Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>
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.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Клинический случай хирургического лечения метастатической формы герминогенной опухоли яичка с одномоментным протезированием нижней полой вены и аорты

Ю.А. Чурина, Г.А. Иванченко, В.О. Потанин, А.А. Деринов, А.Н. Дзюндзя, Б.М. Тлисов, А.Р. Нигаматуллина, В.В. Щегельский, Е.А. Безруков, Р.Н. Комаров, П.В. Царьков

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

Контакты: Юлия Александровна Чурина churina_yu_a@staff.sechenov.ru

Герминогенные опухоли – злокачественные новообразования, развивающиеся из герминативных клеток. Более 90 % всех герминогенных опухолей у мужчин представлено опухолями яичка. Заболеваемость хориокарциномой не увеличивается с возрастом и достигает своего пика в возрасте от 25 до 34 лет. В статье представлен клинический случай хирургического лечения метастатической формы хориокарциномы яичка с нефрэктомией, удалением забрюшинных лимфатических узлов, одномоментным протезированием нижней полой вены и инфраренального отдела аорты. Наиболее грозным и частым осложнением у пациентов данной группы является инфицирование сосудистых протезов. Реализованный этапный мультидисциплинарный подход к лечению позволил добиться хорошего онкологического и функционального результата.

Ключевые слова: протезирование, опухоль яичка, нефрэктомия, метастаз, забрюшинная лимфаденэктомия, аорта, нижняя полая вена, илеостома, хирургическое лечение

Для цитирования: Чурина Ю.А., Иванченко Г.А., Потанин В.О. и др. Клинический случай хирургического лечения метастатической формы герминогенной опухоли яичка с одномоментным протезированием нижней полой вены и аорты. Онкоурология 2025;21(4):134–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-134-139>

Clinical case of surgical treatment of metastatic germ cell tumor of the testicle with simultaneous prosthesis of the inferior vena cava and aorta

Yu.A. Churina, G.A. Ivanchenko, V.O. Potanin, A.A. Derinov, A.N. Dzyundzya, B.M. Tlison, A.R. Nigamatullina, V.V. Shchegelskiy, E.A. Bezrukov, R.N. Komarov, P.V. Tsarkov

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

Contacts: Yuliya Aleksandrovna Churina churina_yu_a@staff.sechenov.ru

Germ cell tumors are malignant tumors that develop from germinal cells. Over 90 % of all germ cell tumors in men are represented by germ cell seminomas. The incidence of choriocarcinoma does not increase with age but reaches its peak among people aged 25 to 34 years. A clinical case of surgical treatment of metastatic testicular choriocarcinoma with simultaneous nephrectomy, retroperitoneal lymph node dissection, prosthesis of the inferior vena cava and the infrarenal aorta is presented. The most serious complication in this group of patients is prosthetic infection. The implemented stage-by-stage multidisciplinary treatment approach allowed to achieve a good oncological and functional result.

Keywords: prosthesis, testicular tumor, nephrectomy, metastasis, retroperitoneal lymph node dissection, aorta, inferior vena cava, ileostomy, surgical treatment

For citation: Churina Yu.A., Ivanchenko G.A., Potanin V.O. et al. Clinical case of surgical treatment of metastatic germ cell tumor of the testicle with simultaneous prosthesis of the inferior vena cava and aorta. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):134–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-134-139>

Введение

Герминогенные опухоли – группа злокачественных новообразований, происходящих из герминативных клеток. Более 90 % всех герминогенных опухолей у мужчин представлено опухолями яичка [1]. В отличие от других солидных новообразований, заболеваемость хориокарциномой не увеличивается с возрастом, а достигает своего пика в возрастной группе от 25 до 34 лет [2]. Опухоль способна метастазировать в регионарные лимфатические узлы – забрюшинные и подвздошные, иногда с вовлечением в опухолевый конгломерат соседних органов, нижней полой вены (НПВ), аорты [3]. Поражение группы ретроперитонеальных лимфатических узлов относит заболевание к III стадии, при которой 5-летняя выживаемость пациентов составляет около 85 % [4].

Общепринятая концепция лечения при метастатических опухолях яичка выглядит следующим образом: первым этапом выполняется орхифуниктуэктомия с последующим проведением нескольких курсов полихимиотерапии. В дальнейшем, в зависимости от результата, возможно прибегнуть к хирургическому лечению, которое заключается в удалении забрюшинных опухолевых конгломератов и пораженных органов [1, 5]. При местно-распространенном характере метастатической опухоли расширяется объем оперативного вмешательства за счет необходимости проведения резекции вовлеченных структур забрюшинного пространства и брюшной полости, что существенно повышает риск самой операции. Выполнение такого рода оперативных вмешательств требует значительных материальных ресурсов в медицинском учреждении, а также наличия высококвалифицированной мультидисциплинарной команды и постоянного сопровождения пациента на всех этапах периоперационного периода.

Показания к нефрэктомии при ретроперитонеальной лимфодиссекции возникают редко (5–19 %), в то время как дополнительные хирургические вмешательства на крупных сосудах забрюшинного пространства требуются примерно в 6 % случаев [6]. Поражение магистральных сосудов может быть представлено в виде тромбоза и/или истинного прорастания опухоли в стенку сосуда [7]. К наиболее часто используемым вмешательствам на сосудах (4–6 %) относятся резекция НПВ или тромбэктомия из ее просвета [3, 8, 9]. Также описаны возможности выполнения каватомии, частичной или полной кавэктомии, протезирования сосудов [10]. По мнению G. Caldarelli и соавт., пора-

жение, занимающее 50 % окружности и более, требует проведения резекции участка сосуда [6, 11]. Перевязка или полная резекция инфраренального отдела НПВ иногда выполняется без реконструкции магистрального сосуда, потому как наличие коллатеральной сосудистой сети способно обеспечить отток крови. Наиболее частым осложнением является тромбоз подвздошных вен, что в долгосрочной перспективе приводит к посттромбофлебитической болезни с развитием таких осложнений, как стойкий отек и венозные трофические изменения в тканях.

Резекция аорты у данной группы пациентов проводится крайне редко, однако имеющиеся данные свидетельствуют об улучшении онкологического прогноза при ее выполнении [12].

По данным S.C. Johnson и соавт., при постхимиотерапевтической ретроперитонеальной лимфодиссекции среди 97 пациентов пластика НПВ и аорты потребовалась 2 (2 %) пациентам [10]. С. Winter и соавт. сообщили о 10 (2,9 %) резекциях и протезировании либо НПВ, либо аорты среди 339 пациентов с герминогенными опухолями яичка. В общей группе наблюдения рецидив заболевания выявлен у 14,6 % [3].

Одним из самых грозных осложнений трансплантационного аортального протеза является его инфекция [13]. Поражение аортального протеза возникает в 0,6–3,0 % случаев и приводит к летальности в 8–28 %, к рецидиву инфекции трансплантата или свищу между трансплантатом и кишкой – в 15–22 %, к нарушению проходимости аорты – в 84–91 % [14–16]. Среди наиболее частых возбудителей выделяют *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* и другие грамотрицательные микроорганизмы со сроком манифестации в первые 3 мес после операции [17, 18]. К факторам риска развития инфекции относят открытый хирургический доступ, вскрытие просвета кишки, послеоперационные раневые инфекции и гематомы [19].

Выполнение мультивисцеральных резекций с одномоментным протезированием сосудов представляет крайне сложную техническую и клиническую задачу, в мировой литературе описаны лишь единичные наблюдения такого рода.

Представляем клинический случай этапного лечения пациента с герминогенной опухолью правого яичка и наличием местно-распространенного метастаза в забрюшинных лимфатических узлах, при котором были реализованы одномоментное протезирование

магистральных сосудов, резекция толстой и тонкой кишки, нефрэктомия и формирование кишечной стомы. В доступной литературе подобных клинических наблюдений не описано.

Клинический случай

Мужчина, 24 лет, в феврале 2024 г. во время занятий фитнесом почувствовал острую боль в животе. В экстренном порядке он был оперирован в медицинском учреждении по месту жительства. При операции выявлены разрыв опухоли брыжейки тонкой кишки с некрозом участка кишечной стенки, а также гемоперитонеум. Кровотечение остановлено путем резекции поврежденного участка кишки с брыжейкой. Результаты гистологического исследования позволили установить диагноз — рак яичка. Следующим этапом в урологическом отделении пациенту проведена орхифуниктуэктомия справа и сформулирован окончательный диагноз — смешанная герминогенная опухоль яичка: семинома, опухоль желточного мешка и эмбриональная карцинома с метастазами в лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки и забрюшинных лимфатических узлах, pT1N3M0S2, III стадия.

Пациенту назначена полихимиотерапия: 1-й курс проведен по схеме EP (этопозид, цисплатин), а 3 последующих — по схеме VEP (блеомицин, этопозид, цисплатин); лечение завершено в июне 2024 г.

Через 2 мес от начала химиотерапии по данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости сохранялась картина объемных образований забрюшинного пространства, определялся флотирующий тромб в НПВ. Один конгломерат лимфатических узлов размерами 18 × 27 мм (ранее 22 × 31 мм) определялся вдоль наружных подвздошных сосудов справа, полуциркулярно их охватывая. Второй конгломерат размерами 17 × 22 мм (ранее 22 × 24 мм) располагался паракавально на уровне нижнего полюса правой почки с инвазией в переднюю поверхность НПВ (от уровня подрастания в просвете НПВ отмечался пристеночный тромб размерами 4 × 6 × 10 мм). Третий опухолевый конгломерат размерами 14 × 35 × 50 мм формировался полуциркулярно с инвазией по передней полуокружности аорты и НПВ с распространением на область их бифуркации (рис. 1).

Пациент обратился в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета с жалобами на наличие илеостомы, существенно снижающей качество жизни. Однако выполнить восстановление естественного хода кишечника при наличии забрюшинного конгломерата, вовлекающего в процесс корень брыжейки тонкой кишки, магистральные сосуды и мочеточник, не представлялось целесообразным и технически выполнимым.

Поэтому в качестве первого этапа лечения в октябре 2024 г. мультидисциплинарной бригадой в составе коло-

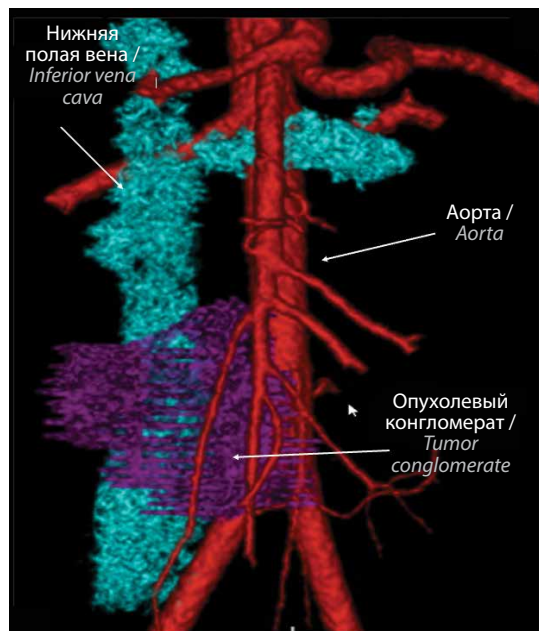


Рис. 1. Компьютерная томография с 3D-моделированием сосудов и опухолевого конгломерата
Fig. 1. Computed tomography with 3D modeling of the vessels and tumor conglomerate

ректальных, сердечно-сосудистых хирургов, урологов, анестезиологов, трансфузиологов проведена симультанная операция с удалением местно-распространенного метастаза рака яичка с прорастанием в НПВ, общие подвздошные сосуды справа, брыжейку подвздошной кишки, верхнюю треть мочеточника справа. Выполнены резекция петель тонкой кишки и илеоцекального перехода, нефрэктомия справа, резекция инфраренального отдела аорты, НПВ с подвздошными сосудами справа. В качестве трансплантата для замещения резецированного участка аорты использовался бифуркационный синтетический протез с формированием дистальных анастомозов с наружной подвздошной артерией справа и общей подвздошной артерией слева. Участок НПВ замещен криосохраненным венозным гомографтом: справа анастомоз сформирован с наружной подвздошной веной, слева — с общей подвздошной веной (рис. 2). На рис. 3 представлен внешний вид удаленного препарата.

Расширенный объем операции с большой кровопотерей, ранее перенесенная агрессивная химиотерапия в качестве негативных факторов влияния на микроциркуляцию в послеоперационном периоде могли стать причиной несостоятельности межкишечного анастомоза. С другой стороны, развитие местного или системного воспаления при наличии сосудистых протезов послужило бы причиной осложнений с их стороны с развитием фатального исхода. В связи с этим решено воздержаться от формирования межкишечного анастомоза на данном этапе и завершить операцию формированием отдельной илео- и асцендостомы.

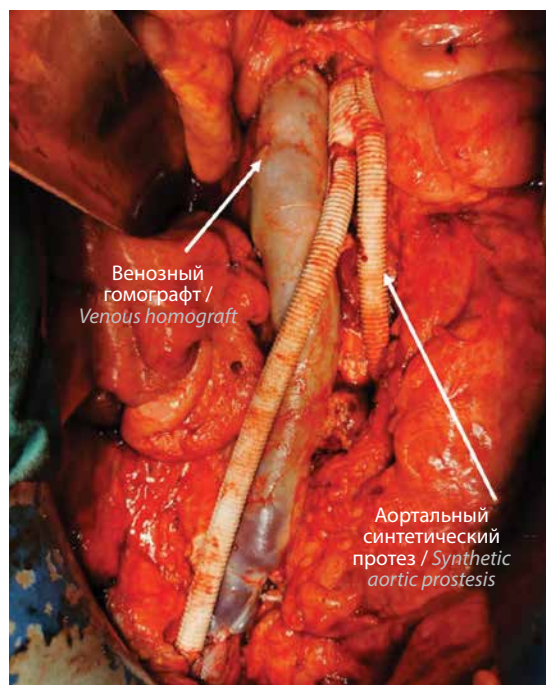


Рис. 2. Интраоперационный этап протезирования
Fig. 2. Intraoperative stage of prosthesis

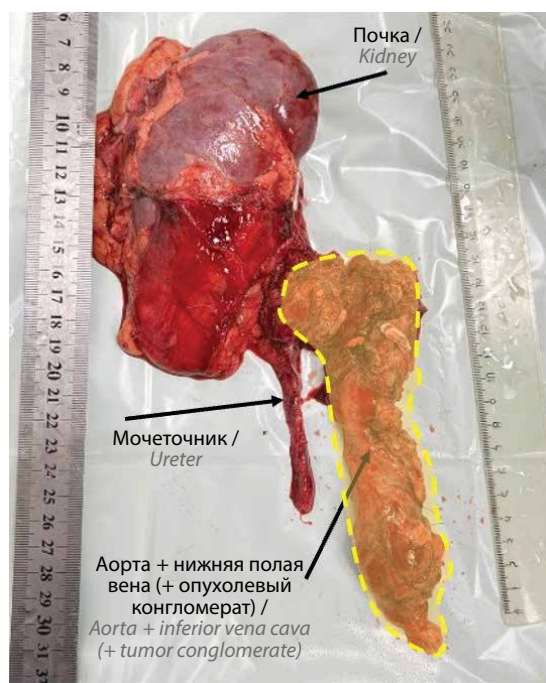


Рис. 3. Удаленный препарат
Fig. 3. Removed specimen

Длительность операции составила 12 ч. Интраоперационная кровопотеря — 48 % объема циркулирующей крови, что потребовало трансфузии 2 доз эритроцитной взвеси и 4 доз свежезамороженной плазмы интраоперационно. Кроме того, проводилась аутогемотрансфузия с применением аппарата для реинфузии.

Проводились антикоагулянтная терапия в лечебной дозе, комбинированная антибактериальная, посиндромная терапия.

В раннем послеоперационном периоде отмечено кровотечение с формированием сгустков крови в полости малого таза без признаков экстравазации, что не потребовало активной хирургической тактики. Кроме того, в послеоперационном периоде зафиксировано нагноение лапаротомной раны на уровне кожи и подкожно-жировой клетчатки. Лечение раневых осложнений осуществлялось с применением аппарата с отрицательным давлением с последующим заживлением путем вторичного натяжения.

На 43-и сутки после операции у пациента появилась лихорадка до 38,7 °С, сопровождающаяся ознобом. Исключены патологические скопления в брюшной полости, полости малого таза, грудной клетке. Проведен посев крови и посев внутрисосудистой части центрального венозного катетера — выявлен рост *Escherichia coli* в гемокультуре (Carbapenemases+, NDM+, KPC+), что потребовало назначения комбинированной пролонгированной антибактериальной терапии (фосфомицин, тигециклин, полимиксин). В образце катетера роста микрофлоры не выявлено. В дальнейшем на фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования лихорадки, снижения уровней маркеров воспаления и лейкоцитов. При контрольном бактериологическом исследовании крови на 8-е сутки от начала антибактериальной терапии роста микрофлоры не отмечено. Возможной причиной развившейся бактериемии мы считаем транслокацию микрофлоры из раны передней брюшной стенки в сосудистое русло.

На момент завершения стационарного этапа лечения состояние пациента было удовлетворительным, лихорадки не было, лапаротомная рана зажила вторичным натяжением. Показатели лабораторных исследований находились в пределах референсных значений.

Гистологическое заключение: смешанная герминогенная опухоль яичка, морфологическая картина метастазов злокачественного герминогенного образования, имеющего строение опухоли желточного мешка с поражением жировой клетчатки в проекции мочеточника.

По результатам послеоперационного онкологического консилиума от 19.11.2024 показано динамическое наблюдение по следующей схеме мониторинга: МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием каждые 3 мес, оценка уровней онкомаркеров хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопroteина, лактатдегидрогеназ каждые 1,5 мес. По результатам указанных исследований в контрольные сроки признаков местного и отдаленного метастазирования не выявлено, протезы функционируют. 3D-модель сформированных сосудистых протезов по данным контрольной МСКТ про-

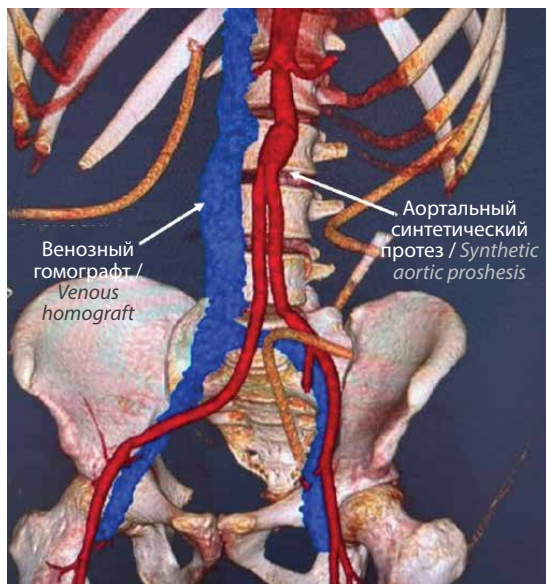


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография после операции: 3D-модель протезов аорты и гомографта
Fig. 4. Multislice computed tomography after surgery: 3D model of the aortic and homograft prostheses

демонстрирована на рис. 4. По результатам ультразвукового исследования магистральных сосудов в зоне протезирования через 5 мес проходимость не нарушена, гемодинамически значимых нарушений кровотока нет.

Через 6 мес после операции данных о местном и/или биохимическом рецидиве заболевания не получено. Пациенту выполнена реконструктивно-восстановительная операция с ликвидацией кишечных стом.

Обсуждение

Комбинированные вмешательства на органах и сосудистых структурах забрюшинного пространства при опухолях яичка относятся к числу редко выпол-

няемых в онкологической практике. В мировой литературе представлены публикации, демонстрирующие результаты лечения метастатического рака яичка, при этом описано единичное число наблюдений с одномоментной резекцией и протезированием брюшного отдела аорты и НПВ. Использование синтетического протеза для замещения НПВ зачастую приводит к его тромбозу в послеоперационном периоде. Уникальность данного наблюдения заключается в сочетании протезирования магистральных сосудов брюшной полости с нефрэктомией и резекцией илеоцекального отдела кишечника на фоне функционирующей илеостомы. Наибольшую угрозу в послеоперационном периоде представляет инфицирование сосудистых протезов. В качестве способа снижения риска инфицирования и тромбоза протеза НПВ нами использован криосохраненный гомографт для ее замещения. Во избежание инфицирования обоих протезов при возможной несостоятельности межкишечного анастомоза от его формирования на первом этапе лечения решено воздержаться. Восстановительная операция выполнена отсрочено после стабилизации состояния пациента спустя 6 мес после резекционного вмешательства.

Заключение

Лечение метастатического рака яичка с распространением на аорту, НПВ, кишечник и мочеточник представляет сложную клиническую задачу, однако она может быть решена в условиях многопрофильного учреждения при наличии современного оборудования и высококвалифицированной мультидисциплинарной команды. Полное удаление опухолевых структур с протезированием магистральных сосудов позволило избежать дальнейшего прогрессирования их окклюзии и в последующем восстановить естественный ход кишечника и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли 2022;12(3s2-1):627-58. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-627-658
Rumyantsev A.A., Gladkov O.A., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of germ cell tumors in men. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2022;12(3s2-1):627-58. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-627-658
2. Coleman M.P., Estève J., Damiecki P. et al. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publications 1993;(121):1-806. DOI: 10.3109/9780415874984-2
3. Winter C., Pfister D., Busch J. et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. Eur Urol 2012;61(2):403-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.045
4. Lavery H.J., Bahnson R.R., Sharp D.S., Pohar K.S. Management of the residual post-chemotherapy retroperitoneal mass in germ cell tumors. Ther Adv Urol 2009;1:199-207. DOI: 10.1177/1756287209350315
5. Travis L.B., Feldman D.R., Fung C. et al. Adolescent and young adult germ cell tumors: epidemiology, genomics, treatment, and survivorship. JCO 2024;42:696-706. DOI: 10.1200/JCO.23.01099
6. Evmorfopoulos K., Chasiotis G., Barbatis A. et al. Complete vascular replacement of the infrarenal inferior vena cava and abdominal aorta during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for a non-seminomatous germ cell tumor. Cur Oncol 2023;30(6):5448-55. DOI: 10.3390/curroncol30060412

7. Kinebuchi Y., Ogawa T., Kato H. et al. Testicular cancer with tumor thrombus extending to the inferior vena cava successfully removed using veno-venous bypass: a case report. *Int J Urol* 2007;14(5):458–60. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2007.01757.x
8. Heidenreich A., Thüer D., Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2008;53(2):260–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.033
9. Mosharafa A.A., Foster R.S., Koch M.O. et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol* 2004;171(5):1839–41. DOI: 10.1097/01.ju.0000120141.89737.90
10. Johnson S.C., Smith Z.L., Nottingham C. et al. Clinical and radiographic predictors of great vessel resection or reconstruction during retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urology* 2019;123:186–90. DOI: 10.1016/j.urology.2018.08.028
11. Caldarelli G., Minervini A., Guerra M. et al. Prosthetic replacement of the inferior vena cava and the iliofemoral vein for urologically related malignancies. *BJU Int* 2002;90(4):368–74. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2002.02919.x
12. Heidenreich A., Haidl F., Paffenholz P. et al. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol* 2017;28(2):362–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw605
13. Perera G.B., Fujitani R.M., Kubaska S.M. Aortic graft infection: update on management and treatment options. *Vasc Endovascular Surg* 2006;40(1):1–10. DOI: 10.1177/153857440604000101
14. Bunt T.J. Vascular graft infections: an update. *Cardiovasc Surg* 2001;9(3):225–33. DOI: 10.1016/s0967-2109(00)00104-6
15. Vogel T.R., Symons R., Flum D.R. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008;47(2):264–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.10.030
16. Post I.C.J.H., Vos C.G. Systematic review and meta-analysis on the management of open abdominal aortic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58(2):258–81. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.03.013
17. Wilson S.E. New alternatives in management of the infected vascular prosthesis. *Surg Infect* 2001;2(2):171–7. DOI: 10.1089/109629601750469492
18. Valentine R.J. Diagnosis and management of aortic graft infection. *Semin Vasc Surg* 2001;14(4):292–301. DOI: 10.1053/svas.2001.27874
19. Hasse B., Husmann L., Zinkernagel A. et al. Vascular graft infections. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13754. DOI: 10.4414/sm.w.2013.13754

Вклад авторов

Ю.А. Чурина, Г.А. Иванченко, В.О. Потанин, А.А. Деринов, А.Н. Дзюндзя, А.Р. Нигаматуллина: написание текста статьи; Б.М. Тлисов, В.В. Шегельский: написание резюме статьи, разделов «Введение», «Обсуждение»;

Е.А. Безруков, Р.Н. Комаров, П.В. Царьков: разработка плана операции, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.A. Churina, G.A. Ivanchenko, V.O. Potanin, A.A. Derinov, A.N. Dzyundzya, A.R. Nigamatullina: article writing;

B.M. TlisoV, V.V. Shchegelskiy: writing of the summary, Introduction and Discussion sections;

E.A. Bezrukov, R.N. Komarov, P.V. Tsarkov: development of the surgery plan, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Чурина / Yu.A. Churina: <https://orcid.org/0000-0001-9642-8260>

Г.А. Иванченко / G.A. Ivanchenko: <https://orcid.org/0009-0008-6673-1603>

В.О. Потанин / V.O. Potanin: <https://orcid.org/0009-0004-4375-8847>

А.А. Деринов / A.A. Derinov: <https://orcid.org/0000-0001-9449-5945>

А.Н. Дзюндзя / A.N. Dzyundzya: <https://orcid.org/0000-0003-1133-8106>

Б.М. Тлисов / B.M. TlisoV: <https://orcid.org/0000-0003-4094-8771>

А.Р. Нигаматуллина / A.R. Nigamatullina: <https://orcid.org/0009-0001-7725-8339>

В.В. Шегельский / V.V. Shchegelskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5133-011X>

Е.А. Безруков / E.A. Bezrukov: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Р.Н. Комаров / R.N. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

П.В. Царьков / P.V. Tsarkov: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

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: 12.11.2025. Принята к публикации: 15.01.2026. Опубликовано онлайн: 27.02.2026.

Article submitted: 12.11.2025. Accepted for publication: 15.01.2026. Published online: 27.02.2026.

Влияние ретроэлементов на развитие рака предстательной железы

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Рак предстательной железы в 85–95 % случаев является многофакторным заболеванием, ассоциированным со старением и 269 SNP (single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм), большинство из которых располагаются между белоккодирующими генами и в их интронах. Объяснить влияние такого количества полиморфизмов на развитие заболевания можно тем, что в областях расположения SNP находятся гены ретроэлементов и произошедшие от них гены некодирующих РНК. В результате ассоциированные с раком предстательной железы полиморфизмы вызывают изменение активности ретроэлементов, отражаясь в виде наблюдаемых эпигенетических нарушений и нестабильности генома, поскольку ретроэлементы индуцируют хромосомные перестройки. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных исследований, подтверждающих патологическую активацию LINE (long interspersed nuclear elements, длинные диспергированные ядерные элементы), SINE (короткие диспергированные ядерные элементы, short interspersed nuclear elements) и HERV (эндогенные ретровирусы человека, human endogenous retroviruses) у больных раком предстательной железы. Кроме того, ретроэлементы являются основой для зрелых молекул длинных некодирующих РНК, вовлеченных в патогенез болезни, а процессированные транскрипты ретроэлементов функционируют в качестве конкурентных эндогенных РНК. Анализ научной литературы позволил описать 22 микроРНК, произошедшие от ретроэлементов и вовлеченные в патогенез рака предстательной железы, которые могут быть предложены в качестве инструментов для таргетной терапии заболевания.

Ключевые слова: канцерогенез, микроРНК, рак предстательной железы, ретроэлементы, эпигенетический фактор

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на развитие рака предстательной железы. Онкоурология 2025;21(4):140–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-140-149>

Influence of retroelements on the risk of prostate cancer

R. N. Mustafin

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

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

In 85–95 % of cases, prostate cancer is a multifactorial disease associated with aging and 269 SNPs (single-nucleotide polymorphisms) most of which are located between protein-coding genes and in their introns. The effect of such a number of polymorphisms on disease development is explained by the fact that retroelement genes and non-coding RNA genes evolved from them are located in the SNP areas. As a result, prostate cancer-associated polymorphisms cause changes in retroelement activity leading to the observed epigenetic abnormalities and genomic instability because retroelements induce chromosomal rearrangement. Many studies have shown pathological activation of LINE (long interspersed nuclear elements), SINE (short interspersed nuclear elements) and HERV (human endogenous retroviruses) in patients with prostate cancer. Additionally, retroelements serve as the base of mature long non-coding RNAs involved in disease pathogenesis, and processed retroelement transcripts function as competitive endogenous RNAs. Analysis of scientific literature allowed to describe 22 microRNAs evolved from retroelements and involved in prostate cancer carcinogenesis which can potentially be used as instruments for targeted therapy of the disease.

Keywords: carcinogenesis, microRNA, prostate cancer, retroelements, epigenetic factor

For citation: Mustafin R.N. Influence of retroelements on the risk of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(4):140–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-140-149>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в глобальном масштабе является 2-м по распространенности типом рака. Самая высокая заболеваемость РПЖ отмечена в странах Карибского бассейна, Австралии, Европе, Южной и Северной Америке. К немодифицируемым факторам риска заболевания относятся генетическая предрасположенность, семейный анамнез и старение. Вероятность РПЖ увеличивается с 1,8 % у мужчин в возрасте 60–69 лет до 9 % у мужчин старше 70 лет. Из средовых модифицируемых факторов с РПЖ ассоциированы профессиональные вредности, гиподинамия, неправильное питание и курение [1]. По сравнению с употребляющими мясо вегетарианцы и pescетарианцы имеют более низкий риск развития РПЖ [2]. Определено статистически значимое уменьшение вероятности РПЖ у лиц, употребляющих сою. Этот эффект может быть связан с содержанием в данном продукте изофлавонов (фитоэстрогенов) генистеина и даидзеина [3]. Однако значительную роль в развитии РПЖ играют генетические факторы.

От 5 до 15 % случаев РПЖ являются моногенными болезнями (наследственные опухолевые синдромы) вследствие герминальных мутаций в специфических генах – супрессорах опухолей, регулирующих гомологичную рекомбинацию (гены *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*) и репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (гены *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) [4]. Большинство случаев РПЖ спорадические, которые относятся к многофакторным болезням. Согласно результатам близнецовых исследований, наследуемость РПЖ составляет 57 (51–63) % [5]. Соответственно, на развитие данных случаев РПЖ влияют как средовые факторы, так и наследственная предрасположенность, которая определяется по наличию ассоциаций аллельных вариантов специфических генов с заболеванием. Определена значительная ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNP) rs700518, rs2445765, rs700519 в гене *CYP19A1*, белковый продукт которого, ароматаза, превращает тестостерон в эстрадиол. Данная ароматаза не синтезируется в доброкачественных эпителиальных клетках, но экспрессируется в эпителиальных клетках РПЖ. Это свидетельствует об усиленной внутрипростатической конверсии андрогена в эстроген в ходе канцерогенеза [6]. В метаболизме андрогенов участвует также белок UGT2B17, полиморфизм гена которого (делеция в гене *UGT2B17*) также ассоциирован с РПЖ [7]. Проведенные полногеномные анализы (genome-wide association study, GWAS) свидетельствуют об ассоциациях с РПЖ множества различных SNP. Так, в европейской популяции с РПЖ ассоциированы 123 специфических SNP, в других популяциях – 66 SNP [8]. Согласно метаанализу результатов GWAS, известно 269 SNP, ассоциированных с РПЖ [9].

Объяснить влияние такого количества SNP и их популяционные особенности не представляется возможным. Большинство SNP располагаются в межгенных и интронных областях [8], что характерно для большинства многофакторных болезней [10]. В то же время основная часть мобильных элементов (МЭ) генома человека [11] как раз располагается в межгенных и интронных областях. Соответственно, ассоциированные с РПЖ SNP могут оказывать свое влияние на развитие заболевания за счет изменения последовательностей МЭ с нарушением их функционирования и активности. Это согласуется с ролью МЭ в канцерогенезе органов мочеполовой системы [12], а также с ассоциацией РПЖ со старением [1], одной из ключевых причин которого являются патологически активированные ретроэлементы [13].

Мобильные элементы представляют собой диспергированные по геному повторы, способные перемещаться в новый локус путем «вырезания и вставки» (ДНК-транспозоны) и «копирования и вставки» (ретроэлементы). К ретроэлементам относятся содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeat, LTR) эндогенные ретровирусы человека (human endogenous retroviruses, HERV), занимающие 8–9 % всех последовательностей ДНК. Хотя вследствие деградации генов HERV в эволюции они стали неактивными, во всех изучаемых тканях транскрипция HERV все же обнаруживается [14]. К не содержащим LTR ретроэлементам относятся LINE (long interspersed nuclear elements, длинные диспергированные ядерные элементы), составляющие 21 %, SINE (короткие диспергированные ядерные элементы, short interspersed nuclear elements, в том числе Alu-элементы) – 13 % и SVA (SINE-VNTR-Alu) – 0,13 % генома человека [11]. Из 100 тыс. копий LINE1 более 100 имеют полную последовательность и сохраняют способность к транспозициям. Они содержат внутренний промотор на 5'-конце и 2 открытые рамки считывания: ORF-1p (кодирует РНК-связывающий белок) и ORF-2p (кодирует обратную транскриптазу и эндонуклеазу). Однако остальные LINE1 укорочены или сильно изменены мутациями [15].

Точная оценка экспрессии ретроэлементов в тканях и органах проводится с помощью биоинформационных программ и таких методов, как Telescope [16]. Происходящие изменения в структуре геномов клеток злокачественных новообразований анализируются с помощью специального атласа The Cancer Genome Atlas (TCGA) [17]. Поскольку большинство МЭ неактивны вследствие накопления в них изменений, новые мутации, такие как ассоциированные с РПЖ SNP [8, 9], могут вызывать обратный эффект – реактивировать МЭ. В результате при РПЖ наблюдаются изменения эпигенетических факторов, к которым относят экспрессию микроРНК, изменения структуры хроматина и метилирования ДНК [18], поскольку МЭ являются

ключевыми источниками микроРНК [19], а также способствуют удлинению теломер [20].

Кроме того, SNP могут влиять на экспрессию длинных некодирующих РНК (днРНК), также расположенных в межгенных и интронных областях [11] и произошедших в эволюции от МЭ [19], что отражается на эпигенетической регуляции и изменении структуры хроматина [19]. Поскольку различные ретроэлементы отличаются между собой по структуре, функционированию, распределению в геноме человека и количеству копий, представляет интерес рассмотрение влияния ретроэлементов на развитие РПЖ. Воздействие на них с помощью специфических молекул является перспективным направлением в комплексной терапии РПЖ. В данном отношении возможно использовать полностью комплементарные ретроэлементам микроРНК, произошедшие от них в эволюции или образующиеся при процессинге транскриптов ретроэлементов [19]. Использование в качестве инструментов таких микроРНК, ассоциированных с РПЖ, может оказывать двойной эффект на РПЖ — нормализовать нарушенные эпигенетические изменения и активность ретроэлементов. Необходимо рассмотреть роль отдельных ретроэлементов на РПЖ для определения точных путей воздействия.

Влияние LINE на развитие рака предстательной железы

Экспрессия ORF-1p LINE1 была выявлена почти в половине образцов РПЖ [21]. При этом инсерции LINE1 в новые локусы клеток РПЖ определены не менее чем в 60 % случаев всех исследованных тканей рака. Количество ретротранспозиций значительно повышалось при прогрессии опухоли, особенно при метастазировании [22]. Эти данные соответствуют эпигенетическим изменениям геномов РПЖ, для которых характерно гипометилирование промоторов LINE1 по сравнению с нормой, а при метастазирующем РПЖ это гипометилирование значительно более выраженное [23].

LINE1 играют важную роль в развитии РПЖ, поскольку ORF-1p служит коактиватором андрогеновых рецепторов, усиливая их транскрипционную активность и повышая экспрессию простатического специфического антигена в присутствии R1881. С помощью иммунопреципитации определено физическое белок-белковое взаимодействие между LINE1 ORF-1p и рецепторами андрогенов. Кроме того, ORF-1p способствует рекрутированию элементов ответа андрогенов к промоторам гена *PSA*. В результате ORF-1p вызывает пролиферацию лигандзависимых и лиганднезависимых клеток РПЖ [24]. При поиске молекулярных мишеней более эффективной терапии метастатического РПЖ с дефицитом *BRCA2* было обнаружено, что изменение гена *EYA4* обусловлено инсерцией

LINE1 в ходе эволюции рака при лечении, способствуя резистентности субклонов [25].

Поскольку РПЖ ассоциирован с нарушением метилирования генома, проведен анализ влияния данного эпигенетического феномена на изменение экспрессии LINE1. Сравнительный анализ показал гипометилирование LINE1 в 49 % образцов РПЖ со значительной позитивной корреляцией со стадией рака по сравнению с нормой [26]. Полученные результаты были подтверждены в других работах. Было выявлено, что РПЖ в стадии не менее 8 баллов по шкале Глисона ассоциирован со снижением метилирования LINE1, что свидетельствует о роли данного ретроэлемента в прогрессировании РПЖ [27]. При РПЖ потеря экспрессии гена *UXT* (зависимый от рецепторов андрогенов кофактор транскрипции с функцией супрессора опухоли) ассоциирована с высокой степенью по шкале Глисона и низкой выживаемостью пациентов. При этом истощение *UXT* в клетках РПЖ усиливало экспрессию Alu и LINE1 и концентрации белковых продуктов LINE1 в тканях опухоли [28].

Описаны различные уровни уникальных паттернов метилирования LINE1 для каждого типа опухоли и ткани с общей тенденцией к гипометилированию во всех образцах РПЖ [29]. Экспрессия большинства отдельных LINE1 в клетках РПЖ является повышенной [15], что связано с их ролью в иницировании и прогрессировании канцерогенеза РПЖ [30, 31]. При этом определены вариации в ретротранспозициях LINE1 в разных клеточных линиях [32]. О значении LINE1 в патогенезе РПЖ свидетельствует обнаруженное выраженное гипометилирование LINE1 в образцах предстательной железы с обнаружением рака при повторной биопсии, когда при первичной биопсии определялась отрицательная гистология на РПЖ [33].

Влияние Alu-ретроэлементов на развитие рака предстательной железы

Alu относятся к неавтономным ретроэлементам SINE. Это означает, что они нуждаются в ферментах LINE для их интеграции в новый локус генома, поскольку имеют малые размеры — всего 300 п. н. В геноме человека содержится огромное количество Alu, распределенных как в интронах генов, так и в межгенных областях [19]. Благодаря идентичности нуклеотидных последовательностей такие Alu являются «горячими точками» для рекомбинаций и различных хромосомных преобразований [34]. Кроме того, новые вставки Alu в регуляторные области генов могут изменять характер их экспрессии, как было показано в отношении генов — супрессоров опухолей *VHL*, *MSH2*, *TP53* [12]. Для большинства образцов РПЖ характерна хромосомная — сложные хромосомные преобразования [35], причинами которых могут быть индуцированные ретроэлементами Alu изменения [34].

Таблица 1. Происхождение от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез РПЖ

Table 1. MicroRNAs evolved from retroelements and involved in PCa pathogenesis

Ретроэлемент, источник микроРНК [19] Retroelement source of microRNA [19]	МикроРНК, изменение уровня при РПЖ: ↑ – повышение ↓ – снижение [36] MicroRNA, level change in PCa: ↑ – increase ↓ – decrease [36]	Гены, матричные РНК которых являются мишенями микроРНК (https://miRdb.org) Genes whose matrix RNAs are targets of microRNA (https://miRdb.org)
LINE2	miR-28-3p, ↓	<i>FRMD7</i> (FERM domain containing 7), <i>VIM</i> (vimentin), <i>RSBN1L</i> (round spermatid basic protein 1 like), <i>SLC26A3</i> (solute carrier family 26 member 1), <i>C5</i> (complement C5), <i>MBL2</i> (mannose binding lectin 2)
LINE2	miR-28-5p, ↑	<i>TNS3</i> (tensin 3), <i>KIAA0355</i> , <i>FAM126A</i> (family with sequence similarity 126, member A), <i>FOXJ3</i> (forkhead box J3), <i>IKBK</i> (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta), <i>ASPA</i> (aspartoacylase), <i>BCAM</i> (basal cell adhesion molecule)
LINE2	miR-95-3p, ↑	<i>MROH2A</i> (maestro heat like repeat family member 2A), <i>UBE4B</i> (ubiquitination factor E4B), <i>RAI14</i> (retinoic acid induced 14)
LINE2	miR-151a-3p, ↑	<i>FAM120AOS</i> (family with sequence similarity 120, member A opposite strand), <i>AGO2</i> (argonaute RISC catalytic component 2), <i>RPS6KA5</i> (ribosomal protein S6 kinase A5), <i>ME1</i> (malic enzyme 1)
LINE2	miR-151a-5p, ↑	<i>UTY</i> (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat containing, Y-linked), <i>FANCA</i> (Fanconi anaemia, complementation group A), <i>SEZ6L</i> (seizure related 6 homolog like), <i>AK2</i> (adenylate kinase 2)
LINE-RTE-BovB	miR-181c-3p, ↑	<i>NHEJ1</i> (non-homologous end joining factor 1), <i>G3BP2</i> (G3BP stress granule assembly factor 2), <i>IRS1</i> (insulin receptor substrate 1), <i>STK24</i> (serine/threonine kinase 24), <i>ZFH4</i> (zinc finger homeobox 4)
SINE, tRNA-RTE	miR-342-3p, ↑	<i>RFX3</i> (regulatory factor X3), <i>GXYLT1</i> (glucoside xylosyltransferase), <i>KCNA4</i> (potassium voltage-gated channel subfamily A member), <i>TASOR</i> (transcription activation suppressor)
SINE-MIR	miR-345-5p, ↑	<i>EPN3</i> (epsin 3), <i>CTTNBP2NL</i> (CTTNBP2 N-terminal like), <i>YEATS2</i> , <i>RFC1</i> (replication factor C subunit 1), <i>RAB27B</i> (member RAS oncogene family)
LINE2	miR-374a-3p, ↑	<i>PLPPR4</i> (phospholipid phosphatase related 4), <i>RBM27</i> (RNA binding motif protein 27)
LINE2	miR-374b-3p, ↑	<i>PPARGC1A</i> (PPARG coactivator 1 alpha), <i>GABRA2</i> (gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit 2), <i>MARCKSL1</i> (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate family), <i>RASSF10</i> (Ras association domain family member 10)
SINE-MIR	miR-378a-3p, ↓	<i>KLK4</i> (kallikrein related peptidase 4), <i>NR2C2</i> (nuclear receptor subfamily 2, group C, member 2), <i>NKX3-1</i> , <i>KIAA1522</i> , <i>PHC3</i> (polyhomeotic homolog 3), <i>ELAC1</i> (elaC ribonuclease Z1)
LINE2	miR-493-3p, ↓	<i>MRV1</i> (murine retrovirus integration site 1 homolog), <i>KDM2B</i> (lysine-specific demethylase 2B), <i>DPY30</i> (dpy-30, histone methyltransferase complex regulatory subunit)
LINE1	miR-576-5p, ↑	<i>ICAIL</i> (idlet cell autoantigen 1 like), <i>CUL3</i> (cullin 3), <i>CCDC148</i> (coiled-coil domain containing 148), <i>NRA3</i> , <i>ADAMTS3</i> (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 3)
LINE-CR1	miR-582-5p, ↑	<i>GABPB1</i> (GA binding protein transcription factor subunit beta 1), <i>PRDM12</i> (PR domain zinc finger protein 12), <i>ABTB2</i> (Ankyrin repeat and BTB domain containing 2), <i>TNKS2</i> (tankyrase 2), <i>BCL11B</i> (B-cell leukemia/lymphoma 11B), <i>FAM91A1</i> (family with sequence similarity 91 member A1), <i>CRISPLD1</i> (cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 1), <i>SLC44A1</i> (solute carrier family 44 member 1), <i>CAPZA2</i> (capping actin protein of muscle Z-line subunit alpha 2)

Ретроэлемент, источник микроРНК [19] Retroelement source of microRNA [19]	МикроРНК, изменение уровня при РПЖ: ↑ – повышение ↓ – снижение [36] MicroRNA, level change in PCa: ↑ – increase ↓ – decrease [36]	Гены, матричные РНК которых являются мишенями микроРНК (https://miRdb.org) Genes whose matrix RNAs are targets of microRNA (https://miRdb.org)
LINE2	miR-616-5p, ↑	<i>ZNF845</i> (zinc finger protein 845), <i>ZC3H6</i> (zinc finger CCCH-type containing 6), <i>SPAG9</i> (sperm associated antigen 9), <i>SLC35E2A</i> (solute carrier family 35 member E2A), <i>ZNF850</i> (zinc finger protein 850), <i>AKR1D1</i> (aldo-keto reductase family 1, member D1), <i>TMEM33</i> (transmembrane protein 33)
LINE1	miR-625-3p, ↓	<i>ALAS1</i> (delta-aminolevulinic synthase 1), <i>PIP5K1B</i> (phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta), <i>TWISTNB</i> (TWIST neighbor), <i>SLC24A1</i> (solute carrier family 24 member 1), <i>NDUFAF5</i> (NADH: ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 5), <i>FAM151B</i> (family with sequence similarity 151 member B), <i>BBOF1</i> (basal body orientation factor 1), <i>LEPROTL1</i> (leptin receptor overlapping transcript like 1)
LINE2	miR-708-3p, ↑	<i>SCAMP1</i> (secretory carrier membrane protein 1), <i>JARID2</i> (jumonji and AT-rich interaction domain containing protein 2), <i>TRAF3</i> (TNF receptor associated factor 3), <i>VIM</i> (vimentin), <i>BAZ1B</i> (bromodomain adjacent to zinc finger domain 1B)
LINE2	miR-708-5p, ↑	<i>TNS3</i> (tensin 3), <i>KIAA0355</i> , <i>FAM126A</i> (family with sequence similarity 126 member A), <i>FOXJ3</i> (forkhead box J3), <i>IKBKβ</i> (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase beta), <i>TMEM260</i> (transmembrane protein 260), <i>ASPA</i> (aspartoacylase)
LINE2	miR-1249, ↑	<i>GRB14</i> (growth factor receptor bound protein 14), <i>RGN</i> (regucalcin), <i>TBPL2</i> (TATA-box binding protein like 2), <i>SPATA17</i> (spermatogenesis associated 17)
SINE-MIR	miR-1266-5p, ↑	<i>AFG1L</i> (AFG1 like ATPase), <i>FAM168A</i> , <i>TTPAL</i> (alpha tocopherol transfer protein like), <i>MYO18A</i> (myosin XVIII provided by HGNC), <i>TMEM201</i> (transmembrane protein 201), <i>CSRNP1</i> (cysteine and serine rich nuclear protein 1)
LTR-ERV1	miR-1269a, ↓	<i>URI1</i> (prefoldin like chaperone), <i>DAAMI</i> (disheveled associated activator of morphogenesis 1), <i>AGAP1</i> (ArfGAP with GTPase domain, Ankyrin repeat and PH domain 1), <i>CCL11</i> (C-C motif chemokine ligand 11), <i>TRAF3</i> (TNF receptor associated factor 3)
LINE-RTE-BovB	miR-2355-5p, ↑	<i>PP1P5K1</i> (diphosphoinositol pentakisphosphate kinase 1), <i>RAB1B</i> (member RAS oncogene family), <i>PABPN1</i> (poly(A) binding protein)

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; LINE – длинные диспергированные ядерные элементы; SINE – короткие диспергированные ядерные элементы.

Note. PCa – prostate cancer; LINE – long interspersed nuclear elements; SINE – short interspersed nuclear elements.

Ключевым регулятором плюрипотентности и самообновления стволовых клеток является NANOG. Активированные Alu подавляют экспрессию NANOG и пролиферацию опухолевых клеток. На расстоянии 6000 п. н. от гена *NANOG* в 5'-регионе располагается член семейства DR2 Alu (*NANOG*-Alu-Sx). Транскрипт данного ретроэлемента процессируется с образованием гиРНК (repeat-induced РНК), которая обладает комплементарностью с 3'-нетранслируемой областью (untranslated region, 3'UTR) мРНК *NANOG*. Экспрессия *NANOG*-Alu-Sx усиливается вследствие РНК-интер-

ференции *POLR3G* и не изменяется при истощении белка POLR3GL. В то же время POLR3G специфична для недифференцированных клеток и необходима для канцерогенеза. Истощение POLR3G запускает остановку пролиферации клеток РПЖ – одной из причин этого является активация образования гиРНК из транскриптов гена *NANOG*-Alu-Sx [37]. Опубликованный в 2025 г. систематический анализ научной литературы свидетельствует о наличии не менее 6 оригинальных исследований, подтвердивших повышенную экспрессию Alu при РПЖ [38].

О роли Alu в развитии РПЖ могут также свидетельствовать данные об участии в развитии РПЖ произошедших от SINE и LINE (поскольку продукты экспрессии LINE используются для ретротранспозиции этих ретроэлементов) микроРНК [19]. При анализе базы данных OncoMiR [36] из 313 ассоциированных с РПЖ микроРНК было выявлено 22 произошедших от ретроэлементов микроРНК (табл. 1). Из них большинство (18) микроРНК произошли от LINE, 3 – от SINE и 1 – от LTR-содержащих ретроэлементов. Как видно из табл. 1, для большинства (17) из этих специфических микроРНК характерна повышенная экспрессия, что может быть связано с образованием данных молекул из транскриптов ретроэлементов [19] в связи с их активацией. Поэтому в перспективе возможно использование данных микроРНК в качестве объектов для таргетного воздействия в комплексном лечении РПЖ.

Роль LTR-ретроэлементов в развитии рака предстательной железы

В нормальной ткани предстательной железы мРНК эндогенного ретровируса HERV-K, транслируемая в белок gag, слабо экспрессируется. Однако при РПЖ уровни данной мРНК, а также самого белка gag HERV-K значительно повышены у большинства больных [39]. Отражением этой особенности является преимущественная экспрессия в тканях РПЖ белка gag HERV-K, локализованного на 22q11.23 с выработкой аутоантител на этот белок (у 6,8 % пациентов), особенно при запущенном РПЖ (21 %) [40]. Уровни белка gag и его мРНК ретроэлемента HERV-K оказались повышенными у большинства пациентов в тканях РПЖ (12 из 18 образцов) по сравнению с клетками нормальной предстательной железы (1 из 18 образцов) [39]. Анализ базы данных CancerHERVdb показал экспрессию HERV-K gag в 244 из 1357 образцов РПЖ. Была создана база данных CancerHERVdb, в которую включены РНК и белки HERV, антитела против HERV и анти-HERV-T-лимфоциты, участвующие в канцерогенезе, в том числе РПЖ [41].

В недавнем исследовании была определена экспрессия белка gag HERV-K в 10 из 50 образцов опухоли РПЖ [42]. Проведено исследование гуморального ответа против различных эпитопов оболочки HERV-K в плазме пациентов с РПЖ (по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и здоровыми мужчинами) [43]. Экспрессия HERV-K была определена в андроген-чувствительных линиях клеток РПЖ, а последовательности LTR этих HERV, содержащие восприимчивые к стероидам элементы, связывались с рецептором андрогенов и придавали репортерным конструкциям чувствительность к андрогенам [38].

Проведенный в 2024 г. анализ геномного ландшафта показал наличие *de novo* транспозиций ретроэлементов в различных злокачественных новообразованиях, в том числе в РПЖ [44]. С помощью разработанного биоинформационного метода определены локус-специфические дифференциально экспрессируемые HERV при РПЖ (а также при раке толстой кишки и молочной железы, при этом определены общие для всех исследуемых типов злокачественных новообразований 155 HERV). Большинство таких HERV перекрывали белкокодирующие гены или гены днРНК в каждом наборе данных. Более того, подмножество дифференциально экспрессируемых HERV при РПЖ пересекались с дифференциально экспрессируемыми генами, участвующими в развитии РПЖ [14]. При РПЖ происходит не только инактивация гена *TP53* вследствие мутаций [12], но также угнетение ретроэлементами HERV-K эффектов белка p53. Это обусловлено непосредственным взаимодействием между LTR5Hs HERV-K и белком p53. В результате связанный со своей молекулярной мишенью белок p53 не способен оказывать регуляторное воздействие на экспрессию других генов [45].

Взаимосвязь ретроэлементов с длинными некодирующими РНК в патогенезе рака предстательной железы

Помимо микроРНК, в развитии РПЖ участвуют специфические днРНК, также эволюционно тесно связанные с ретроэлементами. ДнРНК представляют собой молекулы длиной более 200 нуклеотидов и классифицируются в зависимости от расположения их генов: интронные днРНК, межгенные днРНК, антисмысловые днРНК. Все они вовлечены в регуляцию экспрессии генов путем ингибирования взаимодействий микроРНК с мРНК-мишенями, действуя в качестве «губок» для микроРНК, связываясь с РНК-полимеразой II, рекрутируя хроматинмодифицирующие комплексы и модифицируя гистоны. Не менее 83 % днРНК содержат хотя бы одну экзонизированную последовательность МЭ [19]. Более того, процессированные транскрипты HERV [46] и LINE [47] сами могут функционировать в качестве днРНК. Около 100 копий LINE1 в геноме человека, которые сохраняют свою способность к транспозициям, функционируют в качестве конкурентных эндогенных РНК, связываясь с микроРНК в качестве «губок», т. е. действуют в качестве днРНК [48]. Поэтому характер функционирования днРНК в тканях РПЖ может отражать особенности активации ретроэлементов.

Систематический анализ научной литературы показал, что днРНК могут функционировать в качестве как онкогенных молекул, так и супрессоров опухолей (рис. 1) [49]. Роль днРНК в патогенезе РПЖ в большинстве случаев описывают путем ингибирования

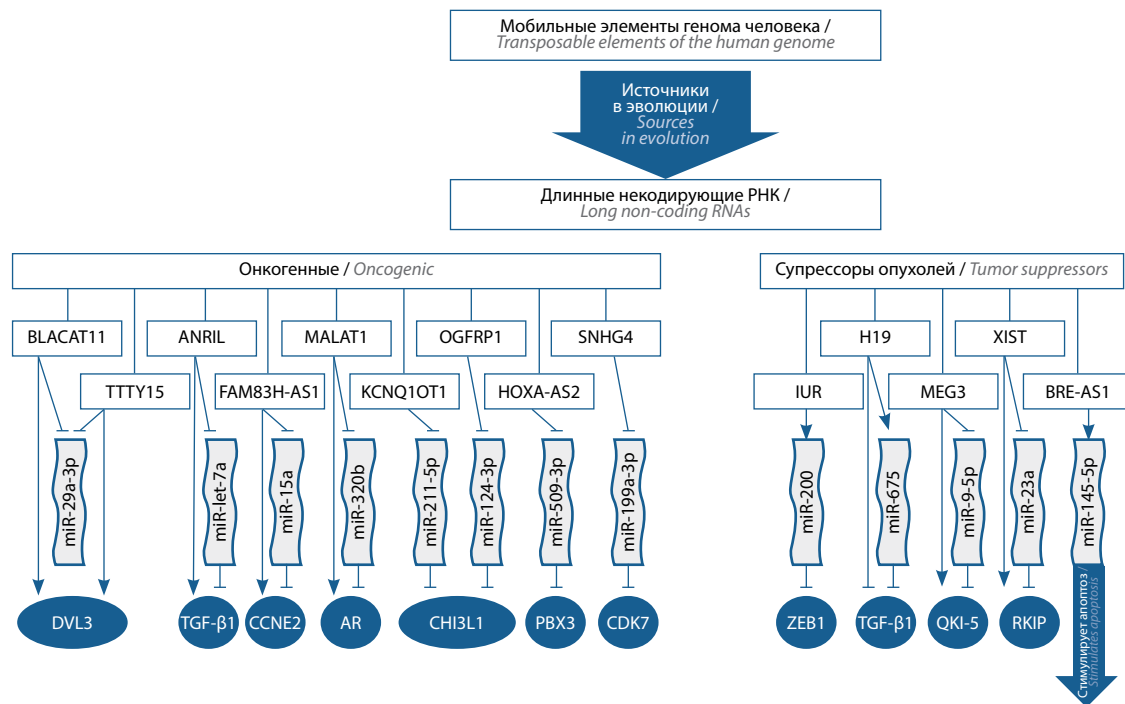


Рис. 1. Роль длинных некодирующих РНК в развитии рака предстательной железы
Fig. 1. The role of long non-coding RNAs in prostate cancer development

или стимуляции экспрессии специфических микроРНК, в результате чего изменяются уровни белков, мРНК которых являются мишенями данных микроРНК. Проведенный в 2023 г. метаанализ показал значительное повышение уровней днРНК PCA3 и MALAT-1 при РПЖ, которые предложены в качестве потенциальных биомаркеров РПЖ [50]. Определены также ассоциации SNP в генах специфических днРНК (таких как *PRNCRI*: rs16901946 G/A, rs13252298 G/A, rs1016343 T/C и rs1456315 G/A) с риском развития РПЖ [51]. Это позволяет объяснить влияние многих ассоциированных с РПЖ SNP, поскольку большинство из них расположены между белоккодирующими генами или в их интронах [8, 9]. В данных областях локализуются многие ретроэлементы, произошедшие от них микроРНК и днРНК [19].

Обсуждение

В связи с описанными фактами о роли ретроэлементов в развитии РПЖ предполагается использовать обратную транскриптазу LINE1 в качестве терапевтической мишени для резистентного к кастрации РПЖ [52]. В экспериментах нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы подавляли рост, миграцию и инвазию опухоли, способствуя старению и гибели клеток РПЖ [53]. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы также показали эффективность в лечении РПЖ [30]. Эффективность данных препаратов была продемонстрирована во II фазе клинического исследования при метастатическом резистент-

ном к кастрации РПЖ с низким уровнем ответа (7,6 %) [54]. В дальнейшем было определено, что ингибиторы обратной транскриптазы способствуют ремоделированию ядерной архитектуры и аутофагии клеток РПЖ [55]. Лечение с использованием различных препаратов позволило выявить уникальные закономерности реактивации ретроэлементов, а транспозиции определенных типов ретроэлементов влияли на экспрессию специфических транскриптов, вовлеченных в канцерогенез [56]. Ингибирование LINE1 с помощью антиретровирусного препарата зидовудин блокировало изменение гена *EYA4*, обусловленного инсерцией LINE1 в ходе эволюции рака при лечении, способствующей резистентности субклонов [25].

Однако ингибирование ретроэлементов может стать причиной прогрессирования РПЖ в связи с ролью продуктов экспрессии ретроэлементов в стимуляции иммунного ответа против опухоли, что используется в методе вирусной мимикрии [57]. Помимо участия в прогрессировании РПЖ определена также роль эпигенетического сайленсинга ретроэлементов в канцерогенезе РПЖ вследствие триметилирования H3K9 в механизмах адаптации к антиандрогенам. Это связано с тем, что экспрессия ретроэлементов стимулирует сигналинг интерферона, тогда как подавление ретроэлементов устраняет иммунный ответ организма против опухоли [58]. В данном отношении перспективен дифференцированный подход, направленный на подавление экспрессии только тех ретроэлементов, которые вовлечены в патогенез РПЖ, с одновременной стиму-

ляцией экспрессии ретроэлементов, активирующих иммунный ответ против опухолей. В качестве инструментов для таких воздействий могут быть использованы описанные в данной статье произошедшие от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез РПЖ.

Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует о роли ретроэлементов в патогенезе РПЖ, поскольку у пациентов с данным заболеванием определяется повышенная экспрессия LINE, SINE и HERV. Данные ретроэлементы приводят к геномной нестабильности и комплексным хромосомным перестройкам в клональной эволюции опухоли, вызывая инактивацию генов – супрессоров опухолей и превращение протоонкогенов в химерные онкогены. Отражением активации ретроэлементов является изменение экспрессии специфических днРНК и микроРНК при РПЖ, по-

скольку ретроэлементы являются эволюционными источниками генов некодирующих РНК, а процессированные транскрипты ретроэлементов сами функционируют в качестве днРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 22 произошедшие от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез РПЖ. Гены ретроэлементов и произошедших от них днРНК и микроРНК расположены главным образом между белоккодирующими генами и в их интронах, где находится большинство ассоциированных, согласно результатам GWAS, полиморфизмов. Этим можно объяснить механизмы влияния SNP на развитие РПЖ, поскольку изменение нуклеотидных последовательностей ретроэлементов и некодирующих РНК отражается на их активности и функционировании. Использование ретроэлементов в качестве объектов для воздействия перспективно для лечения РПЖ, однако требует дифференцированного подхода с использованием микроРНК в качестве инструментов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K. et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors – a systematic review. *Eur Urol* 2023;84(2):191–206. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.021
- Parra-Soto S., Ahumada D., Petermann-Rocha F. et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med* 2022;20(1):79. DOI: 10.1186/s12916-022-02257-9
- Applegate C.C., Rowles J.L., Ranard K.M. et al. Soy consumption and the risk of prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(1):40. DOI: 10.3390/nu10010040
- Vietri M.T., D’Elia G., Caliendo G. et al. Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3753. DOI: 10.3390/ijms22073753
- Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703
- Tang L., Platek M.E., Yao S. et al. Associations between polymorphisms in genes related to estrogen metabolism and function and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Carcinogenesis* 2018;39(2):125–33. DOI: 10.1093/carcin/bgx144
- Cai L., Huang W., Chou K.C. Prostate cancer with variants in CYP17 and UGT2B17 genes: a meta-analysis. *Protein Pept Lett* 2012;19(1):62–9. DOI: 10.2174/092986612798472848
- Eeles R.A., Olama A.A., Benlloch S. et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet* 2013;45(4):385–91. DOI: 10.1038/ng.2560
- Conti D.V., Darst B.F., Moss L.C. Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nat Genet* 2021;53(1):65–75. DOI: 10.1038/s41588-020-00748-0
- Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. *Sci Rep* 2020;10(1):12055. DOI: 10.1038/s41598-020-68881-8
- Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome. *Science* 2022;376(6588):44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
- Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. *Онкоурология* 2022;18(1):136–142. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):136–142. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature* 2021;596(7870):43–53. DOI: 10.1038/s41586-021-03542-y
- Steiner M.C., Marston J.L., Iñiguez L.P. et al. Locus-specific characterization of human endogenous retrovirus expression in prostate, breast, and colon cancers. *Cancer Res* 2021;81(13):3449–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3975
- Whongsiri P., Goering W., Lautwein T. et al. Many different LINE-1 retroelements are activated in bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9433. DOI: 10.3390/ijms21249433
- Bendall M.L., de Mulder M., Iñiguez L.P. et al. Telescope: characterization of the retrotranscriptome by accurate estimation of transposable element expression. *PLoS Comput Biol* 2019;15(9):e1006453. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006453
- Tomczak K., Czerwińska P., Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(1A):A68–77. DOI: 10.5114/wo.2014.47136
- Rafikova G., Gilyazova I., Enikeeva K. et al. Prostate cancer: genetics, epigenetics and the need for immunological biomarkers. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12797. DOI: 10.3390/ijms241612797
- Park E.G., Ha H., Lee D.H. et al. Genomic analyses of non-coding RNAs overlapping transposable elements and its implication to human diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(16):8950. DOI: 10.3390/ijms23168950
- Bergmann M. A role of LINE-1 in telomere regulation. *Front Biosci* 2018;23:1310–9. DOI: 10.2741/4645
- Rodić N., Sharma R., Sharma R. et al. Long interspersed element-1 protein expression is a hallmark of many human cancers. *Am J Pathol* 2014;184(5):1280–6. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.01.007
- Tubio J.M.C., Li Y., Ju Y.S. et al. Mobile DNA in cancer. Extensive transduction of nonrepetitive DNA mediated by L1

- retrotransposition in cancer genomes. *Science* 2014;345(6196):1251343. DOI: 10.1126/science.1251343
23. Yegnasubramanian S., Haffner M.C., Zhang Y. et al. DNA hypomethylation arises later in prostate cancer progression than CpG island hypermethylation and contributes to metastatic tumor heterogeneity. *Cancer Res* 2008;68(21):8954–67. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6088
 24. Lu Y., Feng F., Yang Y. et al. LINE-1 ORF-1p functions as a novel androgen receptor co-activator and promotes the growth of human prostatic carcinoma cells. *Cell Signal* 2013;25(2):479–89. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.11.004
 25. Ketola K., Kaljunen H., Taavitsainen S. et al. Subclone eradication analysis identifies targets for enhanced cancer therapy and reveals L1 retrotransposition as a dynamic source of cancer heterogeneity. *Cancer Res* 2021;81(19):4901–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0371
 26. Florl A.R., Steinhoff C., Müller M. et al. Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation. *Br J Cancer* 2004;91(5):985–94. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602030
 27. Fiano V., Zugna D., Grasso C. et al. LINE-1 methylation status in prostate cancer and non-neoplastic tissue adjacent to tumor in association with mortality. *Epigenetics* 2017;12(1):11–8. DOI: 10.1080/15592294.2016.1261786
 28. Wang Y., Schafler E.D., Thomas P.A. et al. Prostate-specific loss of UXT promotes cancer progression. *Oncotarget* 2019;10(7):707–16. DOI: 10.18632/oncotarget.26573
 29. Sharma A., Jamil M.A., Nuesgen N. et al. Detailed methylation map of LINE-1 5'-promoter region reveals hypomethylated CpG hotspots associated with tumor tissue specificity. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(5):e601. DOI: 10.1002/mgg3.601
 30. Sciamanna I., Landriscina M., Pittoggi C. et al. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth. *Oncogene* 2005;24(24):3923–31. DOI: 10.1038/sj.onc.1208562
 31. Du Q., Stow E.C., LaCoste D. et al. A novel role of TRIM28 B box domain in L1 retrotransposition and ORF2-mediated cDNA synthesis. *Nucleic Acids Res* 2023;51(9):4429–50. DOI: 10.1093/nar/gkad247
 32. Briggs E.M., Ha S., Mita P. et al. Long interspersed nuclear element-1 expression and retrotransposition in prostate cancer cells. *Mob DNA* 2018;9:1. DOI: 10.1186/s13100-017-0106-z
 33. Zelic R., Fiano V., Zugna D. et al. Global hypomethylation (LINE-1) and gene-specific hypermethylation (GSTP1) on initial negative prostate biopsy as markers of prostate cancer on a rebiopsy. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):984–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0606
 34. Wang H., Li Y., Truong L.N. et al. CtIP maintains stability at common fragile sites and inverted repeats by end resection-independent endonuclease activity. *Mol Cell* 2014;54:1012–21. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.012
 35. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153:666–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.021
 36. Wong N.W., Chen Y., Chen S., Wang X. OncoMiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics* 2018;34(4):713–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx627
 37. Petrie J.L., Swan C., Ingram R.M. et al. Effects on prostate cancer cells of targeting RNA polymerase III. *Nucleic Acids Res* 2019;47(8):3937–56. DOI: 10.1093/nar/gkz128
 38. Sobhani N., Tierno D., Pavan N. et al. Circulating cell-free DNA integrity for breast and prostate cancer: what is the landscape for clinical management of the most common cancers in women and men? *Int J Mol Sci* 2025;26(3):900. DOI: 10.3390/ijms26030900
 39. Rezaei S.D., Hayward J.A., Norden S. et al. HERV-K Gag RNA and protein levels are elevated in malignant regions of the prostate in males with prostate cancer. *Viruses* 2021;13(3):449. DOI: 10.3390/v13030449
 40. Reis B.S., Jungbluth A.A., Frosina D. et al. Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous retrovirus GAG protein. *Clin Cancer Res* 2013;19(22):6112–25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3580
 41. Stricker E., Peckham-Gregory E.C., Scheurer M.E. CancerHERVdb: Human Endogenous Retrovirus (HERV) expression database for human cancer accelerates studies of the retrovirome and predictions for HERV-based therapies. *J Virol* 2023;97(6):e0005923. DOI: 10.1128/jvi.00059-23
 42. Ouariagli I., Alaoui Sosse S., Laraqui A. et al. Evaluating the expression levels of Human Endogenous Retrovirus-K 10 (HERV-K10) Gag as a biomarker in prostate cancer tissue. *Cureus* 2024;16(7):e64275. DOI: 10.7759/cureus.64275
 43. Manca M.A., Solinas T., Simula E.R. et al. HERV-K and HERV-H env proteins induce a humoral response in prostate cancer patients. *Pathogens* 2022;11(1):95. DOI: 10.3390/pathogens11010095
 44. Annapragada A.V., Niknafs N., White J.R. et al. Genome-wide repeat landscapes in cancer and cell-free DNA. *Sci Transl Med* 2024;16(738):eadj9283. DOI: 10.1126/scitranslmed.adj9283
 45. Liu M., Jia L., Li H. et al. p53 binding sites in Long Terminal Repeat 5Hs (LTR5Hs) of Human Endogenous Retrovirus K Family (HML-2 Subgroup) play important roles in the regulation of LTR5Hs transcriptional activity. *Microbiol Spectr* 2022;10(4):e0048522. DOI: 10.1128/spectrum.00485-22
 46. Sexton C.E., Tillett R.L., Han M.V. The essential but enigmatic regulatory role of HERVH in pluripotency. *Trends Genet* 2022;38(1):12–21. DOI: 10.1016/j.tig.2021.07.007
 47. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell* 2018;46(20):132–4. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
 48. Esposito M., Gualandi N., Spirito G. et al. Transposons Acting as competitive endogenous RNAs: in-silico evidence from datasets characterised by L1 overexpression. *Biomedicine* 2022;10(12):3279. DOI: 10.3390/biomedicine10123279
 49. Mirzaei S., Paskeh M.D.A., Okina E. et al. Molecular landscape of lncRNAs in prostate cancer: a focus on pathways and therapeutic targets for intervention. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):214. DOI: 10.1186/s13046-022-02406-1
 50. Li Y., Wei C., Huang C. et al. Long noncoding RNA as a potential diagnostic tool for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers* 2023;28(1):1–10. DOI: 10.1080/1354750X.2022.2142293
 51. Huang X., Zhang W., Shao Z. Association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018;38(4):BSR20180365. DOI: 10.1042/BSR20180365
 52. Houede N., Piazza P.V., Pourquier P. LINE-1 as a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23(7):1292–309. DOI: 10.2741/4644
 53. Carlini F., Ridolfi B., Molinari A. et al. The reverse transcription inhibitor abacavir shows anticancer activity in prostate cancer cell lines. *PLoS One* 2010;5(12):e14221. DOI: 10.1371/journal.pone.0014221
 54. Houédé N., Pulido M., Mourey L. et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of efavirenz in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2014;19(12):1227–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0345
 55. Bellisai C., Sciamanna I., Rovella P. et al. Reverse transcriptase inhibitors promote the remodelling of nuclear architecture and induce autophagy in prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2020;478:133–45. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.029
 56. Terrazzan A., Vanini R., Ancona P. et al. State-of-the-art in transposable element modulation affected by drugs in malignant prostatic cancer cells. *J Cell Biochem* 2024;125(5):e30557. DOI: 10.1002/jcb.30557
 57. Мустафин Р.Н. Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2023;19(4):158–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166
 58. Baratchian M., Tiwari R., Khalighi S. et al. H3K9 methylation drives resistance to androgen receptor-antagonist therapy in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(21):e2114324119. DOI: 10.1073/pnas.2114324119

ORCID автора / ORCID of author

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.11.2024. **Принята к публикации:** 03.07.2025. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.
Article submitted: 02.11.2024. **Accepted for publication:** 03.07.2025. **Published online:** 27.02.2026.

Генетическая предрасположенность к раку мочевого пузыря

А.Р. Зарипова¹, М.А. Бермишева^{1,2}, И.Р. Гилязова^{1,2}, А.А. Измаилов³

¹Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 71;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

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

Контакты: Марина Алексеевна Бермишева marina_berm@mail.ru

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из широко распространенных видов злокачественных новообразований в мире, представляя собой актуальную проблему современной онкологии. Разные факторы внешней и внутренней среды увеличивают вероятность развития заболевания. Генетическая предрасположенность индивидов к развитию опухолей мочевого пузыря представляет особый интерес.

Цель исследования – анализ современных достижений в изучении генетических факторов РМП и оценка перспектив дальнейших исследований в этой области.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ литературы, доступной в базе данных PubMed преимущественно за последние несколько лет.

Результаты и заключение. Небольшой процент случаев заболевания связан с наследственными синдромами, для которых характерно развитие РМП. Среди генов, ассоциированных с развитием РМП, можно выделить гены, регулирующие метаболизм канцерогенов, репарацию ДНК и клеточный цикл. На сегодняшний день сложилось ясное видение того, что в развитие большинства случаев заболевания редко вовлечены гены высокого риска, но существует множество полиморфных локусов с низкой пенетрантностью и умеренными эффектами, которые в совокупности повышают риск развития РМП, указывая на сложную полигенную модель наследования данного заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетическая предрасположенность, ген, патогенный вариант, однонуклеотидный полиморфный вариант, семейные формы рака

Для цитирования: Зарипова А.Р., Бермишева М.А., Гилязова И.Р., Измаилов А.А. Генетическая предрасположенность к раку мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(4):150–61.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-150-161>

Genetic susceptibility to bladder cancer

A.R. Zaripova¹, M.A. Bermisheva^{1,2}, I.R. Gilyazova^{1,2}, A.A. Izmailov³

¹Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia

Contacts: Marina Alekseyevna Bermisheva marina_berm@mail.ru

Background. Bladder cancer (BC) is one of the most common cancers worldwide, representing an urgent problem of modern oncology. Various external and internal environmental factors increase the disease risk. Genetic susceptibility to BC is unquestioned and actively researched nowadays.

Aim. To analyze current advances in genetic factors of BC and to assess the prospects for further research in this area.

Materials and methods. A systematic analysis of modern literature available in the PubMed database was conducted.

Results and conclusion. A small part of BC cases is associated with hereditary syndromes, which are characterized by BC development. Genes regulating cellular metabolism, DNA repair, and cell cycle are associated with BC. Today, there is a clear understanding that high-risk genes are rarely involved in the development of most BC cases, but there

are many polymorphic loci with low penetrance and moderate effects that acting together increase BC risk, indicating a complex polygenic inheritance pattern for this disease.

Keywords: bladder cancer, genetic susceptibility, gene, pathogenic variant, single nucleotide polymorphisms, hereditary cancer

For citation: Zaripova A.R., Bermisheva M.A., Gilyazova I.R., Izmailov A.A. Genetic susceptibility to bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):150–61. (In Russ.).

DOI:<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-150-161>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из распространенных онкологических заболеваний в мире: ежегодно регистрируется 573 тыс. новых случаев заболевания и 213 тыс. смертей от него [1]. В России за период 2012–2021 гг. зафиксировано повышение заболеваемости РМП, а в 2022 г. зарегистрировано более 15,5 тыс. новых случаев РМП с подтвержденным диагнозом в 96,9 % случаев [2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РМП занимает 9-е место [3]. Уровень заболеваемости у женщин ниже, чем у мужчин. Смертность от РМП во многих индустриально развитых странах составляет от 3 до 8,5 %, в России данный показатель равен 3,8 % [2].

Рак мочевого пузыря преимущественно выявляется у пациентов старшего возраста, медленно прогрессирует, в большинстве случаев имеет хороший прогноз, но часто рецидивирует. У 60 % пациентов диагностируют немышечно-инвазивный РМП с частотой рецидивов 50–70 %, приблизительно у 20 % пациентов диагностируют мышечно-инвазивный РМП [4]. Риск прогрессирования немышечно-инвазивного рака в мышечно-инвазивный через 5 лет варьирует в пределах от 6 до 45 % [5, 6]. Мышечно-инвазивный РМП является агрессивной формой заболевания с 5-летней выживаемостью менее 15 % [7].

Развитию РМП способствуют многочисленные факторы риска. К факторам окружающей среды относят курение, некоторые профессиональные воздействия и загрязняющие вещества в питьевой воде. Риск развития РМП у курильщиков в 4 раза выше, чем у некурящих [8]. Одним из важных факторов риска является генетическая предрасположенность к РМП. Еще в 1967 г. Фраумени и Томас описали семейный случай РМП, где у отца и его 3 сыновей было диагностировано данное заболевание [9]. Близнецовый анализ выявил, что до 30 % случаев РМП обусловлены генетической составляющей. Результаты исследований семейного РМП и исследований «случай–контроль» показали, что у людей с отягощенным семейным анамнезом РМП вероятность его развития примерно в 2 раза выше. Так, при исследовании семейного РМП было обнаружено, что риск развития данной патологии удваивается

для лиц, родственники 1-й степени родства которых страдают РМП (отношение шансов (ОШ) 1,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,9) [10]. При наличии брата или сестры с РМП риск развития заболевания возрастает более чем в 2,5 раза (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,3–5,3) по сравнению с индивидами без онкологических заболеваний в семье. Риск РМП также повышается при наличии родственника 1-й степени родства с раком женских половых органов в анамнезе (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,1), меланомой (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,02–3,6) и раком, ассоциированным с табакокурением (ОШ 1,3; 95 % ДИ 1,06–1,6) [10]. Несмотря на полученные данные о важной роли генетического фактора в увеличении риска развития заболевания РМП, до сих пор мало информации о том, как этот риск изменяется в зависимости от возраста, пола, семейных характеристик.

Наследственные онкологические синдромы и гены, ассоциированные с повышенным риском развития рака мочевого пузыря

Развитие РМП у пациентов с синдромом Линча (СЛ), синдромом Костелло (СК), синдромом Аперта и аденоматозным полипозным синдромом позволяет сделать заключение, что редкие варианты в генах, вовлеченных в такие сигнальные пути, как контроль клеточного цикла и передача митогенного сигнала, играют непосредственную роль в патогенезе РМП [11]. Связь между СЛ и более высоким риском уротелиальной карциномы почек и мочевого пузыря хорошо известна [12]. Диагноз СЛ устанавливается у пробанда путем выявления при молекулярно-генетическом тестировании патогенного варианта в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или делеции гена *EPCAM*, которая приводит к инактивации *MSH2* за счет гиперметилирования промотора [13]. Данные гены кодируют группу белков системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR), которые взаимодействуют как гетеродимеры и способны распознавать и восстанавливать неправильно спаренные основания и небольшие петли, образованные в результате вставок или делеций [14, 15]. Нарушения функционирования белков репарации ДНК приводят к геномной нестабильности, которая имеет решающее значение для эволюции опухолей.

Продукт гена *MSH2* является основным корректирующим белком MSH. Для исправления неправильно спаренных оснований он создает 2 отдельных гетеродимера с *MSH6* и *MSH3* [16], которые связываются с неправильно спаренными основаниями, проверяя постреплицированную цепь ДНК и иницируя репарацию ДНК. Их последующее присоединение к комплексам *MLH1/PMS2* приводит к разрушению мутантного фрагмента ДНК и перезапуску его синтеза. Белки MMR вместе с ДНК претерпевают повторяющиеся конформационные изменения. Было показано, что после обнаружения ошибочно спаренных нуклеотидов гетеродимер *MSH2–MSH3* изгибает спираль ДНК, и это конформационное изменение обеспечивает правильную репарацию. Когда распознается несоответствие G/T, комплекс *MSH2–MSH6* обменивает аденозиндифосфат (АДФ) на аденозинтрифосфат, таким образом, функционируя как молекулярный переключатель. После распознавания ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК и связывания первого гетеродимера другие молекулы, такие как ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), фактор репликации C (RFC), гетеродимер *MLH1–PMS2* и экзонуклеаза 1 (EXO1), привлекаются к комплексу, что приводит к его окончательной диссоциации [17]. *MLH1* образует гетеродимеры с 3 различными мономерами *PMS2*, *MLH2* (*PMS1*) или *MLH3*, которые привлекаются в комплекс MMR при первом обнаружении ошибочно спаренных нуклеотидов. Роль вторых линий гетеродимерных комплексов зависит от активности комплекса *MLH1–PMS2*, который обладает эндогенной эндонуклеазной активностью и разрезает метилированную цепь ДНК. Одноцепочечные разрывы, образующиеся таким образом, являются сигналом для последующих процессов репарации. Разрезанная цепь ДНК вблизи несоответствий нуклеотидов служит точкой входа для экзонуклеазы EXO1, которая необходима для деградации цепи ДНК, содержащей неспаренные основания. *PMS2* (*MLH4*) может поддерживать целостность генома на разных уровнях, в первую очередь через репарацию ДНК, а также из-за его взаимодействий с p53 и p73, играя важную роль в апоптозе, вызванном повреждением ДНК [17].

В совокупности злокачественные новообразования мочевых путей представляют собой 3-й наиболее распространенный вид опухолей, ассоциированный с СЛ, у мужчин и женщин (2–20 %) [18, 19]. R.S. van der Post и соавт. показали, что у пациентов с СЛ, имеющих герминальную мутацию *MSH2*, повышен риск развития уротелиального РМП. РМП также связан с мутациями в гене *MSH6* или *MLH1* [20]. Заболевания, связанные с абберациями в гене *MSH3*, включают колоректальный рак, рак мочевого пузыря и рак эндометрия [17]. S.C. Skeldon и соавт. оценили риск развития РМП, проанализировав данные 321 пациента с мутациями в генах MMR. Среди индивидов с мутациями в гене

MSH2 у 6,21 % произошло развитие РМП. Относительный риск развития РМП у носителей мутантного аллеля *MSH2* был значительно выше ($p < 0,001$) по сравнению с общей популяцией, и такие индивиды имели более ранний возраст начала заболевания (59,6 года против >70 лет) [21], что свидетельствует о необходимости ежегодного анализа мочи с возраста 30 лет у пациентов с известной мутацией в гене *MSH2*.

A.J. Nassour и соавт. провели метаанализ, объединивший данные 6760 человек, и оценили риск развития РМП у носителей герминальных мутаций СЛ по сравнению с общей популяцией. Было показано, что у носителей патогенных вариантов в генах СЛ риск развития РМП в 7,5 раза выше по сравнению с индивидами без мутаций (ОШ 7,48; 95 % ДИ 3,70–15,13; $p < 0,01$) [12].

При РМП с герминальными патогенными вариантами в любом из 4 генов MMR 5- и 10-летняя выживаемость составляет 93 и 81 % соответственно [22]. Таким образом, РМП является частью спектра опухолей СЛ, и в таком случае следует рассмотреть возможность динамического наблюдения за пациентами с герминальными мутациями в гене *MSH2*.

При дефиците MMR в клетке возрастает скорость возникновения мутаций и происходит изменение длин микросателлитных повторов – нестабильность микросателлитов (microsatellite instability, MSI). MSI – это тип геномной нестабильности, характерный для опухолевых клеток, который может служить как предиктивным, так и прогностическим маркером. Опухоли с высоким уровнем MSI имеют более благоприятный прогноз по сравнению с опухолями со стабильным или низким MSI [23]. Тот факт, что у пациентов с более высоким общим уровнем MSI отмечается тенденция к более длительной выживаемости, можно объяснить иммунотерапевтическим ответом, который происходит в опухолевых клетках с повышенной скоростью мутаций. Большее количество мутантных и укороченных белков в этих клетках способствует «пробуждению» иммунной системы и замедлению прогрессии опухоли [24]. В работе D.J. McGrail и соавт. продемонстрировано, что обилие дестабилизирующих мутаций в опухолях с MSI вызывает нестабильность протеома и накопление неправильно свернутых белков [25]. Это объясняет парадокс более длительного выживания и более высокого MSI у таких пациентов. Также было показано, что MMR-дефицитные опухолевые клетки используют путь деградации, опосредованный Nedd8, для облегчения выведения неправильно свернутых белков. Блокада этого пути с помощью *MLN4924* (певонедистат) приводит к накоплению неправильно свернутых белковых агрегатов, в конечном итоге вызывая иммуногенную гибель клеток с дефицитом MMR. Чтобы использовать иммуногенную гибель клеток, D.J. McGrail и соавт. объединили лечение *MLN4924* с ингибированием рецептора PD-1 (рецептор

программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) и обнаружили, что такая комбинация является синергической, значительно повышая эффективность по сравнению с любым лечением по отдельности [25].

Для определения MSI обычно используют стандартные методы молекулярной биологии, хотя в последнее время были исследованы и внедрены новые подходы к их диагностике. В первую очередь это относится к использованию секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) и разработке специальных панелей секвенирования MSI. Для выявления фенотипа dMMR/MSI доступны такие методы, как определение экспрессии белков MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) в опухолевой ткани с помощью иммуногистохимии и молекулярное тестирование ДНК опухоли MSI с помощью полимеразной цепной реакции, которое определяет уровень нестабильности микросателлитных маркеров. Сравнение классических диагностических методов и NGS показало высокую точность определения MSI для последнего [26, 27]. Преимуществами NGS являются скорость анализа, дополнительное определение общей мутационной нагрузки исследуемой опухоли, отсутствие необходимости сравнения с нормальной тканью.

Синдром Костелло — редкий моногенный синдром, проявляющийся множественными врожденными аномалиями, нарушениями психомоторного и физического развития. Особенностью СК являются наличие множественных папиллом и повышенный риск развития злокачественных новообразований [28], вызванных герминальными мутациями в компонентах и регуляторах сигнального пути RAS/MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), при котором белок RAS (небольшая гуанозинтрифосфатгидролаза, или ГТФаза) действует как сигнальный центр «вкл-выкл» внутри клетки. Белки RAS состоят из большого семейства ГТФаз, из которых наиболее часто изучаются гены *KRAS*, *NRAS* и *HRAS*, поскольку они обычно мутируют в клетках опухоли. Белки RAS имеют множество эффекторов нижестоящего пути, из которых путь MAPK изучен лучше всего из-за его роли в онкогенезе, он участвует в дифференцировке, транскрипции, пролиферации, прохождении клеточного цикла и апоптозе, а его нарушения во время развития имеют мультисистемные последствия. СК вызван специфическими гетерозиготными активирующими мутациями в высококонсервативном гене *HRAS*, кодирующем гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви [29], в то время как приобретенные мутации *HRAS* в соматических клетках связаны со спорадическими опухолями. СК обычно является результатом возникновения герминальных мутаций *de novo*, хотя спектр мутаций при данном синдроме ограничен [30]. Мутации *HRAS*, ассоциированные с СК, приводят к конститутивной активации белка RAS, дисрегуляции пути RAS/MAPK [29, 31].

Дети и взрослые с СК имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, преимущественно эмбриональной рабдомиосаркомы в раннем детстве, РМП в подростковом и раннем взрослом возрасте и нейробластомы. В работе E. Astiazaran-Symonds и соавт. был рассчитан совокупный риск развития злокачественных новообразований к 20 годам, который составил 13 % [32]. В настоящее время точно не установлено, зависит ли значение данного показателя от типа мутации. Выявлено, что у 80 % индивидов с СК встречается миссенс-мутация *HRAS**p.G12S, которая преобладает и у пациентов со злокачественными новообразованиями. У пациентов с СК переходно-клеточный РМП является 2-м по частоте встречаемости (2,2 %), чаще возникая у взрослых, чем у детей [32].

В настоящее время неясно, является ли РМП частью фенотипа синдрома Аперта. Зарегистрирован единственный случай папиллярной уротелиальной карциномы мочевого пузыря у ребенка с синдромом Аперта, вызванным патогенным вариантом гена *FGFR2*, но соматических вариантов в гене *FGFR3*, ассоциированных с этим типом рака, у ребенка выявлено не было [33].

Если речь идет об аденоматозном полипозном синдроме, то для него в первую очередь характерно развитие аденоматозных полипов в толстой и прямой кишке. Этиологической причиной развития аденоматозного полипозного синдрома является наличие герминальной мутации в одном из генов, кодирующих белки-регуляторы межклеточной адгезии и апоптоза (*APC*, *MUTYH*). Белок *MUTYH* участвует в эксцизионной репарации оснований и необходим для устранения повреждений ДНК активными формами кислорода перед делением клеток. Мутации в гене *MUTYH* ассоциированы со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, двенадцатиперстной кишки, яичников и кожи, фенотипические проявления иногда напоминают СЛ [34]. Так, в работе A. K. Win и соавт. показано, что биаллельные носители мутаций подвергаются высокому риску развития РМП и рака яичников [35]. A. H. Nassar и соавт. выявили, что 2 % случаев уротелиальной карциномы ассоциированы с герминальными мутациями в гене *MUTYH* [36].

Применение современных технологий NGS позволяет исследователям получить богатый материал для анализа. Так, в 2 работах, опубликованных в 2020 г., было проведено секвенирование панели генов, ассоциированных с разными типами онкологических заболеваний, преимущественно у пациентов со спорадическим РМП. Оба исследования выявили герминальные патогенные и вероятно патогенные варианты в 13,7 и 24 % случаев соответственно [36, 37]. Мутации наиболее часто встречались в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2*, *CHEK2*, *ERCC3*, *MLH1* и *ATM*. Гены *BRCA1* и *BRCA2* известны в первую очередь как гены высокого риска развития рака молочной железы и рака яични-

ков, патогенные варианты в которых являются ключевыми факторами развития этих онкологических заболеваний. *BRCA1* и *BRCA2* поддерживают стабильность генома, участвуя в процессе репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR). В пролиферирующих клетках HRR необходима для репарации двуниевых разрывов ДНК, которые возникают главным образом во время репликации ДНК. Это основной путь точного восстановления ДНК, который активен во время фаз клеточного цикла S и G₂ [38]. Оказалось, что герминальные мутации в генах репарации повреждений ДНК составляют 78 % патогенных вариантов. Повышенный риск развития уротелиальной карциномы связан с генами *MSH2* (ОШ 15,4; 95 % ДИ 7,1–32,7), *MLH1* (ОШ 15,9; 95 % ДИ 4,4–67,7), *BRCA2* (ОШ 5,7; 95 % ДИ 3,2–9,6) и *ATM* (ОШ 3,8; 95 % ДИ 1,8–8,3) [36].

В результате секвенирования экзома у пациентов с РМП, имеющих семейную историю заболевания, а также проведенного сегрегационного анализа РМП в родословных нескольких семей были идентифицированы патогенные варианты в генах *MLH1* и *MSH2*, а также в генах углеводного метаболизма *IDH1* и *ME1* [11]. В большинстве случаев выявленные варианты и соответствующие им гены были уникальны для каждой семьи, тем не менее авторы исследования определили общие онтологические категории и биологические пути, ассоциированные с семейным РМП. Например, вариант с.182A>C (p.Q61P) в гене *MSH2*, обнаруженный в семье с РМП, был также выявлен у пациентки, соответствующей критериям Bethesda для тестирования на микросателлитную нестабильность (СЛ), у которой в возрасте 44 и 50 лет манифестировал рак яичников и колоректальная карцинома [39]. Вариант с.1852_1853delinsGC (p.K618A) в гене *MLH1* сегрегировал с патологическим фенотипом у обследованных членов одной семьи [11], а в функциональных исследованиях было показано, что данная мутация ослабляет взаимодействие между *MLH1*-*PMS2* [40].

Ферментативная активность белков *IDH1* и *ME1* приводит к увеличению клеточной концентрации сниженного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), который можно использовать для нейтрализации избытка активных форм кислорода, вырабатываемых стрессовыми стимулами, включая ксенобиотики [11]. Возможно, что важным связующим фактором между мутациями в генах *ME1*, *IDH1* и РМП является курение, что проявляется снижением эффективности этих 2 ферментов в детоксикации ксенобиотиков, образующихся при употреблении табака.

Одной из часто выявляемых мутаций при РМП оказалась делеция с.1100del (p.T367Mfs*15) в гене *CHEK2*, которая приводит к потере киназной активности фермента. Киназа *CHEK2* регулирует репарацию ДНК посредством фосфорилирования *BRCA2*, а также прохождения контрольных точек клеточного цикла.

Известно, что вариант с.1100del ассоциирован с умеренным риском развития рака молочной железы [41] и чаще встречается в популяциях Северной Европы [42]. В исследовании А. Ретов и соавт. данный вариант был определен с частотой 2,6 % (95 % ДИ 0,71–6,52) у 77 пациентов с РМП [11]. Патогенные/условно патогенные варианты в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* и *MUTYH* были выявлены в 16,9 % семейных случаев РМП.

Определение мутации в генах гомологичной репарации важно для выбора тактики лечения пациентов, являющихся носителями патогенных вариантов в этих генах. Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) в настоящее время одобрены для лечения 4 видов рака, связанных с *BRCA*, а именно рака яичников, поджелудочной железы, предстательной железы и молочной железы. Ингибирование PARP предотвращает восстановление одноцепочечных разрывов ДНК. Таким образом, при наличии мутаций в генах гомологичной рекомбинации ингибирование PARP приводит к накоплению избыточных повреждений ДНК, которые становятся летальными для опухолевых клеток. В ряде работ представлены результаты использования ингибиторов PARP в лечении РМП [43, 44]. Учитывая распространенность изменений DDR (DNA Damage Response, ответ на повреждение ДНК) в значительной подгруппе пациентов с прогрессирующим и мышечно-инвазивным РМП, ингибирование PARP является многообещающей терапевтической стратегией. Однако, как обсуждается в исследовании А. Tripathi и S.P. Lerner, на пути к клиническому применению ингибиторов PARP при лечении уротелиальной карциномы существуют определенные проблемы [45].

Интерес вызывают результаты онтологического анализа генов, вовлеченных в биогенез ресничек, таких как *CC2D2A*, *DNAAF4*, *DNAH5*, *IQCB1* и *RSPH1*. Изменения в этих генах были выявлены в группе индивидов с семейным РМП в 8 % случаев. В ряде исследований было показано, что данный процесс вовлечен в развитие опухолей [46–48], а в работе А.С. Andrew и соавт. обнаружено, что полиморфный локус rs8173 в гене *AURKA*, участвующем в регуляции разборки ресничек при митозе, ассоциирован с повышенным риском развития РМП [49].

Первичные реснички представляют собой одиночные выступы на основе микротрубочек, окруженные цилиарной мембраной, оснащенной избранными рецепторами, которые управляют важными сигнальными путями, контролирующими рост, дифференцировку, развитие и гомеостаз клеток. В зависимости от типа клеток первичная сборка ресничек происходит внутриклеточно или на поверхности клетки. Первичная ресничка присутствует в большинстве клеток млекопитающих, обычно достигает длины 3–10 мкм, присутствует в виде единственной копии [50, 51] и помогает контролировать

функцию и поведение клетки. Наличие или отсутствие первичных ресничек является заметной особенностью при различных заболеваниях, включая онкологические. Так, Y. H. Youn и соавт. выявили важную роль первичных ресничек в развитии медуллобластомы [52]. В настоящее время механизм участия данного органа в развитии злокачественных новообразований изучен недостаточно.

Результаты полногеномных ассоциативных исследований рака мочевого пузыря

Подходы к картированию областей, ассоциированных с многофакторными заболеваниями, претерпели эволюцию благодаря данным о геномной вариативности, а также техническим достижениям в области анализа массива однонуклеотидных полиморфных локусов (single nucleotide polymorphisms, SNP). Выявлено около 40 SNP, ассоциированных с риском развития РМП. Результаты в основном получены и/или подтверждены в исследованиях полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) [53, 54]. Определены полиморфные варианты, связанные с риском развития РМП в европейской [55–60] и восточноазиатской популяциях [61–63]. Полиморфные локусы, расположенные в областях 18q12.3 (транспортер мочевины, *SLC14A1*, интрон), 8q24.21 (онкоген *MYC*, межгенная область), 4p16.3 (фактор роста фибробластов, *FGFR3*, интрон), 22q13.1 (фермент, редактирующий мРНК аполипопротеина В, каталитический полипептид-подобный 3А, *APOBEC3A*, межгенная область), 19q12 (циклин Е1, *CCNE1*, межгенная область), 8q24.3 (антиген стволовых клеток предстательной железы, *PSCA*, миссенс-мутация), 3q28 (опухольный белок р63, *TP63*, межгенная область), 2q37.1 (полипептид А1 семейства UDP-гликозилтрансферазы 1, *UGT1A*, интрон), 5p15.33 (обратная транскриптаза теломеразы, *TERT*, интрон), 1p13.3 (глутатионтрансфераза, *GSTM1*, делеция) и 8p22 (N-ацетилтрансфераза 2, *NAT2*, межгенная область) [55–66], ассоциированы с риском развития РМП.

Проведенный метаанализ с использованием данных 32 исследований GWAS, включивших 13 790 случаев РМП и 343 502 индивидов контрольной группы европейского происхождения, позволил идентифицировать дополнительные локусы на хромосомах 6p22.3,

7q36.3, 9q31.1, 10q22.1 и 19q13.33, 6p22.3 и 8q21.13, ассоциированные с РМП, а комплексный анализ PRS (шкала полигенного риска) с известными факторами риска РМП – рассчитать абсолютный риск развития РМП [67]. После стратификации по статусу курения был идентифицирован новый регион 9p21.3, связанный с риском развития РМП у курящих. Область 8q21.1 ассоциирована с более высоким риском развития РМП среди некурящих. Гендерная стратификация данных подтвердила, что область 4p16.3 представляет больший риск для женщин. В регионе 4p16.3 расположены гены, кодирующие 2 важных белка, – рецептор 3 фактора роста фибробластов (*FGFR3*) и трансформирующий кислотный спиральсодержащий белок 3 (*TACC3*). Мутантная гибридная версия 2 белков обычно встречается при РМП [68]. S. Koutros и соавт. обнаружили более высокую частоту соматических мутаций в гене *FGFR3* у женщин с немышечно-инвазивным РМП по сравнению с мужчинами [67].

В одной из работ 2023 г. был проведен анализ доступной информации (база данных PubMed), связанной с возможной ассоциацией различных SNP с риском развития РМП. Авторами были отобраны 334 статьи, в которых сообщалось о 455 SNP, расположенных в 244 генах. Результаты исследования показали, что в патогенезе заболевания важную роль играют гендерная принадлежность, возраст, курение, употребление алкоголя, а также потенциальное воздействие окружающей среды. Некоторые SNP были ассоциированы с большей инвазивностью и рецидивами. Например, rs2294008 в гене *PSCA* ассоциирован с более агрессивным течением заболевания. Авторы выделили несколько категорий генов в соответствии с их функцией: химический канцерогенез, передача сигналов, гибель клеток, репарация ДНК, клеточный цикл, клеточная архитектура, гены метаболизма, которые участвуют в формировании генетической предрасположенности к РМП [69]. Проведенный метаанализ данных GWAS в работе S. C. Larsson и соавт. подтвердил результаты исследований S. Koutros и соавт. [67] и выявил дополнительные локусы, ассоциированные с РМП (табл. 1), которые связаны с метаболическими и катаболическими процессами ксенобиотиков и клеточной детоксикацией, а также с разными сигнальными путями клетки [70].

Таблица 1. Ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов с риском развития рака мочевого пузыря [70]

Table 1. Associations of single nucleotide polymorphisms with bladder cancer risk [70]

rsID*аллель rsID*allele	Ген Gene	Функции Functions	ОШ (95 % ДИ); p OR (95 % CI); p
rs140584594*A	<i>GSTM1, GSTM2</i> Глутатион-S-трансфераза Glutathione S-transferase	Группа ферментов, участвующих в детоксикации различных токсичных веществ, включая канцерогены, лекарства, токсины окружающей среды и продукты окислительного стресса A group of enzymes involved in the detoxification of various toxic substances, including carcinogens, drugs, environmental toxins and products of oxidative stress	0,78 (0,74–0,83); 8,45E–20
rs17863783*T	<i>UGT1A cluster</i> Полипептид A1 семейства UDP-глицозилтрансферазы 1 UDP-glucuronosyltransferase 1A	Группа ферментов, участвующих в процессе глюкуронирования, который играет важную роль в метаболизме лекарств и других веществ, а также в выведении билирубина из организма A group of enzymes involved in the process of glucuronidation, which plays an important role in the metabolism of drugs and other substances, as well as in the removal of bilirubin from the body	0,63 (0,56–0,71); 2,37E–13
rs7628595*T	<i>TP63</i> Опухолевый белок Tumor protein p63	Фактор транскрипции p63 играет важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток The transcription factor p63 plays an important role in the regulation of cell growth and differentiation	0,88 (0,85–0,92); 1,34E–09
rs13131466*T	<i>TACC3; FGFR3</i> Трансформирующий кислотный спиральсодержащий белок 3; рецептор 3 фактора роста фибробластов Transforming acidic coiled-coil containing protein 3, Fibroblast growth factor receptor 3	ТАСС3 – компонент centrosомы и митотического веретена, необходимый для правильной сегрегации хромосом, играет важную роль в делении клеток и развитии рака. Белок FGFR3 является частью семейства рецепторов, участвующих в передаче сигналов клетками. Он имеет решающее значение для роста, деления и развития клеток, особенно для роста и поддержания костей TACC3 a component of the centrosome and mitotic spindle, essential for proper chromosome segregation. It is a protein that plays a significant role in cell division and cancer development. FGFR3 is part of a family of receptors involved in cell signaling. It is crucial for cell growth, division, and development, particularly in bone growth and maintenance	0,88 (0,84–0,91); 3,30E–10
rs10069690*T	<i>TERT, CLPTM1L</i> Обратная транскриптаза теломеразы Telomerase reverse transcriptase	TERT является каталитической субъединицей теломеразы, фермента, который добавляет повторяющиеся последовательности нуклеотидов на концах хромосом, предотвращая их укорачивание при делении клеток. CLPTM1L является мембранным белком, который участвует в процессе апоптоза и устойчивости к лекарственным препаратам TERT is the catalytic subunit of telomerase, an enzyme that adds repeated nucleotide sequences to the ends of chromosomes, preventing them from shortening during cell division. CLPTM1L is a membrane protein involved in cellular processes, including apoptosis and drug resistance	0,84 (0,80–0,87); 2,54E–18
rs4646249*T	<i>NAT2</i> N-ацетилтрансфераза 2 N-acetyltransferase 2	Фермент участвует в метаболизме лекарств и канцерогенов, особенно ароматических аминов и гидразинов, путем ацетилирования The enzyme is involved in the metabolism of drugs and carcinogens, aromatic amines and hydrazines, by acetylation	0,90 (0,86–0,93); 1,94E–08
rs4075596*T	<i>PAG1</i> Фосфопротеин, связанный с обогащенными гликофинголипидами микродоменами 1 Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains 1	PAG1 – белок, участвующий в регуляции клеточной сигнализации PAG1 is a protein involved in regulating cell signaling	0,88 (0,85–0,91); 3,28E–13

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

rsID*аллель rsID*allele	Ген Gene	Функции Functions	ОШ (95 % ДИ); p OR (95 % CI); p
rs10094872*A	<i>CASC11, MYC</i> Ген-кандидат предрасположенности к раку, онкоген клеточного миелоцитоматоза LncRNA Cancer Susceptibility Candidate 11, Cellular myelocytomatosis oncogene	Длинная некодирующая РНК <i>CASC11</i> действует на различные микроРНК, онкогенные белки, факторы транскрипции, изменяя путь эпителиально-мезенхимального перехода, путь WNT/ β -катенина. Фактор транскрипции MYC играет решающую роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и апоптоза Long noncoding RNAs <i>CASC11</i> influences tumor development by impacting microRNAs, oncogenic proteins, and transcription factors, affecting the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and WNT/ β -catenin pathways. Transcription factor MYC plays a crucial role in regulating cell growth, proliferation, and apoptosis	0,80 (0,77–0,83); 2,77E–36
rs2976394*T	<i>PSCA</i> Ген антигена стволовых клеток предстательной железы Prostate stem cell antigen gene	<i>PSCA</i> участвует в клеточной адгезии, пролиферации и выживании. Он также может играть роль в передаче сигнала <i>PSCA</i> is involved in cell adhesion, proliferation and survival. It may also play a role in signal transduction	1,18 (1,14–1,22); 8,86E–22
rs11041540*A	<i>LSP1, TNNT3</i> Лимфоцит-специфический белок 1, тропонин Т3 Lymphocyte-Specific Protein 1, troponin T3	<i>LSP1</i> является внутриклеточным белком, связывающим F-актин. Он регулирует сигнальный путь KSR/ERK и миграцию клеток. Тропонин Т является важнейшим компонентом тропонинового комплекса, который регулирует сокращение быстрых волокон скелетных мышц, взаимодействуя с другими белками и контролируя взаимодействие между толстыми и тонкими нитями внутри мышцы <i>LSP1</i> is an intracellular F-actin binding protein that regulates the KSR/ERK signaling pathway and cell migration. Troponin T is a crucial component of the troponin complex, which regulates muscle contraction in fast-twitch skeletal muscle fibers by interacting with other proteins to control the interaction between thick and thin filaments within the muscle	0,85 (0,81–0,90); 5,03E–10
rs9549330*T	<i>MCF2L</i> MCF2-подобный белок MCF2-like protein	Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов специфически взаимодействует с ГТФ-связанным Rac1 и играет важную роль в передаче сигналов пути Rho/Rac A guanine nucleotide exchange factor interacts specifically with the GTP-bound Rac1 and plays a role in the Rho/Rac signaling pathways	1,12 (1,08–1,17); 2,05E–08
rs3819177*T	<i>SLC14A1</i> Транспортер мочевины 1 Urea transporter 1	<i>SLC14A1</i> является членом семейства белков-переносчиков растворенных веществ, а именно подсемейства транспортеров мочевины. <i>SLC14A1</i> участвует в транспорте мочевины через клеточные мембраны, что важно для регулирования концентрации мочевины в организме <i>SLC14A1</i> is a member of the solute carrier family, specifically the urea transporters subfamily. <i>SLC14A1</i> is involved in the transport of urea across cell membranes, which is important for regulating urea concentration in the body	1,11 (1,08–1,15); 7,95E–10
rs8102137*T	<i>CCNE1</i> Циклинин Е1 Cyclin-E1	Циклинин Е1 играет важную роль в регуляции клеточного цикла, особенно в переходе из фазы G ₁ в фазу S Cyclinin E1 plays an important role in the regulation of the cell cycle, especially in the transition from the G ₁ phase to the S phase	0,89 (0,86–0,92); 3,22E–10
rs5750711*T	<i>АРОВЕС3А</i> Фермент редактирования мРНК аполипопротеина В, каталитическая субъединица 3G Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic subunit 3G	<i>АРОВЕС3G</i> принадлежит к семейству цитидиндеаминаз, которые катализируют дезаминирование цитидина в уридин в одноцепочечном субстрате ДНК <i>АРОВЕС3G</i> belongs to the family of cytidine deaminases that catalyze the deamination of cytidine to uridine in single-stranded DNA substrate	1,15 (1,11–1,19); 5,75E–14

rsID*аллель rsID*allele	Ген Gene	Функции Functions	ОШ (95 % ДИ); p OR (95 % CI); p
rs17779033*T	<i>RP11-267A15.1, MSX2</i> Длинная некодирующая РНК, гомеобоксный белок MSX2 Long intergenic non-protein coding RNA 1411, Homeobox protein MSX-2	Белок MSX2 стимулирует рост клеток во время эмбрионального развития и после рождения, участвует в передаче внутриклеточного сигнала в RAS-зависимом сигнальном пути The MSX2 protein stimulates cell growth during embryonic development and after birth, and participates in intracellular signal transduction in the RAS-dependent signaling pathway	1,11 (1,07–1,15); 3,65E–09
rs35675999*A	<i>RAPGEF5, STEAP1B</i> Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов Rap 5, Член семейства STEAP 1B Rap Guanine Nucleotide Exchange Factor 5, STEAP family member 1B	Факторы обмена гуаниновых нуклеотидов, такие как RAPGEF5, служат активаторами RAS, способствуя приобретению ГТФ для поддержания активного состояния, связанного с ГТФ, и являются ключевым связующим звеном между рецепторами клеточной поверхности и активацией RAS. Предсказано, что STEAP1B активен в эндосоме и плазматической мембране Guanine nucleotide exchange factors, such as RAPGEF5, serve as RAS activators by promoting acquisition of GTP to maintain the active GTP-bound state and are the key link between cell surface receptors and RAS activation. STEAP1B is predicted to be active in the endosome and plasma membrane	0,88 (0,84–0,92); 3,17E–09
rs1814004*T	<i>MIPOL1</i> Ген 1 зеркальной полидактилии Mirror Image Polydactyly 1	Белок может функционировать как супрессор опухолей The protein may function as a tumor suppressor	1,12 (1,08–1,16); 4,11E–09

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.
Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день сложилось ясное видение того, что в развитие большинства случаев РМП редко вовлечены гены высокого риска, но существует множество полиморфных локусов с низкой пенетрантностью и умеренными эффектами, которые в совокупности повышают риск возникновения

данного заболевания, указывая на сложную полигенную модель его развития.

Совершенствование методов и подходов молекулярной генетики, биоинформатического анализа, создание больших баз данных будут способствовать открытию новых молекулярно-генетических маркеров возникновения и прогрессирования РМП.

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

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):25–41. DOI: 10.1038/nrc3817
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031

6. Mitash N., Agnihotri S., Mittal B. et al. Molecular cystoscopy: micro-RNAs could be a marker for identifying genotypic changes for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Indian J Urol* 2016;32(2):149. DOI: 10.4103/0970-1591.174775
7. Lobo N., Mount C., Omar K. et al. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):565–74. DOI: 10.1038/nrurol.2017.82
8. Freedman N.D. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737. DOI: 10.1001/jama.2011.1142
9. Fraumeni J.F. Malignant bladder tumors in a man and his three sons. *JAMA J Am Med Assoc* 1967;201(7):507. DOI: 10.1001/jama.1967.03130070027006
10. Koutros S., Decker K.L., Baris D. et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. *Int J Cancer* 2021;148(12):2915–23. DOI: 10.1002/ijc.33486
11. Pemov A., Wégman-Ostrosky T., Kim J. et al. Identification of genetic risk factors for familial urinary bladder cancer: an exome sequencing study. *JCO Precis Oncol* 2021;(5):1830–9. DOI: 10.1200/PO.21.00115
12. Nassour A.J., Jain A., Hui N. et al. Relative risk of bladder and kidney cancer in Lynch syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):506. DOI: 10.3390/cancers15020506
13. Lynch H.T., Snyder C.L., Shaw T.G. et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15(3):181–94. DOI: 10.1038/nrc3878
14. Kunkel T.A., Erie D.A. Eukaryotic mismatch repair in relation to DNA replication. *Annu Rev Genet* 2015;49(1):291–313. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-054722
15. Li K., Luo H., Huang L. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020;20:16. DOI: 10.1186/s12935-019-1091-8
16. Reyes G.X., Schmidt T.T., Kolodner R.D., Hombauer H. New insights into the mechanism of DNA mismatch repair. *Chromosoma* 2015;124:443–62. DOI: 10.1007/s00412-015-0514-0
17. Pecina-Šlaus N., Kafka A., Salamon I., Bukovac A. Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *Front Mol Biosci* 2020;7:122. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00122
18. Duraturo F., Liccardo R., De Rosa M. et al. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: old lessons and current challenges (Review). *Oncol Lett* 2019;17(3):3048–54. DOI: 10.3892/ol.2019.9945
19. Wischhusen J.W., Ukaegbu C., Dhingra T.G. et al. Clinical factors associated with urinary tract cancer in individuals with Lynch Syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29(1):193–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0213
20. Van der Post R.S., Kiemeny L.A., Ligtenberg M.J.L. et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464–70. DOI: 10.1136/jmg.2010.076992
21. Skeldon S.C., Semotiuk K., Aronson M. et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):379–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.047
22. Møller P., Seppälä T.T., Bernstein I. et al. Cancer risk and survival in *path_MMR* carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306–16. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314057
23. Schmidt M.H., Pearson C.E. Disease-associated repeat instability and mismatch repair. *DNA Repair* 2016;38:117–2. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.11.008
24. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22:1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
25. McGrail D.J., Garnett J., Yin J. et al. Proteome instability is a therapeutic vulnerability in mismatch repair-deficient cancer. *Cancer Cell* 2020;37:371–86.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.01.011
26. Yamamoto H., Imai K. An updated review of microsatellite instability in the era of next-generation sequencing and precision medicine. *Semin Oncol* 2019;46:261–70. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.08.003
27. Rosenthal S.H., Sun W., Zhang K. et al. Development and validation of a 34-gene inherited cancer predisposition panel using next-generation sequencing. *Biomed Res Int* 2020:3289023. DOI: 10.1155/2020/3289023
28. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M. et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet Part A* 2019;179(9):1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
29. Aoki Y., Niihori T., Kawame H. et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37(10):1038–40. DOI: 10.1038/ng1641
30. Bertola D., Buscarilli M., Stabley D.L. et al. Phenotypic spectrum of Costello syndrome individuals harboring the rare *HRAS* mutation p.Gly13Asp. *Am J Med Genet Part A* 2017;173(5):1309–18. DOI: 10.1002/ajmg.a.38178
31. Gripp K.W., Kolbe V., Brandenstein L.I. et al. Attenuated phenotype of Costello syndrome and early death in a patient with an *HRAS* mutation (c.179G>T; p.Gly60Val) affecting signalling dynamics. *Clin Genet* 2017;92(3):332–7. DOI: 10.1111/cge.12980
32. Astiazaran-Symonds E., Ney G.M., Higgs C. et al. Cancer in Costello syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2023;128(11):2089–96. DOI: 10.1038/s41416-023-02229-7
33. Andreou A., Lamy A., Layet V. et al. Early-onset low-grade papillary carcinoma of the bladder associated with Apert syndrome and a germline *FGFR2* mutation (Pro253Arg). *Am J Med Genet A* 2006;140:2245–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.31430
34. Morak M., Heidenreich B., Keller G. et al. Biallelic *MUTYH* mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014;22(11):1334–7. DOI: 10.1038/ejhg.2014.15
35. Win A.K., Reece J.C., Dowty J.G. et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH*. *Int J Cancer* 2016;139(7):1557–63. DOI: 10.1002/ijc.30197
36. Nassar A.H., Abou Alaiwi S., AlDubayan S.H. et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. *Genet Med* 2020;22(4):709–18. DOI: 10.1038/s41436-019-0720-x
37. Carlo M.I., Ravichandran V., Srinivasan P. et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38(5):406–14. DOI: 10.1200/JCO.19.01395
38. Prakash R., Zhang Y., Feng W. et al. Homologous recombination and human health: the roles of *BRCA1*, *BRCA2*, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(4):a016600. DOI: 10.1101/cshperspect.a016600
39. Loizidou M.A., Neophytou I., Papamichael D. et al. The mutational spectrum of Lynch syndrome in Cyprus. *PLoS One* 2014;9(8):e105501. DOI: 10.1371/journal.pone.0105501
40. Andersen S.D., Liberti S.E., Lützen A. et al. Functional characterization of *MLH1* missense variants identified in Lynch syndrome patients. *Hum Mutat* 2012;33(12):1647–55. DOI: 10.1002/humu.22153
41. Meijers-Heijboer H., van den Ouweland A., Klijn J. et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2*(*)1100delC in noncarriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Nat Genet* 2002;31(1):55–9. DOI: 10.1038/ng879
42. Бермишева М., Тахирова З., Богданова Н., Хуснутдинова Э. Частота мутаций в гене *CHEK2* у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан. Молекулярная биология 2014;48(1):55–61. DOI: 10.7868/S0026898414010029
43. Bermisheva M., Takhirova Z., Bogdanova N., Khusnutdinova E. Frequency of mutations in the *CHEK2* gene in breast cancer patients from the Republic of Bashkortostan. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2014;48(1):55–61. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0026898414010029

43. Sweis R.F., Heiss B., Segal J. et al. Clinical activity of olaparib in urothelial bladder cancer with DNA damage response gene mutations. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1–7. DOI: 10.1200/PO.18.00264
44. Abbas N., Chehade L., Shamseddine A. Personalized treatment with PARP inhibitors in advanced urothelial carcinoma: a case report and literature review. *Ther Adv Med Oncol* 2024;16:1–8. DOI: 10.1177/17588359241245283
45. Tripathi A., Lerner S.P. Poly(ADP-ribose)polymerase inhibition in advanced urothelial carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300293. DOI: 10.1200/PO.23.00293
46. Fabbri L., Bost F., Mazure N.M. Primary cilium in cancer hallmarks. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1336. DOI: 10.3390/ijms20061336
47. Higgins M., Obaidi I., McMorrow T. Primary cilia and their role in cancer (Review). *Oncol Lett* 2019;17(3):3041–7. DOI: 10.3892/ol.2019.9942
48. Liu H., Kiseleva A.A., Golemis E.A. Ciliary signalling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(8):511–24. DOI: 10.1038/s41568-018-0023-6
49. Andrew A.S., Gui J., Sanderson A.C. et al. Bladder cancer SNP panel predicts susceptibility and survival. *Hum Genet* 2009;125(5–6):527–39. DOI: 10.1007/s00439-009-0645-6
50. Goetz S.C., Anderson K.V. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010;11(5):331–44. DOI: 10.1038/nrg2774
51. Ishikawa H., Marshall W.F. Ciliogenesis: building the cell's antenna. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(4):222–34. DOI: 10.1038/nrm3085
52. Youn Y.H., Hou S., Wu C.C. et al. Primary cilia control translation and the cell cycle in medulloblastoma. *Genes Dev* 2022;36(11–12):737–51. DOI: 10.1101/gad.349596.122
53. De Maturana E.L., Rava M., Anumudu C. et al. Bladder cancer genetic susceptibility. A systematic review. *Bladder Cancer* 2018;4(2):215–26. DOI: 10.3233/BLC-170159
54. Selinski S., Blaszkewicz M., Ickstadt K. et al. Identification and replication of the interplay of four genetic high-risk variants for urinary bladder cancer. *Carcinogenesis* 2017;38(12):1167–79. DOI: 10.1093/carcin/bgx102
55. Figueroa J.D., Middlebrooks C.D., Bandy A.R. et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2016;25(6):1203–14. DOI: 10.1093/hmg/ddv492
56. Figueroa J.D., Ye Y., Siddiq A. et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet* 2014;23(5):1387–98. DOI: 10.1093/hmg/ddt519
57. Rafnar T., Sulem P., Thorleifsson G. et al. Genome-wide association study yields variants at 20p12.2 that associate with urinary bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2014;23(20):5545–57. DOI: 10.1093/hmg/ddu264
58. Rothman N., Garcia-Closas M., Chatterjee N. et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42(11):978–84. DOI: 10.1038/ng.687
59. Wu X., Ye Y., Kiemeny L.A. et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2009;41(9):991–5. DOI: 10.1038/ng.421
60. Kiemeny L.A., Sulem P., Besenbacher S. et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2010;42(5):415–9. DOI: 10.1038/ng.558
61. Matsuda K., Takahashi A., Middlebrooks C.D. et al. Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2015;24(4):1177–84. DOI: 10.1093/hmg/ddu512
62. Wang M., Li Z., Chu H. et al. Genome-wide association study of bladder cancer in a Chinese cohort reveals a new susceptibility locus at 5q12.3. *Cancer Res* 2016;76(11):3277–84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2564
63. Wu J., Wang M., Chen H. et al. The rare variant rs35356162 in UHRF1BP1 increases bladder cancer risk in han Chinese population. *Front Oncol* 2020;10:134. DOI: 10.3389/fonc.2020.00134
64. Chen M., Rothman N., Ye Y. et al. Pathway analysis of bladder cancer genome-wide association study identifies novel pathways involved in bladder cancer development. *Genes Cancer* 2016;7(7–8):229–39. DOI: 10.18632/genesandcancer.113
65. Garcia-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67137-1
66. Moore L.E., Baris D.R., Figueroa J.D. et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* 2011;32(2):182–9. DOI: 10.1093/carcin/bgq223
67. Koutros S., Kiemeny L.A., Pal Choudhury P. et al. Genome-wide association study of bladder cancer reveals new biological and translational insights. *Eur Urol* 2023;84(1):127–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.020
68. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965
69. Kourie H.R., Zouein J., Succar B. et al. Genetic polymorphisms involved in bladder cancer: a global review. *Oncol Rev* 2023;17:10603. DOI: 10.3389/or.2023.10603
70. Larsson S.C., Chen J., Ruan X. et al. Genome-wide association study and Mendelian randomization analyses reveal insights into bladder cancer etiology. *JNCI Cancer Spectrum* 2025;9(2):pkaf014. DOI: 10.1093/jncics/pkaf014

Вклад авторов

А.Р. Зарипова: написание текста статьи, оформление и написание вспомогательных разделов для подачи в журнал;
М.А. Бермишева: разработка концепции обзора, написание текста статьи, редактирование статьи;
И.Р. Гилязова, А.А. Измаилов: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.R. Zaripova: article writing, design and writing accompanying sections for submission to the journal;
M.A. Bermisheva: developing the concept of the review, article writing, article editing;
I.R. Gilyazova, A.A. Izmailov: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Зарипова / A.R. Zaripova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-5151>
М.А. Бермишева / M.A. Bermisheva: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>
И.Р. Гилязова / I.R. Gilyazova: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
А.А. Измаилов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 1022040500074-9) при частичной финансовой поддержке программы стратегического лидерства «Приоритет 2030» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».
Funding. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (No. 1022040500074-9), and partially funded by the strategic leadership program “Priority 2030” of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Биопсия сторожевых лимфатических узлов при радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы: обзор литературы

А.А. Измайлов^{1,2}, А.Б. Чапрак¹, А.И. Гарифуллин¹, А.А. Измайлов³, А.Р. Хазиев¹, А.Р. Фарганов¹, Т.Х. Акчулпан¹, К.Ш. Ганцев^{1,2}, Т.Г. Яценко¹, Ю.Н. Хризман¹

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

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

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

Контакты: Айрат Ильдарович Гарифуллин garifullin.airat@gmail.com

Рак предстательной железы – наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин. Современная расширенная тазовая лимфаденэктомия на сегодняшний день является наиболее надежным методом выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах у пациентов с данным заболеванием. Однако этот метод связан с определенными рисками и осложнениями как во время операции, так и в послеоперационном периоде, что стимулирует исследователей к разработке альтернативных диагностических подходов. Одна из таких альтернатив – биопсия сторожевых лимфатических узлов, которая демонстрирует высокий потенциал и вошла в клиническую практику при лечении рака молочной железы. При этом необходимо учитывать ряд факторов: ограниченное количество рандомизированных клинических исследований, разнообразие используемых протоколов, вариативность комбинаций радиоизотопов и трейсеров, а также необходимость учета как инструментальных, так и клинических данных. Для широкого внедрения данного подхода в клиническую практику требуется продолжение научных исследований, включая работы на территории России.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия сторожевых лимфатических узлов, радикальная простатэктомия, тазовая лимфаденэктомия, радионуклидная диагностика

Для цитирования: Измайлов А.А., Чапрак А.Б., Гарифуллин А.И. и др. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы: обзор литературы. Онкоурология 2025;21(4):162–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-162-168>

Sentinel lymph node biopsy during radical prostatectomy in patients with prostate cancer: literature review

A.A. Izmailov^{1,2}, A.B. Chaprak¹, A.I. Garifullin¹, A.A. Izmailov³, A.R. Khasiev¹, A.R. Farganov¹, T.Kh. Akchulpan¹, K.Sh. Gantsev^{1,2}, T.G. Yatsenko¹, Yu.N. Khrizman¹

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

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

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

Contacts: Airat Ildarovich Garifullin garifullin.airat@gmail.com

Prostate cancer is one of the most frequently diagnosed oncological diseases worldwide and in the Russian Federation. Modern extended pelvic lymph node dissection is the most reliable method for detecting metastases in regional lymph nodes in patients with prostate cancer. However, this method is associated with certain risks both during the operation and in the postoperative period, which encourages researchers to develop alternative diagnostic approaches. One such alternative is sentinel lymph node biopsy, which demonstrates high potential in diagnostics. At the same time, a number of factors must be considered: limited number of randomized clinical trials, diversity of protocols used,

variability of radioisotope and tracer combinations, as well as the need to consider both instrumental and clinical data. For the widespread implementation of this approach in clinical practice, further scientific research is required, including studies conducted in Russia.

Keywords: prostate cancer, sentinel lymph node biopsy, radical prostatectomy, pelvic lymphadenectomy, radionuclide imaging

For citation: Izmailov A.A., Chaprak A.B., Garifullin A.I. et al. Sentinel lymph node biopsy during radical prostatectomy in patients with prostate cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):162–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-162-168>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин в мире. Согласно данным GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) за 2022 г., РПЖ занимает 4-е место по заболеваемости среди всех онкологических патологий в общей популяции, а среди мужчин – 2-е место (1,467 млн случаев). По показателям смертности среди обоих полов данное заболевание занимает 8-е место [1]. В России в 2023 г. распространенность РПЖ составила 213,8 случая на 100 тыс. населения. За последние 10 лет этот показатель увеличился более чем в 2 раза. При этом 65,2 % случаев были диагностированы на I–II стадиях. Заболеваемость в 2023 г. достигла 51 946 случаев [2].

Радикальная простатэктомия наряду с лучевой терапией является стандартом лечения пациентов с локализованным РПЖ [3]. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2025 г., тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) может быть исключена у пациентов с низкой прогнозируемой вероятностью метастатического поражения тазовых лимфатических узлов (ЛУ). Однако следует учитывать, что у некоторых пациентов с метастазами в ЛУ ТЛАЭ не будет выполнена. На данный момент не существует единого общепринятого порога для проведения ТЛАЭ [3]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, расширенная ТЛАЭ должна выполняться при проведении радикальной простатэктомии в случаях, когда риск метастатического поражения ЛУ, рассчитанный по шкале MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), превышает 5 % [4].

Поскольку 19–35 % метастазов в ЛУ обнаруживаются за пределами запирающей ямки, ограниченная ТЛАЭ имеет недостаточную диагностическую эффективность для стадирования поражения лимфатического коллектора [5]. В связи с этим стандартом лечения РПЖ является выполнение расширенной ТЛАЭ [6]. При попытке определить минимальное количество удаляемых узлов P.J. Varth и соавт. рекомендовали удалять не менее 13 ЛУ во время ТЛАЭ. Частота верификации пораженных ЛУ увеличивается вдвое при морфологическом исследовании более 12 удаленных ЛУ

[7]. Расширенная ТЛАЭ должна включать удаление как минимум наружных подвздошных, запирающих и внутренних подвздошных групп ЛУ [8]. На сегодняшний день расширенная ТЛАЭ остается единственным методом, позволяющим достоверно определить поражение лимфатического коллектора при РПЖ [9]. Однако необходимо учитывать, что расширенная ТЛАЭ связана с увеличением риска возможных осложнений, который может достигать 15 % и возрастает пропорционально степени хирургической агрессии [8]. К негативным последствиям расширенной ТЛАЭ также относятся увеличение продолжительности операции, риск тромбоэмболических осложнений (повышается в 6–10 раз), лимфоцеле и увеличение длительности госпитализации [10].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) обладает низкой чувствительностью в отношении обнаружения метастазов, особенно микроскопических, в ЛУ [11]. Однако в 2 проспективных исследованиях было показано, что данный метод имеет высокую специфичность (93 %) и положительную прогностическую ценность (81 %) у пациентов с высоким риском, а также у пациентов с промежуточным риском (специфичность 96 %, положительная прогностическая ценность 93 %) [12, 13]. В то же время для ПЭТ/КТ с ПСМА характерна низкая чувствительность (40–58 %), что приводит к большому количеству ложноотрицательных результатов. Тем не менее, по мнению некоторых авторов, включение данных ПЭТ/КТ с ПСМА в существующие номограммы может повысить их прогностическую ценность [14].

Таким образом, отсутствие диагностических методов, позволяющих точно определить метастатическое поражение тазовых ЛУ, а также риск осложнений, связанный с проведением ТЛАЭ, стимулируют нас к поиску новых диагностических подходов, которые могли бы снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, сохраняя при этом приемлемую диагностическую точность [15].

Биопсия сторожевого ЛУ (БСЛУ) является одним из ключевых компонентов хирургического лечения

при многих онкологических заболеваниях, позволяя снизить риск осложнений, связанных с обширной лимфодиссекцией [16]. БСЛУ впервые была описана в 1960 г. для операции по поводу рака околоушной слюнной железы [17]. После многолетних наблюдений и исследований БСЛУ стала стандартом в хирургическом лечении пациентов с меланомой, раком молочной железы, вульвы, шейки матки и другими заболеваниями [16].

Однако БСЛУ в рамках хирургического лечения РПЖ начала активно изучаться лишь в конце XX века. В 1999 г. F. Wawroschek и соавт. опубликовали исследование, в ходе которого 11 пациентам вводили коллоид технеция-99m непосредственно в предстательную железу за день до ТЛАЭ. Затем проводилась динамическая лимфосцинтиграфия, а во время операции сторожевые ЛУ были идентифицированы с помощью гамма-зонда. После удаления сторожевых ЛУ выполнялась стандартная ТЛАЭ [18]. Аналогичный алгоритм используется и сегодня при проведении БСЛУ при РПЖ [19]. Также методика БСЛУ при онкоурологической патологии в настоящее время активно изучается при хирургическом лечении рака полового члена, почки, мочевого пузыря [20].

Процедура биопсии сторожевого лимфатического узла

В целом БСЛУ при РПЖ проводится в несколько этапов. Процедура начинается с введения радиоколлоида в ткань предстательной железы под ультразвуковым контролем за сутки до планируемой операции [21]. В различных протоколах использовались такие коллоиды, как альбумин, сера или фитат, меченные технецием-99m. Основное отличие между ними заключается в размере коллоидных частиц, который варьируется от 2 до 1500 нм. Такая неоднородность значительно влияет как на скорость оттока радиоизотопа, так и на длительность его нахождения в сторожевом ЛУ [22]. Еще в 2010 г. было показано, что повышение концентрации технеция-99m в нанокolloиде приводит к увеличению частоты обнаружения сторожевых ЛУ с 84 до 100 % [23]. В одном из клинических исследований не было выявлено статистически значимых различий между введением радиоизотопа в ткань предстательной железы и непосредственно в опухоль. Однако авторы исследования предполагают, что необходимо комбинировать оба подхода [24]. В день введения радиоколлоида проводится лимфосцинтиграфия с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) [21]. Интересно, что также изучаются другие методики лимфосцинтиграфии, в частности с применением ПЭТ/КТ и коллоидного раствора наночастиц оксида железа, меченных ⁶⁸Ga [25]. Во время операции поиск ЛУ осуществляется с помощью стандартного гамма-зонда [21]. Применение

ОФЭКТ/КТ в комбинации с гамма-зондом позволяет значительно повысить диагностическую эффективность этих методов [19].

Далее интраоперационно в ткань предстательной железы вводится индоцианин зеленый (indocyanine green, ICG), распределение которого отслеживается с помощью специальной камеры, работающей в ближнем инфракрасном диапазоне [26]. Также изучается применение гибридного маркера, сочетающего ICG и нанокolloид, меченный технецием-99m. Впервые клиническое использование такого метода было описано в 2011 г. группой нидерландских ученых [27]. В одном из недавних рандомизированных клинических исследований сравнивались гибридный маркер и стандартное последовательное применение радиоизотопа и ICG [28]. Частота обнаружения сторожевых ЛУ была выше в группе с гибридным маркером (7,4 %) по сравнению со стандартной группой (2,6 %; $p = 0,002$), что свидетельствует о более высокой положительной прогностической ценности гибридного подхода. При этом не было выявлено различий в частоте осложнений в течение 90 дней после операции ($p = 0,78$). В исследовании T.V. Mannu и соавт. показано, что интраоперационное введение ICG (особенно в условиях роботической хирургии) было более эффективным, чем инъекция через цистоскоп или трансректальным путем [29]. Также была выявлена корреляция между местом введения трейсера, локализацией опухоли и сторожевых ЛУ. Инъекция трейсера вблизи опухолевого узла или непосредственно в него повышает эффективность БСЛУ [30]. Тем не менее наиболее эффективный метод введения трейсера на сегодняшний день остается неопределенным, и для оптимизации процедуры необходимы дополнительные исследования.

Существуют определенные разработанные схемы проведения БСЛУ при РПЖ. Однако необходимы дальнейшие исследования, особенно рандомизированные клинические, которые позволили бы определить наиболее оптимальные алгоритмы, порядок введения радиоизотопов, а также необходимость комбинированного подхода.

В настоящее время в отделении онкоурологии Республиканского клинического онкологического диспансера (Уфа) проводится проспективное одноцентровое клиническое исследование БСЛУ у пациентов с локализованным РПЖ группы высокого риска. В рамках данного протокола процедура БСЛУ выполняется следующим образом: за день до планируемого хирургического вмешательства под ультразвуковым контролем в предстательную железу вводится нанокolloид на основе человеческого альбумина, меченного технецием-99m (Нанотоп®; размер частиц 5–80 нм). Через 4–5 ч проводится ОФЭКТ/КТ (рис. 1).

Кроме того, интраоперационно выполняется введение раствора ICG в предстательную железу. Визуа-

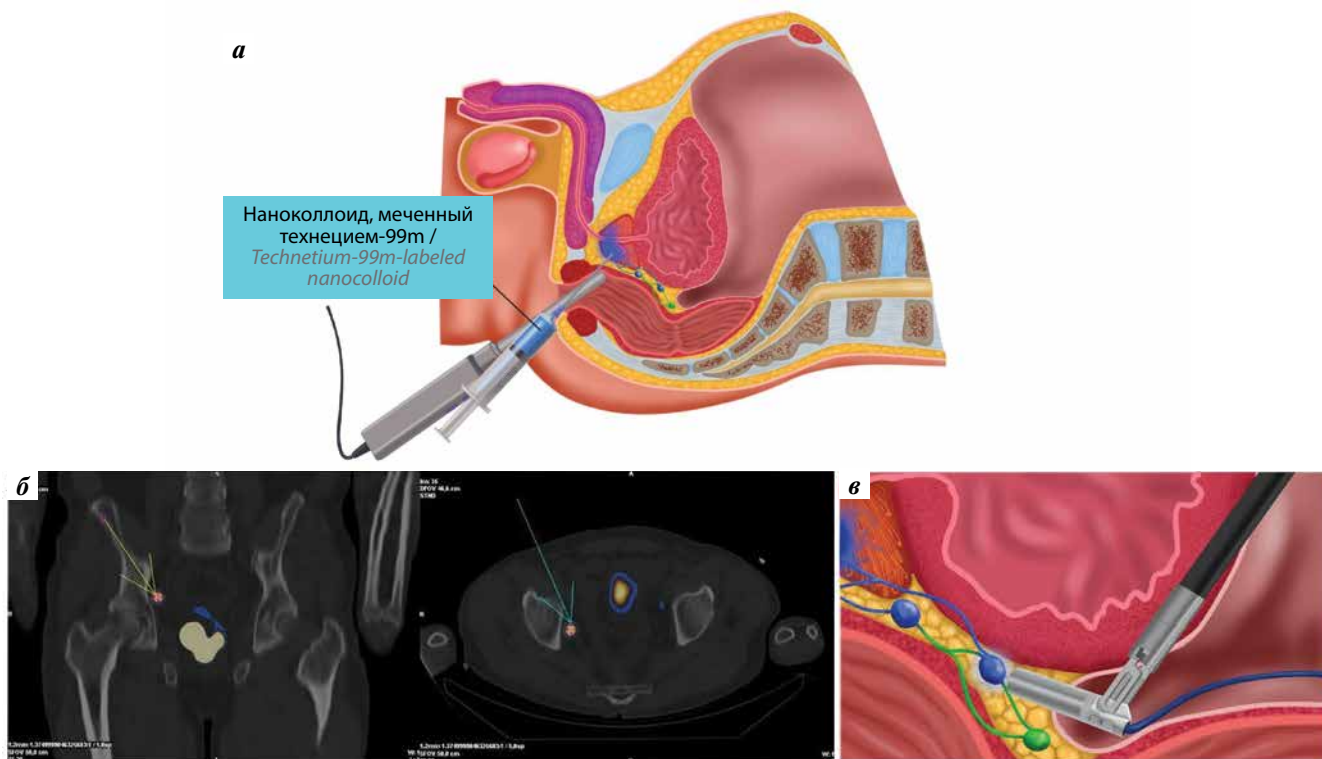


Рис. 1. Применение нанокolloида, меченного технецием-99т: а — под контролем трансректального ультразвукового датчика вводится нанокolloид, меченный технецием-99т, в ткань предстательной железы; б — через 4–5 ч выполняется однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стрелками отмечен лимфатический узел, накапливающий радиокolloид; в — с помощью гамма-зонда осуществляется детекция сторожевых лимфатических узлов
Fig. 1. Use of Technetium-99m-labeled nanocolloid: а — Technetium-99m-labeled nanocolloid is administered into the prostate tissue under control of transrectal ultrasound probe; б — 4–5 h later single-photon emission computed tomography is performed; arrows point at a lymph node accumulating radiocolloid; в — sentinel lymph nodes are detected using a gamma probe

лизация структур обеспечивается с помощью камеры высокой четкости, подключенной к 30° 10-миллиметровому лапароскопу, оснащенного специальным объективом и источником света, излучающим как видимый, так и ближний инфракрасный свет (рис. 2). Также с использованием гамма-зонда проводится детекция сторожевых ЛУ. Осуществляется комплексная оценка отдельных ЛУ, накопивших радиофармацевтический препарат и окрасившихся ICG, с последующей БСЛУ и гистологическим исследованием с выполнением серийных срезов с шагом 250 мкм. В дальнейшем радикальная простатэктомия и расширенная ТЛАЭ выполняются по стандартной общепринятой методике.

Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла

На данный момент опубликованы результаты только 3 рандомизированных клинических исследований по БСЛУ при РПЖ. Два из них, выполненные одной группой авторов, были упомянуты выше [24, 28]. В другом рандомизированном клиническом исследовании непосредственно перед роботической операцией вводился ICG с последующей расширенной ТЛАЭ

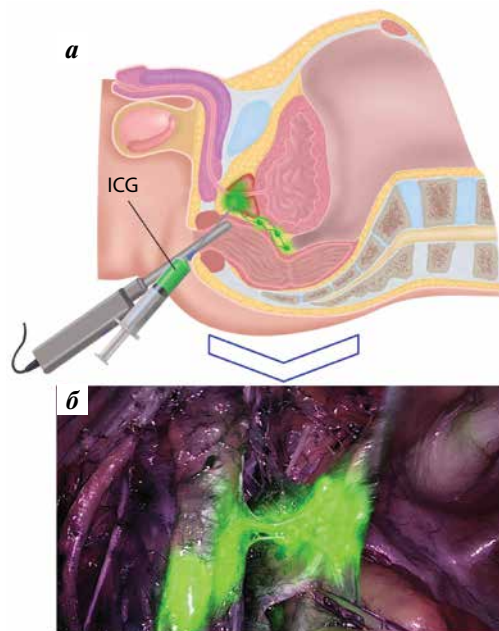


Рис. 2. Применение индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG): а — введение ICG в ткань предстательной железы; б — проводится оценка накопления ICG тканью предстательной железы
Fig. 2. Use of indocyanine green (ICG) into the prostate tissue; б — evaluation of ICG accumulation in the prostate tissue is performed

($n = 59$), а в контрольной группе проводилась только ТЛАЭ ($n = 59$). Чувствительность в группе ICG составила лишь 78 %, что, по мнению авторов, недостаточно для рекомендации БСЛУ исключительно с использованием ICG [31].

В то же время было опубликовано множество ретроспективных исследований БСЛУ при РПЖ. Результаты наиболее крупной выборки пациентов ($n = 2000$) были опубликованы в 2009 г. G. Holl и соавт. Согласно их исследованию, процедура характеризовалась высокой чувствительностью, а частота ложноотрицательных результатов составила всего 6 %. По данным гистологического исследования метастатически пораженные ЛУ были обнаружены у 187 (16,7 %) пациентов, при этом БСЛУ не выявила метастазы только у 11 из них [32].

В 6 опубликованных на сегодняшний день метаанализах и систематических обзорах, где оценивалась диагностическая ценность БСЛУ при РПЖ, были получены схожие результаты.

В первый метаанализ, опубликованный в 2011 г. иранскими учеными, было включено 21 исследование с использованием различных радиотрейсеров (не только коллоида технеция-99m, но и серного коллоида, меченного технецием, а также человеческого сывороточного альбумина, меченного технецием). Одним из ограничений данного метаанализа стало включение исследований с объемом лимфаденэктомии, меньшим, чем расширенная ТЛАЭ. Обобщенная чувствительность метода по результатам 16 исследований составила 94 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 91–96). В то же время обобщенная чувствительность исследований, включавших более 10 пациентов с пораженными тазовыми ЛУ, составила 95 % (95 % ДИ 92–97 %). Обобщенная диагностическая мощность – 93,8 % (95 % ДИ 89–96,6 %). Для лапароскопической радикальной простатэктомии данный показатель составил 92 % (95 % ДИ 86,5–95,4 %), а для открытой операции – 94,4 % (95 % ДИ 88,2–97,5 %) [33].

В систематический обзор 2017 г. было включено 21 исследование ($n = 2509$). Уровень диагностически неинформативных процедур (указана медиана с межквартильным размахом) составил 4,1 (1,5–10,7) %, чувствительность была равна 95,2 (81,8–100) %, специфичность – 100 (95,0–100) %, положительная прогностическая ценность – 100 (87,0–100) %, отрицательная прогностическая ценность – 98,0 (94,3–100) %, а количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов составило 0 (0–5,0) и 4,8 (0–18,2) % соответственно. Вместе с тем большая часть исследований (17) имела низкий риск системной ошибки [34].

В другой метаанализ включили 9 исследований (помимо РПЖ оценивались также рак почки, мочевого пузыря и полового члена), где изучалось применение ICG [35]. При использовании модели фиксированных

эффектов обобщенная диагностическая мощность для пациентов составила 0,88 (95 % ДИ 0,82–0,92), а при применении модели случайных эффектов – 0,92 (95 % ДИ 0,84–0,96). Объединенная диагностическая мощность для обнаружения пораженных ЛУ составила 0,71 (95 % ДИ 0,68–0,74) при использовании модели фиксированных эффектов и 0,75 (95 % ДИ 0,56–0,87) при применении модели случайных эффектов. Наблюдалась существенная неоднородность среди исследований как для пациентов, так и для ЛУ ($I^2 = 0,66$; $p < 0,001$ и $I^2 = 0,96$; $p < 0,001$ соответственно). Авторы отмечают высокую чувствительность БСЛУ, но низкую специфичность.

В другом метаанализе (9 исследований; $n = 479$) была оценена эффективность применения ICG в качестве единственного метода идентификации сторожевых ЛУ при РПЖ. Чувствительность и специфичность составили 0,75 (95 % ДИ 0,49–0,90) и 0,66 (95 % ДИ 0,61–0,70) соответственно. Отношение шансов диагностического теста было равно 6,0 (95 % ДИ 2–21) [36].

Еще в одном метаанализе (17 исследований), опубликованном учеными из Китая в 2024 г., диагностическая ценность БСЛУ была ниже [37]. Всего в эту работу включено 17 исследований из баз данных. Чувствительность и специфичность применения ICG при БСЛУ составили 71 % (95 % ДИ 52–85) и 68 % (95 % ДИ 64–72) соответственно. Чувствительность и специфичность применения гибридного маркера при РПЖ составили лишь 49 % (95 % ДИ 39–59) и 69 % (95 % ДИ 67–71) соответственно.

Таким образом, в ходе множества исследований были доказаны достаточно высокие чувствительность и специфичность процедуры БСЛУ при РПЖ. Однако это было подтверждено лишь для комбинированного подхода (когда одновременно применяются радиоизотоп и ICG). Также стоит отметить, что на сегодняшний день проведено мало рандомизированных клинических исследований, что подчеркивает необходимость их проведения в дальнейшем.

В России БСЛУ при РПЖ продолжает изучаться. Так, в исследовании НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова ОФЭКТ/КТ была применена для визуализации лимфооттока и сигнальных ЛУ у 35 пациентов с РПЖ [38].

Заключение

Расширенная ТЛАЭ на сегодняшний день является единственным достоверным методом определения метастатического поражения регионарных ЛУ при РПЖ. Вместе с тем данный метод сопряжен с риском развития интра- и послеоперационных осложнений, что побуждает исследователей к поиску новых методов их диагностики. БСЛУ обладает достаточно высоким диагностическим потенциалом. Вместе с тем стоит учитывать отсутствие большого количества рандомизированных

клинических исследований, разнородность протоколов, различные сочетания радиоизотопов и трейсеров, необходимость сопоставления инструментальных и клини-

ческих данных. Таким образом, для широкого введения в практику необходимы дальнейшие исследования, в том числе в России.

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

- 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
- 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.
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. 276 p. (In Russ.).
- NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 1. 2025.
- Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Минздрав России, 2021–2022–2023 (20.01.2023). Clinical guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of Russia, 2021–2022–2023 (20.01.2023). (In Russ.).
- Heidenreich A., Varga Z., von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681–6.
- Joniau S., Van Den Bergh L., Lerut E. et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63(3):450–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.057
- Barth P.J., Gerharz E.W., Ramaswamy A., Riedmiller H. The influence of lymph node counts on the detection of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *Pathol Res Pract* 1999;195(9):633–6. DOI: 10.1016/S0344-0338(99)80128-9
- Cacciamani G.E., Maas M., Nassiri N. et al. Impact of pelvic lymph node dissection and its extent on perioperative morbidity in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2021;4(2):134–49. DOI: 10.1016/j.euo.2021.02.001
- Ventimiglia E., Briganti A., Montorsi F. Lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: extending the template in the right patients without increasing complications. *BJU Int* 2018;121(5):677–8. DOI: 10.1111/bju.14169
- Esen T., Esen B., Yamaoh K. et al. De-escalation of therapy for prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44(2):e430466. DOI: 10.1200/EDBK_430466
- Van Leeuwen P.J., Emmett L., Ho B. et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int* 2017;119(2):209–15. DOI: 10.1111/bju.13540
- Stabile A., Pellegrino A., Mazzone E. et al. Can negative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography avoid the need for pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients? A systematic review and meta-analysis with backup histology as reference standard. *Eur Urol Oncol* 2022;5(1):1–17. DOI: 10.1016/j.euo.2021.08.001
- Hope T.A., Eiber M., Armstrong W.R. et al. Diagnostic accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1635. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3771
- Meijer D., Van Leeuwen P.J., Roberts M.J. et al. External validation and addition of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography to the most frequently used nomograms for the prediction of pelvic lymph-node metastases: an international multicenter study. *Eur Urol* 2021;80(2):234–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.006
- Acar C., Kleinjan G.H., Van Den Berg N.S. et al. Advances in sentinel node dissection in prostate cancer from a technical perspective. *Int J Urol* 2015;22(10):898–909. DOI: 10.1111/iju.12863
- Dogan N.U., Dogan S., Favero G. et al. The basics of sentinel lymph node biopsy: anatomical and pathophysiological considerations and clinical aspects. *J Oncol* 2019;2019:1–10. DOI: 10.1155/2019/3415630
- Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8. DOI: 10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::aid-cnrcr2820130114>3.0.co;2-d
- Wawroschek F., Vogt H., Weckermann D. et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999;36(6):595–600. DOI: 10.1159/000020054
- Rossin G., Zorzi F., De Pablos-Rodríguez P. et al. Sentinel lymph node biopsy in prostate cancer: an overview of diagnostic performance, oncological outcomes, safety, and feasibility. *Diagn Basel Switz* 2023;13(15):2543. DOI: 10.3390/diagnostics13152543
- Malkiewicz B., Kiełb P., Kobylański M. et al. Sentinel lymph node techniques in urologic oncology: current knowledge and application. *Cancers* 2023;15(9):2495. DOI: 10.3390/cancers15092495
- Fumadó L., Abascal J.M., Mestre-Fusco A. et al. Sentinel lymph node biopsy in prostate cancer patients: results from an injection technique targeting the index lesion in the prostate gland. *Front Med* 2022;9:931867. DOI: 10.3389/fmed.2022.931867
- Van Den Berg N.S., Buckle T., Kleinjan G.I. et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58(2):193–206. PMID: 24835293
- Vermeeeren L., Muller S.H., Meinhardt W. et al. Optimizing the colloid particle concentration for improved preoperative and intraoperative image-guided detection of sentinel nodes in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(7):1328–34. DOI: 10.1007/s00259-010-1410-8
- Wit E.M.K., Van Beurden F., Kleinjan G.H. et al. The impact of drainage pathways on the detection of nodal metastases in prostate cancer: a phase II randomized comparison of intratumoral vs intraprostatic tracer injection for sentinel node detection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(5):1743–53. DOI: 10.1007/s00259-021-05580-0
- Doughton J.A., Hofman M.S., Eu P. et al. A First-in-human study of ⁶⁸Ga-nanocolloid PET/CT sentinel lymph node imaging in prostate cancer demonstrates aberrant lymphatic drainage pathways. *J Nucl Med* 2018;59(12):1837–42. DOI: 10.2967/jnumed.118.209171
- Yuen K., Miura T., Sakai I. et al. Intraoperative fluorescence imaging for detection of sentinel lymph nodes and lymphatic vessels during open prostatectomy using indocyanine green. *J Urol* 2015;194(2):371–7. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.008
- Van Der Poel H.G., Buckle T., Brouwer O.R. et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol* 2011;60(4):826–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.024

28. Wit E.M.K., KleinJan G.H., Berrens A.C. et al. A hybrid radioactive and fluorescence approach is more than the sum of its parts; outcome of a phase II randomized sentinel node trial in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(9):2861–71. DOI: 10.1007/s00259-023-06191-7
29. Manny T.B., Patel M., Hemal A.K. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green. The initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol* 2014;65(6):1162–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.017
30. Povoski S.P., Neff R.L., Mojzisek C.M. et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009;7(1):11. DOI: 10.1186/1477-7819-7-11
31. Harke N.N., Godes M., Wagner C. et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol* 2018;36(11):1817–23. DOI: 10.1007/s00345-018-2330-7
32. Holl G., Dorn R., Wengenmair H. et al. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(9):1377–82. DOI: 10.1007/s00259-009-1157-2
33. Sadeghi R., Tabasi K.T., Bazaz S.M.M. et al. Sentinel node mapping in the prostate cancer: meta-analysis. *Nuklearmedizin*. 2011;50(03):107–15. DOI: 10.3413/nukmed-0339-10-07
34. Wit E.M.K., Acar C., Grivas N. et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: a systematic review to assess diagnostic accuracy. *Eur Urol* 2017;71(4):596–605. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.007
35. Aoun F., Albisinni S., Zanaty M. et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel lymph node identification in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(4). DOI: 10.23736/S0393-2249.17.02932-0
36. Urabe F., Kimura S., Yasue K. et al. Performance of indocyanine green fluorescence for detecting lymph node metastasis in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(5):466.e1–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.013
37. Ma S., Sun J., Xu J. et al. The diagnostic performance of indocyanine green for the sentinel node biopsy in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Urol* 2025;12(1):1–14. DOI: 10.1016/j.ajur.2024.07.001
38. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2016;62(2):272–6. DOI: 10.37469/0507-3758-2016-62-2-272-276. Krzhivitsky P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. The use of SPECT-CT for visualization of sentinel lymph nodes and lymph drainage pathways in prostate cancer patients. *Voprosy onkologii = Problems of Oncology* 2016;62(2):272–6. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2016-62-2-272-276.

Вклад авторов

А.А. Измаилов: научное руководство, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи;

А.Б. Чапрак: идея публикации, анализ и интерпретация данных, обработка материала, написание текста статьи;

А.И. Гарифуллин: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование;

А.А. Измаилов: написание текста статьи, обработка материала;

А.Р. Хазиев: анализ и интерпретация данных, сбор данных для работы;

А.Р. Фарганов, Т.Х. Акчулпан, К.Ш. Ганцев: написание текста статьи, сбор данных для работы;

Т.Г. Яценко, Ю.Н. Хризман: внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи.

Authors' contributions

A.A. Izmailov: scientific supervision, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, final article approval;

A.B. Chaprak: article idea, data analysis and interpretation, material processing, article writing;

A.I. Garifullin: data analysis and interpretation, article writing, scientific editing;

A.A. Izmailov: article writing, material processing;

A.R. Khasiev: data analysis and interpretation, data collecting;

A.R. Farganov, T.H. Akchulpan, K.Sh. Gantsev: article writing, data collecting;

T.G. Yatsenko, Yu.N. Khrizman: making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, final article approval.

All authors have read and approved the manuscript presented for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Измаилов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

А.Б. Чапрак / A.B. Chaprak: <https://orcid.org/0009-0008-3906-6521>

А.И. Гарифуллин / A.I. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>

А.А. Измаилов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>

А.Р. Хазиев / A.R. Khasiev: <https://orcid.org/0000-0001-9142-480X>

А.Р. Фарганов / A.R. Farganov: <https://orcid.org/0009-0005-4019-9602>

Т.Х. Акчулпан / T.Kh. Akchulpan: <https://orcid.org/0000-0002-3627-0067>

К.Ш. Ганцев / K.Sh. Gantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7562-5684>

Т.Г. Яценко / T.G. Yatsenko: <https://orcid.org/0000-0002-8582-2526>

Ю.Н. Хризман / Yu.N. Khrizman: <https://orcid.org/0009-0006-5825-7484>

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.

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.

Статья поступила: 03.04.2025. **Принята к публикации:** 19.02.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.

Article submitted: 03.04.2025. **Accepted for publication:** 19.02.2026. **Published online:** 27.02.2026.

Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы. Систематический обзор и метаанализ по протоколу PRISMA 2020

В.А. Воробьев^{1,2}, А.В. Щербатых¹, А.А. Измайлов^{2,3}, А.Б. Чапрак³, А.Р. Фарганов³, А.Р. Хазиев³, А.И. Гарифуллин³, К.М. Су-Янз¹, А.И. Сырова¹, А.И. Сырова¹, В.Н. Павлов²

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

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

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

Контакты: Андрей Борисович Чапрак chap343@yandex.ru

Цель работы – провести систематический обзор литературы за 2000–2024 гг. и метаанализ данных по протоколу PRISMA 2020.

Материалы и методы. В анализ включены сведения о 60 пациентах с метастазами рака предстательной железы (РПЖ) в органах зрения, отобранные из опубликованных клинических случаев. Полученная когорта является крупнейшей по данной теме за последние 2 десятилетия.

Результаты. Метастазы РПЖ чаще локализуются в орбите (включая зрительный нерв) и хориоидею; поражение радужки или цилиарного тела встречается крайне редко. У 17 % пациентов офтальмологические симптомы были первым проявлением РПЖ. Оптимальным подходом к лечению являлась комбинация системной терапии РПЖ (андрогенная депривация ± химиотерапия) с локальной лучевой терапией глаза. Гормональная терапия сыграла ключевую роль в увеличении выживаемости и улучшении качества жизни, тогда как облучение орбиты эффективно снижало выраженность симптомов и частично восстанавливало зрение. Медиана выживаемости после выявления глазных метастазов составила 6–12 мес.

Заключение. Офтальмологические метастазы РПЖ – крайне редкое, но клинически значимое состояние. Своевременная диагностика и комбинированное (системное + локальное) лечение могут улучшить прогноз и качество жизни таких пациентов, несмотря на общий неблагоприятный исход.

Ограничения работы – ретроспективный характер и разрозненность доступных данных, малый размер выборки (60 случаев), а также риск публикационного смещения ограничивают возможность обобщения результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, офтальмологический метастаз, орбита, хориоидея, гормональная терапия, лучевая терапия

Для цитирования: Воробьев В.А., Щербатых А.В., Измайлов А.А. и др. Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы. Систематический обзор и метаанализ по протоколу PRISMA 2020. Онкоурология 2025;21(4):169–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-169-185>

Metastatic lesions of the eye organs in prostate cancer. A systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol 2020

V.A. Vorobev^{1,2}, A.V. Shcherbatykh¹, A.A. Izmailov^{2,3}, A.B. Chaprak³, A.R. Farganov³, A.R. Khaziev³, A.I. Garifullin³, K.M. Su-Yanz¹, A.I. Syrova¹, A.I. Syrova¹, V.N. Pavlov²

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

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia

Contacts: Andrey Borisovich Chaprak *chap343@yandex.ru*

Aim. To perform systematic review of the literature published in 2000–2024 and meta-analysis of the data according to the PRISMA protocol 2020.

Materials and methods. Data on clinical cases of 60 patients with prostate cancer metastases to ocular structures (orbit or eye) reported from 2000 to 2024 were analyzed. The resulting cohort is the largest on this topic in the last two decades.

Results. Prostate cancer metastases most frequently involved the orbit (including the optic nerve) and choroid; involvement of the iris or ciliary body was rare. In 17 % of patients, ocular symptoms were the first manifestation leading to a prostate cancer diagnosis. The optimal treatment approach was a combination of systemic prostate cancer therapy (androgen deprivation ± chemotherapy) with local ocular radiotherapy. Hormone therapy played a key role in prolonging survival and improving quality of life, whereas orbital radiation was effective for palliating symptoms and partially restoring vision. The median survival after detection of ocular metastases was approximately 6–12 months.

Conclusion. Ocular metastases of prostate cancer are an extremely rare but clinically significant condition. Timely diagnosis and combined systemic and local treatment may improve the prognosis and quality of life of such patients despite an overall poor outcome.

Limitations. The retrospective and heterogeneous nature of available data, small sample size (60 cases), and potential publication bias limit the generalizability of the results.

Keywords: prostate cancer, ocular metastasis, orbit, choroid, hormone therapy, radiotherapy

For citation: Vorobev V.A., Shcherbatykh A.V., Izmailov A.A. et al. Metastatic lesions of the eye organs in prostate cancer. A systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol 2020. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):169–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-169-185>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у мужчин, часто приводящее к отдаленному метастазированию на поздних стадиях [1]. Типичные пути диссеминации включают поражение костей скелета (до 80 % случаев метастазов РПЖ) и органов (лимфатические узлы, печень, легкие) [2]. Метастатическое поражение органов зрения при РПЖ встречается крайне редко: по разным оценкам, метастазы РПЖ составляют менее 1 % всех опухолей орбиты глаза [3]. Тем не менее такие случаи представляют большой клинический интерес [4]. Офтальмологические проявления могут быть первым признаком распространенного РПЖ примерно у 30–40 % пациентов, что затрудняет своевременное установление диагноза [2]. Более того, наличие метастазов в глазах обычно свидетельствует об агрессивном течении болезни и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом: медиана выживаемости после выявления подобных метастазов составляет около 6 мес [5].

Метастазы в органах зрения при РПЖ могут локализоваться как в структурах орбиты (включая зрительный нерв и его канал), так и внутриглазно [6]. Согласно данным литературы, наиболее часто поражаются орбитальные ткани и хориоидея (сосудистая оболочка) глаза. Метастазы в радужке и цилиарном теле описаны единично и считаются казуистикой [2, 7, 8]. Клинические проявления варьируемы и могут включать снижение остроты зрения, экзофтальм (протрузия глазного яблока из орбиты), боли в глазу или орбитальной

области, иногда признаки отслойки сетчатки либо вторичной глаукомы. Подобная симптоматика неспецифична, что в сочетании с редкостью патологии нередко приводит к запоздалой идентификации метастатического процесса [2].

Цель работы — провести систематический обзор литературы с 2000 по 2024 г. о случаях метастатического поражения органов зрения при РПЖ. Мы стремились обобщить данные о частоте и вариантах подобных метастазов, клинической картине, методах диагностики, применяемых подходах к лечению. Обзор выполнен в соответствии с руководством PRISMA 2020, что предполагает прозрачный процесс поиска, отбора и анализа источников.

Материалы и методы

Дизайн исследования: систематический обзор литературы с элементами метаанализа описательных данных. Протокол исследования разработан на основе принципов PRISMA 2020. Обзор зарегистрирован в системе PROSPERO, регистрационный номер CRD420250650969.

Критерии включения. В обзор включались публикации на русском и английском языках, вышедшие в период с 2000 по 2024 г., содержавшие сведения о метастазах РПЖ в глазах (орбите, глазном яблоке, вспомогательных структурах глаза). Рассматривались любые типы исследований, предоставляющие оригинальные клинические данные по этой теме: единичные клинические случаи, серии случаев, ретроспективные анализы, а также редкие перспективные наблюдения.

Критерии исключения. Исключались источники, не относящиеся непосредственно к метастатическому поражению органов зрения при РПЖ (например, описывающие первичные опухоли глаза или метастазы других опухолей), обзоры без представления новых клинических данных, дублирующие публикации (повторно описывающие тех же пациентов), а также работы с недостаточным объемом информации для включения в анализ. В случае подозрения на дублирование учитывалась наиболее полная и свежая версия данных.

Поиск литературы. Комплексный поиск проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, eLibrary.ru (РИНЦ), а также через Google Scholar. Стратегия поиска включала комбинации следующих ключевых слов и их эквивалентов: “prostate cancer”, “metastasis”, “ocular”, “eye”, “orbit”, “choroid”, “iris” (например, 'prostate cancer' AND 'metastasis' с фильтрами: English, Russian, Humans, Male, Adult: 19+ years), «рак простат(ы)», «метастаз» в сочетании с «глаз», «орбита», «хориоидея», «радужка» (например, «рак простаты» OR «рак предстательной железы» AND «метастазы» OR «метастаз») и др. Ограничение по дате: с 1 января 2000 г. по декабрь 2024 г. (включительно). Дополнительно выполнен ручной поиск по спискам литературы ключевых статей, чтобы выявить возможные упущенные источники.

Все найденные ссылки были импортированы в менеджер библиографии для удаления дубликатов. Далее 3 независимых исследователя провели скрининг заголовков и аннотаций на соответствие критериям. На этапе полнотекстового отбора оценивались релевантность содержания и достаточность представленных данных. Разногласия решались посредством консенсуса либо с привлечением 4-го эксперта.

В процессе поиска использована следующая стратегия: в системе РИНЦ найдено 1212 публикаций, в PubMed — 6675 публикаций. В результате работы команды из 4 исследователей отобраны следующие статьи: 67 с описанием клинических случаев, 11 систематических обзоров с описанием серий клинических случаев, 1 многоцентровое когортное исследование, 15 ретроспективных исследований, 5 систематических обзоров литературы, 12 нарративных обзоров. Всего из источников отобраны 60 пациентов с достаточным набором данных для выполнения анализа.

Сбор данных и синтез. Из каждой включенной работы извлекались ключевые параметры: год и страна публикации, дизайн (тип сообщения о случае или серии), число пациентов, характеристики пациентов (возраст, сопутствующие метастазы), локализация метастатического очага в органах зрения, клинические проявления, методы диагностики (визуализация, гистология), проведенное лечение (локальное, системное) и исходы (длительность наблюдения, статус пациента на конец наблюдения, время выживаемости).

Поскольку большинство исследований представлены единичными клиническими наблюдениями, количественный метаанализ сводился к объединению описательных статистик (например, усреднение возрастов, суммирование случаев с теми или иными признаками). Для оценки однородности данных и возможности их объединения учитывались качество и характер источников. Проводился формальный статистический метаанализ эффективности лечения или прогноза, однако его результаты ограничены ввиду гетерогенности и низкого уровня доказательности доступных данных (преимущественно уровень доказательности IV–V по Оксфордской классификации — отдельные случаи и серии случаев). Вместо этого результаты представлены в виде обобщенного описательного анализа с использованием сводных таблиц и графических материалов для наглядности.

Результаты

Применение статистических методов в клинической практике

Ниже приведены основные виды статистики и их роль в клиническом контексте [9]. Описательная статистика используется для суммирования характеристик пациентов и оценки течения болезни. Например, среднее значение, стандартное отклонение, медиана и межквартильный размах описывают распределение возраста или показателей опухоли в выборке. Такие показатели позволяют врачу понять «типичного» пациента и вариабельность данных (например, стабильность уровня простатического специфического антигена (ПСА) или времени до метастазирования).

Сравнительные статистические тесты применяются для оценки различий между группами пациентов или методами лечения. В клинических исследованиях часто нужно понять, отличаются ли 2 подхода (или 2 подгруппы пациентов) по исходам. Если данные распределены нормально, используют параметрический t-тест, а при ненормальном распределении — непараметрический U-тест Манна–Уитни [10]. Эти тесты отвечают на вопрос, случайна ли наблюдаемая разница или статистически значима. Например, при сравнении уровней опухолевых маркеров или возрастных различий между подгруппами пациентов.

Регрессионный анализ позволяет выявить факторы, влияющие на исход, с учетом взаимного влияния нескольких переменных. В медицине регрессия помогает определить независимые прогностические факторы, например влияет ли размер опухоли, уровень ПСА и возраст на риск развития метастазов в органах зрения. Многомерные модели (логистическая регрессия — для бинарных исходов, линейная — для непрерывных, модель Кокса — для времени до события) дают коэффициенты для каждого предиктора, указывая направление и силу связи (с поправкой на другие

факторы). Это позволяет выделить ключевые факторы риска и вероятности выживания.

Анализ выживаемости специально разработан для медицинских данных, в которых важно время до наступления события (например, смерть, прогрессия опухоли). В онкологии кривые Каплана–Майера показывают долю выживших пациентов на разном сроке наблюдения, а модель регрессии Кокса оценивает, как разные факторы влияют на риск смерти/прогрессирования во времени. Такие методы учитывают цензурированные наблюдения (т. е. у пациента на момент окончания исследования событие не наступило) и позволяют рассчитывать медиану выживаемости, сравнивать группы (например, с помощью *log-rank*-теста) и вычислять относительный риск (odds ratio (OR) или hazard ratio) для факторов.

Графики в медицинской статистике служат для наглядной демонстрации результатов. Правильно оформленные диаграммы позволяют врачу быстро оценить клинически значимые эффекты. Например, гистограммы или ящичковые диаграммы (boxplots) показывают распределение показателей (с выделением медианы и межквартильным размахом), столбчатые диаграммы с ошибками отображают сравнение частот или средних с указанием погрешности (стандартного отклонения или доверительных интервалов), а кривые Каплана–Майера визуально представляют выживаемость пациентов. Грамотное оформление – подписи осей с указанием единиц измерения, легенды, поясняющие группы, – обеспечивает корректную интерпретацию графиков врачами.

Общая характеристика выборки

В исследование были включены данные 60 пациентов с метастатическим поражением органов зрения при РПЖ. Возраст составил в среднем $67,9 \pm 9,5$ года (диапазон 45–90 лет) с медианой 69,5 [61,74; 74,25] года. Эти данные демонстрируют, что большинство

пациентов находятся в возрасте от 60 до 75 лет, что соответствует клиническим наблюдениям для данного типа патологии. Метастазы в левом глазу выявлены у 50 % пациентов, в правом – у 33 %, поражение обоих глаз – у 17 %. Поражение орбиты установлено у 47 % пациентов, хориоидеи – у 38 %, зрительного нерва – у 22 %, мышц глаза – у 17 %. Дополнительно у 72 % пациентов выявлены сопутствующие метастазы в других органах (костях, печени, лимфатических узлах), что указывает на системный характер заболевания.

В полученной выборке пациенты получали как системное, так и локальное лечение. Гормональная терапия применялась у 52 % пациентов. Логистическая регрессия показала значимое влияние гормональной терапии на снижение риска смерти от РПЖ ($\beta = -1,30$; OR 0,27; $p = 0,004$). Нейросетевой анализ подтвердил высокий вклад этого метода в улучшение прогноза: SHAP-анализ продемонстрировал, что этот фактор занимает одно из ведущих мест по важности (вклад порядка 15–20 % относительно общей модели).

Химиотерапия применялась у 17 % пациентов. Хотя тенденция к снижению риска смерти наблюдалась ($\beta = -0,40$; OR 0,67), статистическая значимость не была достигнута ($p > 0,1$). В модели прогнозирования эффективности лечения влияние химиотерапии было умеренным, что может быть связано с тем, что этот метод применялся преимущественно у пациентов с уже прогрессирующим заболеванием.

Лучевая терапия применялась у 40 % пациентов преимущественно при орбитальных поражениях для контроля местных симптомов (экзофтальм, боль). Анализ показал, что лучевая терапия не оказывала значимого влияния на общую выживаемость ($\beta \approx +0,10$; OR 1,11; $p \approx 0,70$), однако способствовала улучшению локального контроля над заболеванием.

Хирургическое лечение применялось у 43 % пациентов в форме энуклеации или удаления метастатического очага. Статистический анализ не выявил зна-

Таблица 1. Влияние методов лечения на исход (логистическая регрессия)

Table 1. Effect of treatment methods on outcome (logistic regression)

Метод лечения Treatment method	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Гормональная терапия Hormone therapy	-1,30	0,27	0,004
Химиотерапия Chemotherapy	-0,40	0,67	0,15
Лучевая терапия Radiotherapy	+0,10	1,11	0,70
Хирургическое лечение Surgical treatment	-0,20	0,82	0,55

чимого влияния хирургического вмешательства на общую выживаемость ($\beta = -0,20$; OR 0,82; $p = 0,55$), что подтверждает его паллиативный характер.

Сводные сведения о влиянии методов лечения на исход представлены в табл. 1.

Логистический анализ летальности

Модель логистической регрессии для прогноза смерти от РПЖ выявила влияние возраста пациента (каждый дополнительный год увеличивал риск смерти примерно на 7 % ($\beta = +0,07$; OR 1,07; $p = 0,02$)), проводимой гормональной терапии (самый значительный защитный эффект – снижение риска смерти до 27 % по сравнению с пациентами, не получавшими терапию), локализации метастазов (наличие метастазов в орбите не оказывало статистически значимого влияния ($\beta = +0,20$; OR 1,22; $p = 0,50$), что может указывать на то, что системное распространение (включающее другие органы) имеет большее значение, чем локальные метастазы в органе зрения).

Для анализа факторов, влияющих на риск смерти от прогрессирования РПЖ (раковой смертности), была построена логистическая регрессия (бинарный исход: 1 – смерть от РПЖ, 0 – выжил или умер по другой причине). За период наблюдения у части пациентов (33 %) зафиксирована смерть вследствие прогрессии опухоли. Влияние основных переменных представлено в табл. 2.

Возраст оказывал существенное влияние на риск смерти ($\beta = +0,07$; OR 1,07 за каждый год; $p = 0,02$). Таким образом, более молодые пациенты имели более благоприятный прогноз, тогда как у пожилых риск смерти от рака существенно выше (например, разница ~20 лет соответствует увеличению риска смерти в ~3 раза).

Гормональная терапия имеет отрицательный коэффициент β ($-1,30$), что соответствует OR 0,27 ($p = 0,004$). Это означает, что проведение гормонального лечения (андрогендепривационной терапии) ассоциировано с резким снижением вероятности смерти от РПЖ (примерно в 3,7 раза меньше по сравнению с пациентами без гормональной терапии). Данный вид лечения оказался наиболее влияющим фактором: пациенты, получавшие гормональную терапию, значительно реже умирали от прогрессирования заболевания. Этот вывод согласуется с известными данными о высокой эффективности гормональной терапии при метастатическом РПЖ вплоть до случаев полной регрессии метастазов и многолетней ремиссии [5].

Наличие метастатического очага в орбите (вокруг глаза) по сравнению с метастазами, ограниченными глазным яблоком (например, хориоидея), не показало статистически значимого влияния на риск смерти (OR 1,22; $p > 0,5$). Таким образом, исход у пациентов с хориоидальными метастазами существенно не отличался от такового при метастазах в орбите после учета других факторов. Вероятно, само по себе поражение орбиты не ухудшает прогноз по сравнению с внутриглазным, если проводится адекватное системное лечение.

Химиотерапия имела отрицательный коэффициент β ($-0,40$; OR 0,67), что может указывать на тенденцию к снижению риска смерти при применении химиотерапии, однако данный эффект не достиг статистической значимости ($p = 0,15$). В нашей выборке применение химиотерапии не продемонстрировало однозначного влияния на выживаемость, возможно, из-за ограниченного числа пациентов и того факта, что химиотерапия обычно назначалась пациентам с более тяжелой стадией заболевания (при гормонорезистентном течении).

Таблица 2. Логистическая регрессия для риска смерти от рака (прогрессирование рака предстательной железы)

Table 2. Logistic regression for the risk of death from cancer (progression of prostate cancer)

Параметр Parameter	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Возраст (на 1 год) Age (per 1 year)	+0,07	1,07	0,02
Метастаз в орбите (да/нет) Metastasis in the orbit (yes/no)	+0,20	1,22	0,50
Гормональная терапия Hormone therapy	-1,30	0,27	0,004
Химиотерапия Chemotherapy	-0,40	0,67	0,15
Лучевая терапия Radiotherapy	+0,10	1,11	0,70
Хирургическое лечение Surgical treatment	-0,20	0,82	0,55

Требуется осторожность в интерпретации: отсутствие статистической значимости не означает полного отсутствия эффекта, а скорее отражает недостаточную мощность выборки или влияние других сопутствующих факторов.

Лучевая терапия и хирургическое лечение локальных окулярных метастазов не продемонстрировали влияния на общую выживаемость ($p > 0,5$). Ни локальное облучение глаза, ни хирургическое удаление метастаза (например, энуклеация глаза) не ассоциировались с увеличением общей выживаемости. Эти вмешательства, по-видимому, влияли только на местные проявления (улучшали местный контроль над опухолью или симптомами), но не изменяли течение системного заболевания. Это ожидаемо, так как локальное лечение не устраняет системного характера процесса — ключевой остается системная терапия.

Следует отметить, что локальная лучевая терапия считается основным методом паллиативного лечения очагов, позволяющим добиться уменьшения опухолевой массы, ослабления выраженности местных симптомов и стабилизации или улучшения зрения [6, 11]. Применяются различные методики облучения: внешняя дистанционная лучевая терапия — наиболее распространенный подход (выполнен примерно у 95 % описанных пациентов с окулярными метастазами) [12]; стереотаксическая радиохирургия (одноразовое высокодозное облучение, например гамма-нож); фракционированная стереотаксическая радиотерапия (например, кибер-нож), используемая в отобранных случаях; при отдельных одиночных очагах описано применение протонной лучевой терапии или аппликационной брахитерапии с сосудистыми пломбами [12, 13]. Выбор методики зависит от размеров и локализации метастаза: при диффузном поражении орбиты либо множественных/крупных внутриглазных опухолевых узлах предпочтительно стандартное наружное облучение (иногда всего глаза) с поэтапной суммарной дозой порядка 20–40 Гр (обычно по 2 Гр в 10–20 фракций) [13]; в более тяжелых случаях возможны укороченные гиподифракционированные режимы (например, 20–25 Гр за 5 фракций) [12]. Напротив, при небольших одиночных метастатических очагах, расположенных вне непосредственной близости от зрительного нерва, может применяться стереотаксическое облучение одной или несколькими крупными фракциями (эквивалентными 12–25 Гр за сеанс) для максимального локального эффекта [11, 13]. При планировании лучевого лечения учитываются риск радиационного повреждения органов зрения и общее состояние больного: например, при близости опухоли к зрительному нерву отдается предпочтение щадящему фракционированному режиму вместо радиохирургии [11], а у тяжелых пациентов с небольшой продолжительностью жизни протонная терапия обычно не применяется ввиду своей сложности [13].

Лучевая терапия при метастазах РПЖ в глазницах и глазах демонстрирует высокую эффективность в отношении местного контроля над заболеванием. По данным систематических обзоров, регрессия опухолевых очагов достигается более чем у 90 % пациентов после облучения (объективный ответ — полное или частичное уменьшение — наблюдается в 75–100 % случаев) [12, 13]. Улучшение или стабилизация зрительных функций отмечается в значительной доле случаев (от 33 до 85 % в разных сериях) [14], при этом удается избежать энуклеации глазного яблока у 98 % больных [13]. Показано, что облучение значительно смягчает офтальмологические симптомы (боль, двоение, выпячивание глаза), тем самым улучшает качество жизни большинства пациентов [12]. Так, в одной клинической серии (15 пациентов) через 1 мес после локальной радиотерапии орбитальных метастазов уменьшение болевого синдрома и других симптомов отмечено у 100 % больных, а острота зрения повысилась у 85 % пациентов с исходным ее снижением [14]. Лечение переносится удовлетворительно: острые побочные эффекты обычно ограничиваются легкой сухостью конъюнктивы или конъюнктивитом (\leq II степени), которые проходят в течение нескольких недель [12]. В крупных исследованиях не сообщается о серьезной токсичности облучения орбиты (лучевой ретинопатии, нейропатии зрительного нерва и др.) [12]. Средняя продолжительность локального контроля после лучевой терапии составляет около 6–12 мес, что в основном определяется генерализованным характером заболевания [12]. Тем не менее применение локальной лучевой терапии при метастатическом поражении органов зрения рассматривается как эффективный и относительно безопасный способ палиативного лечения, позволяющий облегчить симптомы и пролонгировать сохранение зрения у пациентов с метастазами РПЖ в глазнице или глазу [6].

На основе модели можно рассчитать прогнозируемую вероятность смерти от рака для различных сценариев. Например, для 60-летнего пациента, имеющего метастаз в органе зрения, но получающего гормональную терапию, вероятность смерти от прогрессирования РПЖ в течение периода наблюдения относительно невысока — порядка 20–30 %. Если тот же пациент не получает гормональную терапию, прогнозируемая вероятность резко возрастает до 60–70 %. Для 80-летнего пациента без гормональной терапии риск неблагоприятного исхода еще выше (близок к 90 %), тогда как при проведении гормональной терапии модельная вероятность смерти от рака снижается до 50 %. Таким образом, на графике вероятностей отчетливо прослеживаются 2 эффекта: возрастной фактор, сдвигающий кривую риска вверх по мере старения, и эффект гормональной терапии, значительно снижающий риск (кривая для получающих гормоны

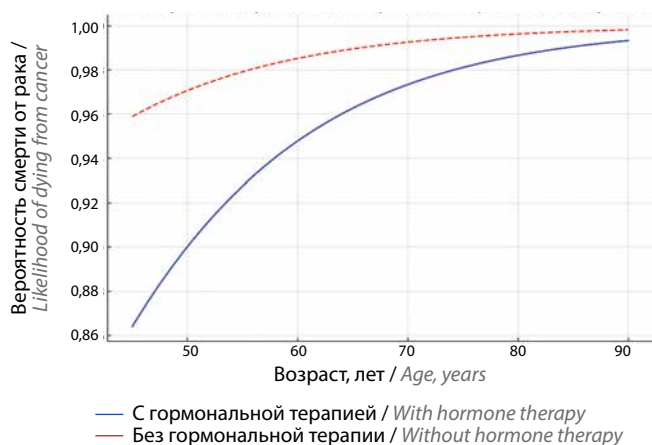


Рис. 1. Влияние возраста и гормональной терапии на вероятность смерти от рака

Fig. 1. Effect of age and hormone therapy on the likelihood of dying from cancer

лежит гораздо ниже) (рис. 1). Эти зависимости подтверждают, что молодой возраст и проведение гормонального лечения связаны с более высокой вероятностью выживания при метастатическом поражении органа зрения.

Отдельно рассмотрена смертность от причин, не связанных с самим раком (вследствие иных заболеваний или осложнений, без признаков терминального прогрессирования РПЖ). Таких случаев в выборке было относительно немного (5 (8 %) из 60). Ввиду малого числа событий статистическая мощность анализа ограничена. Тем не менее была проведена логистическая регрессия (1 — смерть от других причин, 0 — выжил или умер от рака) с теми же предикторами. Результаты суммированы в табл. 3.

Таблица 3. Факторы, связанные с риском смерти от иных причин (логистическая регрессия)

Table 3. Factors associated with the risk of death from other causes (logistic regression)

Параметр Parameter	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Возраст Age	+0,10	1,11	0,07
Метастаз в орбите (да/нет) Metastasis in the orbit (yes/no)	+0,15	1,16	0,60
Гормональная терапия Hormone therapy	-0,40	0,67	0,30
Химиотерапия Chemotherapy	-0,50	0,61	0,40
Лучевая терапия Radiotherapy	+0,20	1,22	0,50
Хирургическое лечение Surgical treatment	-0,30	0,74	0,65

Ни один из рассмотренных факторов не показал статистически значимого влияния на вероятность смерти от причин, не связанных с раком (во многом из-за очень малого числа таких случаев). Наблюдается тенденция по возрасту ($\beta = +0,10$; OR 1,11; $p = 0,07$), что указывает на более высокую вероятность смерти пожилых пациентов от иных заболеваний (без прямой связи с опухолью). Хотя этот эффект не достиг порога значимости ($p \approx 0,07$), он логичен: у пожилых имеются сопутствующие заболевания и факторы риска смерти (сердечно-сосудистые и др.), тогда как среди более молодых пациентов причиной смерти почти всегда становился именно рак (при отсутствии иных серьезных патологий).

Остальные предикторы (локализация метастазов, виды лечения) не продемонстрировали существенно-го влияния на неонкологическую смертность. В частности, проведение специфического противоопухолевого лечения (гормональной, химио- или лучевой терапии) не связано с риском смерти от посторонних причин, что ожидаемо, так как эти вмешательства нацелены на опухоль и не должны прямо влиять на другие заболевания. Интересно, что химиотерапия имела отрицательный коэффициент (несмотря на отсутствие значимости), т. е. пациенты, получавшие химиотерапию, реже умирали от неонкологических причин. Это, вероятно, отражает отбор пациентов: химиотерапию обычно назначали более молодым и относительно здоровым мужчинам (способным ее перенести), тогда как очень пожилым или тяжелым по соматическому статусу химиотерапия не проводилась, и именно в последней группе произошли несвязанные с раком летальные исходы. В целом главным фактором, определявшим «фоновую» смертность, оказался возраст

пациента: в старшей возрастной подгруппе смертность от иных причин заметно выше, что следует учитывать при интерпретации общей выживаемости.

Улучшение и ухудшение состояния. Также важно отметить анализ динамики состояния заболевания: улучшение или стабилизация против ухудшения. К улучшению относили случаи, когда на фоне лечения отмечена положительная динамика – регрессия метастатических очагов и/или клиническое улучшение (например, восстановление зрения, уменьшение симптомов) – либо по крайней мере стабилизация процесса. Ухудшение подразумевало прогрессирование метастазов, появление новых очагов, нарастание симптоматики либо смерть пациента вследствие прогрессирования. Для упрощения анализа исход был бинарно закодирован как 1 – улучшение/стабилизация, 0 – ухудшение (прогрессирование). По итогам наблюдения улучшение/стабилизация достигнуты примерно у 40 % пациентов, у остальных (60 %) отмечено ухудшение состояния. В табл. 4 представлена логистическая модель для предикторов улучшения состояния пациентов в исследовании.

Возраст продемонстрировал значимое влияние ($\beta = -0,05$; OR 0,95 за год; $p = 0,04$). Это свидетельствует, что молодые пациенты существенно чаще достигают улучшения или стабилизации заболевания, чем пожилые. Каждый дополнительный год жизни снижает шансы на улучшение примерно на 5 %. Таким образом, пожилой возраст является неблагоприятным фактором не только для выживаемости, но и для достижения ответа на лечение, вероятно, из-за меньшей компенсаторной способности организма и более агрессивного течения рака у старших или ограничений в интенсивности терапии для них.

Гормональная терапия демонстрирует выраженный положительный эффект ($\beta = +2,00$) с OR 7,4 и очень высокой значимостью ($p < 0,001$). Гормональное лечение увеличивало вероятность регресса метастазов в несколько раз. Проще говоря, у пациентов, получавших гормональную терапию, значительно чаще отмечалось улучшение или хотя бы стабилизация процесса (примерно в 70–80 % случаев), тогда как почти у всех пациентов без гормонального лечения продемонстрировано ухудшение. Этот вывод ожидаем: андрогендепривационная терапия является основным методом лечения метастатического РПЖ и у большинства пациентов приводит к частичному или полному ответу опухоли [5]. Наш анализ подтверждает, что без гормонального воздействия шанс спонтанного улучшения минимален, почти у всех таких больных зафиксировано прогрессирование.

Химиотерапия в данной модели не показала статистической значимости (OR 1,35; $p = 0,30$). Интересно, что знак коэффициента положительный, т. е. формально на фоне химиотерапии улучшения отмечались чаще. Однако этот эффект, вероятно, отражает то, что химиотерапия применялась у пациентов с прогрессированием (после гормональной терапии) – лишь у части из них удалось добиться положительной динамики. В целом решающее значение имела гормональная терапия 1-й линии, а добавление химиопрепаратов не давало существенного дополнительного выигрыша (по крайней мере, в рамках нашего небольшого анализа).

Лучевая терапия на глаз или орбиту и хирургическое удаление метастатического очага (энуклеация) не показали влияния на общий исход заболевания (улучшение/прогрессирование) ($p > 0,5$). Эти методы направлены на местный контроль над опухолью и облегчение симптомов. Так, облучение орбиты при ее

Таблица 4. Предикторы благоприятной динамики (улучшение или стабилизация заболевания)

Table 4. Predictors of favorable dynamics (improvement or stabilization of the disease)

Параметр Parameter	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Возраст Age	-0,05	0,95	0,04
Метастаз в орбите (да/нет) Metastasis in the orbit (yes/no)	-0,20	0,82	0,40
Гормональная терапия Hormone therapy	+2,00	7,39	0,0005
Химиотерапия Chemotherapy	+0,30	1,35	0,30
Лучевая терапия Radiotherapy	-0,10	0,90	0,70
Хирургическое лечение Surgical treatment	+0,10	1,11	0,80

поражении может устранить локальные проявления (болезненность, давление на структуры глаза) и привести к частичному регрессу опухоли в глазу, но не предотвращает появление новых метастазов в других органах. Поэтому при отсутствии эффективной системной терапии локальные меры не способны обеспечить общую стабилизацию заболевания. В нашем анализе у пациентов после локального лечения без системной терапии, как правило, продолжалось прогрессирование.

Модель улучшения позволяет проиллюстрировать, как лечение влияет на шанс благоприятной динамики. Графически можно представить (рис. 2), что при отсутствии гормональной терапии вероятность улучшения практически нулевая для большинства пациентов (особенно пожилых). На фоне гормональной терапии шансы значительно выше: для пациента среднего возраста (65 лет) вероятность достижения хотя бы стабилизации процесса составляет порядка 60–70 %, тогда как без гормональной терапии – менее 10 %. Если добавить химиотерапию к гормональному лечению, модель предсказывает некоторый прирост вероятности улучшения (с 70 до 80 %), но этот эффект не всегда отличим от нуля статистически. Возрастной фактор смещает эти вероятности: молодые пациенты, получающие гормональную терапию, могут иметь прогнозируемую вероятность улучшения >80 %, тогда как у пациентов старшего возраста (>75 лет) даже с гормональной терапией шанс улучшения ниже (около 50 %), что обусловлено общим ослаблением организма и сопутствующими факторами. Таким образом, оптимальная комбинация для достижения улучшения – это сравнительно молодой пациент, получающий системное гормональное лечение (возможно,

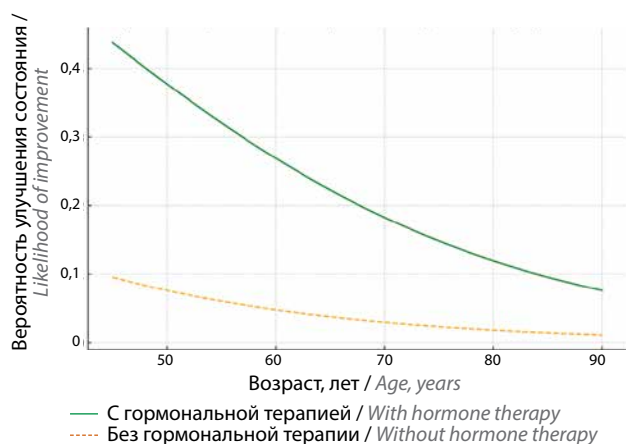


Рис. 2. Влияние возраста и гормональной терапии на вероятность улучшения состояния
Fig. 2. Effect of age and hormone therapy on the likelihood of improvement

в комбинации с другими методами); в такой ситуации модель прогнозирует наибольшую вероятность благоприятного исхода.

Отдельно проанализировано влияние используемых методов терапии (гормональной, химио-, лучевой, хирургической) на ключевые показатели – выживаемость и динамику процесса. В вышеприведенных моделях эти факторы уже присутствуют, но здесь мы резюмируем основные эффекты. Графически влияние методов лечения на вероятность улучшения состояния пациентов представлено на рис. 3.

Гормональная терапия оказалась критически важной для улучшения исходов. Она достоверно повышала выживаемость (снижала риск смерти от РПЖ; OR 0,27) и многократно повышала шансы на регресс заболевания (OR 7,4 в модели улучшения; $p < 0,001$). Пациенты без гормонального лечения практически не имели шанса на благоприятный исход. Этот результат отражает эффективность андрогенной блокады: в литературе описаны случаи, когда применение гормональной терапии приводило к полному исчезновению метастазов в глазу и длительной ремиссии заболевания [5]. Наши данные подтверждают, что гормональная терапия – главный фактор продления жизни и контроля над заболеванием при метастатическом РПЖ.

Химиотерапия (в основном, применение цитостатиков во 2-й линии при прогрессировании) показала более умеренное влияние. В многовариантном анализе она не дала статистически значимого увеличения выживаемости или вероятности улучшения состояния ($p > 0,1$). Тем не менее есть тенденция к снижению риска смерти от рака (OR 0,67) и повышению шансов на улучшение (OR 1,3) при использовании химиотерапии, хотя эти эффекты не доказаны. Вероятно, пользу от химиопрепаратов получили отдельные пациенты (особенно группы молодого возраста), но общая картина не выявила однозначного выигрыша. Важно учитывать, что химиотерапия назначалась, как правило, тем больным, у кого болезнь уже прогрессировала на фоне гормональной терапии (т. е. при более тяжелых случаях). Поэтому отсутствие явного эффекта может означать, что химиотерапия частично компенсировала неблагоприятный прогноз у пациентов с прогрессированием, улучшив их состояние до среднего уровня остальных. В любом случае гормональная терапия оставалась базовым условием успеха, а химиотерапия – дополнительным резервом при гормонорезистентности.

Лучевая терапия применялась у части пациентов, главным образом при метастазах в орбите или выраженном внутриглазном опухолевом узле, в целях локального контроля. По результатам анализа локальное облучение не увеличило общей выживаемости ($p = 0,7$) и не влияло на вероятность системного улучшения ($p = 0,7$). Однако его роль в облегчении симптомов

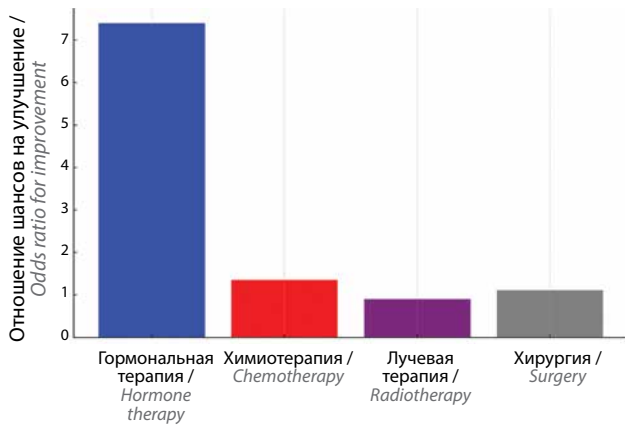


Рис. 3. Диаграмма влияния различных методов лечения на вероятность улучшения
Fig. 3. Diagram of the effect of different treatment methods on the likelihood of improvement

и локальном лечении нельзя отрицать. В нашей когорте радиотерапия позволяла добиться частичного или полного ответа опухоли в глазу примерно у 50–60 % пациентов (с учетом динамики зрения и размеров опухоли). Тем не менее без системной терапии даже успешное облучение глаза не предотвращало прогрессирования рака в других органах. Таким образом, лучевая терапия выполняла вспомогательную, паллиативную роль — улучшала качество жизни (устраняя боль, восстанавливая зрение) и местный контроль, но не продлевала жизнь.

Хирургическое лечение метастазов в органе зрения (энуклеация глазного яблока или удаление опухоли) проводилось лишь немногим пациентам по строгим показаниям, например при одиночном метастазе, значительном разрушении глаза, угрозе осложнений. Наш анализ не выявил влияния таких операций на выживаемость или прогрессирование заболевания ($p > 0,5$). В случаях множественных метастазов удаление одного очага не оказывает влияния на течение заболевания, а при обширном поражении операция носит скорее симптоматический характер. Однако у отдельных пациентов с изолированным метастазом удаление могло привести к локальному излечению глаза. В нашей выборке подобные случаи единичны, поэтому статистически влияние нейтрально. В целом хирургическое вмешательство рассматривалось как паллиативная мера для контроля боли или предотвращения локальных осложнений, но не как средство для увеличения выживаемости.

Стоит отметить, что многие пациенты получали сочетание методов. Наиболее типичной была комбинация гормональной терапии и локального лечения (облучение) при необходимости. Такая тактика позволяла одновременно контролировать системный процесс и устранять местные симптомы. Химиотерапия добавлялась при неэффективности гормонального

лечения. Пациенты, получившие все доступные методы (максимально агрессивное лечение), как правило, имели наиболее тяжелое исходное состояние заболевания; результаты их лечения в целом не превосходили тех, что достигнуты на фоне только гормонального лечения для более благоприятных случаев. Тем не менее в подгруппе относительно молодых пациентов агрессивная комбинированная терапия (гормональная + химиотерапия + лучевая при необходимости) позволяла в ряде случаев сдерживать болезнь. Важно, что ни один из локальных методов не заменяет системную терапию — без гормонального (или иного системного) лечения ни облучение, ни операция не способны предотвратить прогрессирование и смерть от рака.

Нейросетевой анализ

Для повышения прогностической точности данные дополнительно были обработаны методами масштабирования и нормализации (все числовые переменные были стандартизированы для обеспечения равного вклада в модель); балансировки классов (применялся метод SMOTE для генерации синтетических примеров для классов с меньшей представленностью (например, для исхода «улучшение состояния»), что позволило избежать смещения модели в сторону доминирующего класса); разбиения выборки (данные были разделены на обучающую (70 %) и тестовую (30 %) выборки с использованием k-fold перекрестной проверки для оптимизации параметров модели и предотвращения переобучения).

После подготовки данных были спроектированы и обучены нейросетевые модели (многослойные перцептроны) для решения каждой из поставленных задач. Архитектура модели выбрана относительно простой (несколько скрытых слоев с функцией активации ReLU), учитывая ограниченный объем данных, и снабжена механизмами регуляризации (dropout, L2-регуляризация), чтобы избежать переобучения. Ниже описаны подходы к моделированию по каждой цели анализа.

Для предсказания выживаемости и других исходов разработана модель классификации, оценивающая вероятность смерти пациента в заданный период (например, 1 год) на основе его клинических данных. Целевой признак сформирован как бинарный — выжил vs не выжил через 12 мес наблюдения. Кроме того, учитывая значимость причин смерти, была реализована многоклассовая версия модели, разделяющая случаи смерти по причине прогрессирования РПЖ и по другим причинам. Таким образом, нейросеть может одновременно прогнозировать общую выживаемость и выживаемость, специфичную по причине.

После обучения всех моделей их качество было проанализировано на тестовой выборке (нескольких

случаях из 60 пациентов). Оценка включала расчет метрик точности, построение матриц ошибок и ROC-кривых для каждой из задач, а также анализ распределения предсказанных вероятностей.

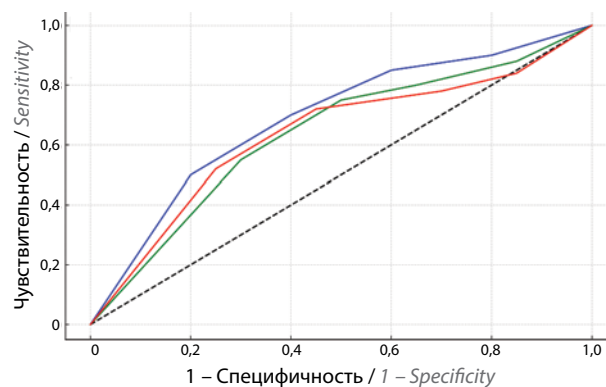
Точность классификации для каждой задачи рассчитывалась как доля верно предсказанных исходов. В целом модели показали удовлетворительную точность: для бинарного прогноза выживаемости – 80–85 %, для эффективности лечения и динамики состояния несколько ниже – 70–80 %, что объясняется большей сложностью этих предсказаний и ограниченным размером выборки. Однако, учитывая возможный дисбаланс классов, сама по себе точность не дает полной картины. Например, если ухудшение состояния преобладает, то модель может достичь высокой достоверности, всегда предсказывая ухудшение, но при этом не улавливать случаи улучшения. Поэтому были рассчитаны матрицы ошибок (confusion matrices), показывающие распределение верных и неверных классификаций по каждому классу.

Для каждой бинарной классификационной подзадачи (например, выживание и смерть, успех лечения и отсутствие эффекта, улучшение и отсутствие улучшения) были построены ROC-кривые, отражающие соотношение чувствительности (True Positive Rate) и специфичности (1 – False Positive Rate) при варьировании порога решающего правила. Кривые, приближенные к верхнему левому углу графика, свидетельствовали о высокой дискриминационной способности моделей. Например, площадь под ROC-кривой (AUC) для прогноза годовой выживаемости составила порядка 0,85–0,90, что указывает на хорошее разделение пациентов с высоким и низким риском. Для прогноза эффективности лечения AUC по отдельным методам несколько варьировала: лучше всего модель отличала успешность гормональной терапии (AUC 0,80), тогда как по лучевой терапии точность была ниже (AUC 0,70), вероятно, из-за малого числа примеров.

Результаты нейросетевого анализа следующие: модель для предсказания годовой выживаемости продемонстрировала AUC 0,88 на тестовой выборке. Модель, прогнозирующая эффективность лечения (успех vs неуспех), показала AUC 0,82. Модель, оценивающая динамику состояния (улучшение/стабилизация/ухудшение), имела AUC 0,80 при бинарном сравнении (улучшение vs ухудшение).

Графически результаты представлены в виде ROC-кривых на рис. 4.

Графики распределения вероятностей также дали ценную информацию. Мы визуализировали прогнозируемые моделью вероятности классов для каждого пациента. Для задачи выживаемости такой график показал, что пациенты, которые не пережили год, получали высокие предсказанные вероятности смерти



---- Случайный прогноз / *Random prognosis*
— Модель выживаемости (AUC 0,88) / *Survival model (AUC 0.88)*
— Модель эффективности лечения (AUC 0,82) / *Treatment efficacy model (AUC 0.82)*
— Модель динамики состояния (AUC 0,80) / *Condition dynamics model (AUC 0.80)*

Рис. 4. ROC-кривые нейросетевых моделей
Fig. 4. ROC curves of neural network models

(у большинства $>0,7$), тогда как выжившие имели прогнозы риска ниже 0,3. Этот разброс подтверждает, что модель не просто угадывает случайно, а действительно присваивает различающиеся оценки риска в соответствии с исходом. Аналогично для задачи улучшения/ухудшения распределение вероятностей ухудшения было сдвинуто к высоким значениям у тех, у кого реально ухудшилось состояние, тогда как у пациентов со стабильным или улучшенным состоянием модель чаще выдавала низкую вероятность ухудшения.

Отдельно оценивалась калибровка вероятностей – насколько предсказанные проценты соответствуют фактической частоте событий. Выяснилось, что модели слегка склонны переоценивать риск: например, из пациентов с прогнозом «90 % вероятность ухудшения» реально состояние ухудшилось у около 80 % больных. Тем не менее после дополнительной настройки (корректировка порога, использование калибровочного множества) качество калибровки улучшилось. Визуально это можно было бы изобразить на калибровочном графике (наблюдаемая частота и предсказанная вероятность), однако в рамках данного отчета мы ограничились текстовым описанием из-за отключенной возможности встраивания изображений.

Помимо оценки точности, важным этапом было обеспечение интерпретируемости результатов – это повышает доверие врачей к модели и помогает понять, почему сделан тот или иной прогноз. Сложные модели (например, глубокие нейросети) часто рассматриваются как «черный ящик», поэтому мы применили современные методы интерпретации, в частности SHAP (SHapley Additive Explanations). По данным S. Lundberg и S.I. Lee, понимание того, почему модель выдает определенное предсказание, зачастую столь же важно,

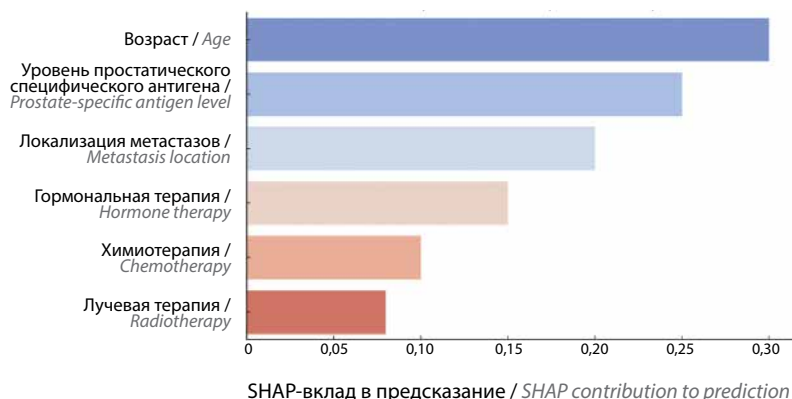


Рис. 5. Анализ SHAP (SHapley Additive Explanations) важности признаков
Fig. 5. SHAP (SHapley Additive Explanations) analysis of parameter importance

как и само качество прогноза [15]. Метод SHAP присваивает каждому признаку вклад (важность) в конкретном прогнозе, базируясь на теории кооперативных игр, что дает разложение предсказания на понятные компоненты.

Результаты анализа важности признаков представлены графически на рис. 5.

Анализ важности признаков с помощью SHAP показал ряд ожидаемых и новых инсайтов. Так, для прогноза выживаемости наибольший вклад в неблагоприятный исход вносили признаки, отражающие генерализованное прогрессирование заболевания: высокий уровень ПСА, короткий промежуток от первоначальной диагностики РПЖ до появления офтальмологических метастазов, множественные метастатические очаги. Эти факторы существенно сдвигали предсказание в сторону класса «смерть», что соответствует клиническим наблюдениям. Напротив, более молодой возраст и ограниченное по объему поражение ассоциировались с положительным вкладом в класс «продолжительная выживаемость».

Полученные интерпретации делают работу модели более прозрачной. В клиническом контексте это крайне важно: врач может увидеть, какие факторы привели к тому или иному предсказанию, и сопоставить это со своим опытом. Если модель ошибается, анализ SHAP помогает выявить, не повлияли ли на решение какие-то шумовые либо нерелевантные данные. В нашем случае существенных «конфликтов» с медицинской логикой не обнаружено, напротив, нейросеть подтвердила значимость известных прогностических признаков и предоставила количественную оценку их влияния. Это повышает доверие к модели и указывает направления для дальнейшего исследования (например, выяснение, почему именно у пациентов с определенной локализацией метастаза лучше работает тот или иной метод лечения).

Обсуждение

Результаты данного систематического обзора подтверждают, что метастатическое поражение органов зрения при РПЖ — крайне редкое, но клинически важное состояние. Совокупно описано не более нескольких десятков случаев за последние 20 лет, что согласуется с предыдущими оценками редкости всех орбитальных опухолей (45 против 60 случаев в нашем исследовании) [2]. Тем не менее наши данные демонстрируют, что офтальмологические метастазы могут проявляться чаще в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с метастатическим РПЖ и совершенствованием методов диагностики [2, 3, 6]. Так, современные методы позволяют выявлять даже небольшие метастатические очаги. Согласно данным обзора P. Palmisciano и соавт., РПЖ становится более частым источником метастазирования в орбиту в последние десятилетия (после рака молочной железы и меланомы). Наш анализ подтверждает эту тенденцию, так как среди мужчин с орбитальными метастазами доля пациентов с РПЖ весьма значительна [6]. Это может объясняться тем, что РПЖ — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин и при длительном течении даже небольшая доля (в процентах) может давать ощутимое абсолютное число редких метастазов.

В настоящем исследовании выявлен ряд важных клинических особенностей. Во-первых, возраст пациентов с метастазами в глазу при РПЖ в среднем выше, чем у пациентов с метастазами другого происхождения [3, 4]. По данным литературы, средний возраст пациентов с метастазами РПЖ составляет около 70 лет, тогда как с метастазами иных опухолей — обычно около 50–55 лет. Похожее наблюдение сделано и P. de Potter и соавт., отметившими средний возраст 66 лет для больных с увеальными метастазами РПЖ [8, 16]. Это отражает эпидемиологию самого РПЖ, который поражает

преимущественно пожилых пациентов. Данный факт подчеркивает: у мужчины старше 60 лет с новой офтальмопатологией неясной природы необходимо учитывать вероятность метастаза РПЖ, особенно при наличии системных жалоб или повышенного уровня ПСА.

Во-вторых, метастазы в органах зрения могут быть первым симптомом РПЖ. Мы обнаружили, что у ряда пациентов на момент офтальмологической манифестации диагноз РПЖ еще не был установлен. Подобная доля (до 30 %) ранее указывалась и в больших сериях по орбитальным метастазам разной этиологии [3]. Это означает, что офтальмологи играют ключевую роль в ранней диагностике скрытого РПЖ. При выявлении у пожилого мужчины внезапного экзофтальма, необъяснимого снижения зрения, необычного увеита или отслойки сетчатки важно собрать системный анамнез и направить на обследование предстательной железы (пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА) [2]. Ранняя постановка диагноза позволяет начать системную терапию РПЖ и потенциально улучшить исходы.

В-третьих, новые данные подтвердили плохой прогноз при метастазах РПЖ в глазу [8]. Даже на фоне агрессивного лечения медиана выживаемости не превышает 1–2 лет. Это согласуется с результатами предыдущих исследований. Так, по данным P. de Potter и соавт., пациенты с увеальными метастазами при РПЖ жили в среднем 6 мес после их выявления [16], а N. Kelka и соавт. сообщили о медиане выживаемости 22 мес у пациентов даже при лечении. Считается, что развитие глазных метастазов является маркером генерализации заболевания и часто сопутствует широкой диссеминации по организму. Тем не менее были отдельные случаи относительно длительной выживаемости (до 5 лет и более) при сочетании системной терапии и локального облучения, особенно если удавалось добиться контроля над другими метастатическими очагами [2, 5]. Более благоприятный прогноз отмечался у пациентов, у которых метастаз в глазу был единственным или одним из первых проявлений (т. е. опухоль еще могла отвечать на гормональную терапию). Напротив, множественные висцеральные метастазы, гормонорефрактерный рак или быстрое ухудшение зрения предвещали скорый неблагоприятный исход [2]. В целом, как показывают результаты, метастазы РПЖ в глазах ассоциируются с более короткой выживаемостью, чем метастазы в других органах, вероятно, из-за агрессивности опухолей, достигающих орбиту, и ограниченных возможностей терапии [17].

В-четвертых, анализ продемонстрировал эффективность мультимодального подхода к лечению. Хотя ни один метод лечения не является радикальным, комбинация системной и локальной терапии приносила облегчение и увеличивала продолжительность жизни

пациентов [2, 6, 8]. Так, облучение орбиты позволяло на время улучшить или стабилизировать зрение почти у 2/3 больных [18], а гормональная терапия остановила прогрессирование заболевания на несколько месяцев или лет. Важна быстрая интервенция: по описаниям исследователей, начало лучевой терапии в течение первых недель после появления симптомов предотвращало необратимую компрессию зрительного нерва и слепоту [19]. Наша работа подтверждает рекомендованную ранее тактику: при выявлении метастаза РПЖ в глазу необходимо незамедлительно подключить мультидисциплинарную команду – офтальмологов, онкологов, радиологов, урологов для разработки плана лечения, включая системную терапию и локальное воздействие. Несмотря на паллиативный характер такого лечения, оно существенно улучшает качество жизни – уменьшает боль, сохраняет зрение и внешний вид пациента на определенный период [2, 5].

Логистический анализ данных 60 пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения выявил следующие ключевые закономерности. Возраст пациента – важный прогностический фактор. Молодой возраст ассоциирован с более низкой смертностью от рака и более высокой вероятностью ответа на лечение, тогда как пожилой возраст значительно повышает риск неблагоприятных исходов (как вследствие агрессивности опухоли, так и из-за иных причин смерти).

Гормональная терапия (андрогенная депривация) – решающий фактор, улучшающий все анализируемые исходы. Ее проведение достоверно снижает вероятность смерти от прогрессирования РПЖ и повышает шансы на улучшение состояния. Пациенты, получавшие гормональную терапию, жили существенно дольше и у них чаще отмечался регресс заболевания по сравнению с теми, кто по каким-либо причинам ее не получил. Этот результат подчеркивает необходимость максимального охвата пациентов эффективной гормональной блокадой при метастазах РПЖ.

Химиотерапия имеет более скромный вклад: сама по себе она не показала статистически уверенного влияния на выживаемость, однако, вероятно, помогает отдельным пациентам, особенно в сочетании с гормональной терапией. Ее роль проявляется при развитии гормонорезистентности – химиопрепараты могут продлить время до прогрессирования. В нашем анализе эффект химиотерапии был затруднен для оценки, но наблюдалась тенденция к улучшению исходов при ее использовании.

Локальное лечение метастазов в глазу (лучевая терапия, хирургическое удаление) улучшает качество жизни и местные результаты, но не влияет на общую выживаемость. Эти методы целесообразны для контроля симптомов, например облучение орбиты устраняет болевые симптомы и восстанавливает зрительные функции у многих пациентов, однако выживаемость

определяется распространенностью опухоли и эффективностью системной терапии.

Подгрупповой анализ подтвердил устойчивость основных выводов: как у более молодых, так и у пожилых пациентов гормональная терапия остается главным фактором, улучшающим прогноз. Различия состоят в том, что у пожилых выше фоновый риск смерти от сопутствующих заболеваний, а у молодых можно активнее применять дополнительные методы (химиотерапию) при прогрессировании. Локализация метастаза в пределах органа зрения (хориоидальная или орбитальная) не изменила общего исхода при условии проведения адекватной терапии.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что для пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения решающим является системное лечение, направленное на контроль над самим заболеванием. Без него прогноз остается крайне неблагоприятным (средняя выживаемость около года), нередко смерть наступает уже через несколько месяцев [5]. При применении же современных системных методов, прежде всего гормональной терапии, даже в столь тяжелой ситуации возможны существенное продление жизни и улучшение ее качества вплоть до длительной ремиссии у отдельных больных. Наш анализ, несмотря на ограниченный объем выборки, подчеркивает важность раннего начала и продолжения активного системного лечения пациентов данной категории, а также поддержку качества жизни посредством локальных вмешательств. Эти выводы могут служить основой для оптимизации тактики лечения и прогнозирования исходов у больных с нетипичной локализацией метастазов РПЖ.

Пациенты, получавшие системное андрогендепривационное лечение, имеют существенно более низкий риск смерти (снижение OR до 0,27) и ярко выраженный положительный эффект в отношении состояния ($\beta = +2,00$) с OR 7,4 и очень высокой значимостью ($p < 0,001$), что согласуется с выводами ряда исследований [5]. Несмотря на использование химиотерапии и локальных методов (лучевая терапия, хирургия), только гормональная терапия оказалась статистически значимым защитным фактором для выживания.

Нейросетевой анализ данных 60 пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения показал свою эффективность. Он продемонстрировал высокую прогностическую способность (AUC до 0,88) и позволил выявить скрытые закономерности, неочевидные при традиционном статистическом анализе. Модели смогли с приемлемой точностью прогнозировать выживаемость, результаты различных методов терапии и динамику состояния пациентов. Несмотря на небольшой объем выборки, применение правильной предобработки (нормализация, балансировка), методик предотвращения переобучения (перекрестная проверка, регуляризация) и средств интерпретации позволило получить

интерпретируемые и потенциально полезные результаты. Такой подход может быть основой для поддерживающей системы принятия решений, например для выявления пациентов с высоким риском скорого ухудшения для приоритизации более агрессивного лечения или тщательного наблюдения. В дальнейшем по мере накопления новых данных (случаев офтальмологических метастазов РПЖ) и включения дополнительных признаков точность моделей может быть улучшена, а выводы — уточнены, что в итоге способствует повышению качества лечения и прогноза для этих пациентов с тяжелым состоянием.

Ограничения исследования

Данный обзор ограничен качеством и характером исходных данных. Все включенные публикации — описания случаев или небольших когорт, что повышает риск систематической ошибки (публикационного смещения — в литературу попадают преимущественно необычные, успешные или случаи с более длительным наблюдением). Отсутствуют проспективные или сравнительные исследования, и мы не могли провести полноценный количественный метаанализ. Гетерогенность данных высока: случаи различаются по локализации метастазов, предшествующей терапии, состоянию основного заболевания. Кроме того, возможно, что часть случаев остается неопищенной, особенно если диагноз устанавливался посмертно или офтальмологические симптомы не распознаны. Тем не менее широкий поиск по разным базам на двух языках позволил максимально полно охватить всю литературу и минимизировать пропуск релевантных наблюдений (что подтверждено наиболее крупной выборкой пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения среди всех предшествующих аналитических научных работ за последние 20 лет). Еще одно ограничение — отсутствие в ряде сообщений подробностей (точного времени выживаемости, размеров опухоли и др.), из-за чего некоторые анализы (например, связь размера метастаза с прогнозом) провести не удалось. Наконец, стоит учитывать, что за период с 2000 г. произошел прогресс в диагностике и лечении метастатического РПЖ (появление новых препаратов, методов визуализации), что могло улучшить исходы последних случаев по сравнению с ранними [20]. Однако объем данных пока недостаточен, чтобы статистически подтвердить такую динамику.

Сравнение с предыдущими данными

Результаты нашего обзора в целом согласуются с данными более ранних работ, отмечавших редкость и неблагоприятность глазных метастазов при РПЖ. Еще в 1970–1990 годы описаны отдельные случаи метастазов в зрительном нерве и хориоиде [7, 21], уже тогда указывалось на плохой прогноз (несколько ме-

сяцев жизни) [8]. За последние 2 десятилетия накоплено больше информации о клинической картине: уточнены частые симптомы (прежде считалось, что экзофтальм доминирует, тогда как мы показали важность снижения зрения), появилось понимание, что почти в пятой части случаев глаза — это «окно», через которое впервые выявляется скрытый РПЖ. Также наше исследование дополнило сведения о редких формах — метастазах в радужке, которые практически не были известны ранее. В плане лечения принципиальных отличий нет: все также опираются на лучевую и гормональную терапию, хотя современная системная терапия (новые антиандрогены, химиопрепараты) дает некоторым больным шанс немного продлить жизнь. Отдельно следует отметить работу С. L. Shields и соавт., в которой проанализировано большое количество случаев орбитальных метастазов различных опухолей [3]: наши результаты по частоте симптомов и распределению первичных опухолей совпадают с выводами авторов (преобладают нарушения зрения, боль и экзофтальм; среди мужчин лидирует РПЖ). Это подтверждает воспроизводимость наблюдений на разных выборках. Сравнение с одним из крупных метаанализов последних лет [2] не совсем корректно, поскольку наше исследование представляется более масштабным по своим целям и задачам, однако следует отметить больший размер выборки (60 пациентов в нашем исследовании против 45 пациентов в исследовании N. Kelka и соавт. [2]), который мы смогли сформировать в том числе благодаря использованию русскоязычных источников и более глубокому анализу международных баз данных.

Практические рекомендации

Учитывая полученные данные, возможно предложить следующие подходы:

- Повышенная онконастороженность у офтальмологов по отношению к пациентам старшего возраста с атипичными офтальмологическими симптомами, т. е. необходимо включать в дифференциальный ряд метастазы, в том числе из предстательной железы. Простое измерение уровня ПСА или направление к урологу может быть оправданным шагом при необъяснимой картине.
- Мультидисциплинарный подход: при подтверждении диагноза оптимально параллельно вести пациента у онкоуролога (коррекция системной терапии РПЖ, особенно применение гормональной терапии) и радиотерапевта (планирование облучения глаза).
- Наблюдение за зрением у всех больных с метастатическим РПЖ: периодически спрашивать о жалобах со стороны глаз, проводить осмотр офтальмологом при появлении таковых, что может позволить распознать проблему раньше, чем она приведет к необратимой утрате зрения.

- Паллиативная поддержка: поскольку прогноз ограничен, важно уделять внимание качеству жизни — адекватное обезболивание, психологическая поддержка, реабилитационные меры (подбор оптики при частичной утрате зрения, косметические протезы при энуклеации и др.).

Перспективы исследований

Для более глубокого изучения проблемы необходимы дальнейшие исследования. Создание международного регистра случаев метастазов в глазу при различных опухолях помогло бы накопить более крупную выборку данных. Это позволит ответить на вопросы о факторах риска офтальмологических метастазов, оптимальном объеме лечения (например, целесообразность профилактического облучения при высоком риске) и влиянии новых онкологических лечебных подходов при метастазах в центральной нервной системе и глазах. Перспективным направлением является оценка эффективности таргетной терапии и радионуклидной терапии (например, лиганды к простатическому специфическому мембранному антигену с β - или α -излучателями) у пациентов с глазными метастазами; возможно, эти методы улучшат контроль над микрометастазами. Кроме того, развитие нейрохирургических и офтальмоонкологических техник может сделать более доступными щадящие операции при одиночных метастазах (лазерная абляция, криотерапия хориоидальных очагов и т. д.).

Заключение

Метастатическое поражение органов зрения при РПЖ — это редкое проявление запущенного заболевания, которое, однако, имеет большое клиническое значение. Проведенный систематический обзор литературы и метаанализ данных (60 пациентов) показал, что подобные метастазы чаще всего локализируются в орбите и/или зрительном нерве, реже — во внутриглазных структурах (хориоидея, радужка). Средний возраст пациентов составляет около 65–70 лет. Клиническая картина включает снижение зрения, экзофтальм, боли и другие неспецифические офтальмологические симптомы, которые в 17 % случаев могут быть первым признаком ранее не диагностированной опухоли предстательной железы. Диагностика опирается на визуализирующие методы (магнитно-резонансную томографию орбит, компьютерную томографию, офтальмоскопию) и подтверждается либо сопоставлением с уже известным РПЖ, либо биопсией с иммуногистохимией. Лечение носит мультидисциплинарный характер: комбинация системной терапии РПЖ (андрогенная депривация, химиотерапия) с локальной лучевой терапией глаза является оптимальной для контроля симптомов и достоверно может увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество. Несмотря на лечение, прогноз остается неблагоприятным: медиана выживаемости составляет около

6–12 мес, лишь в редких случаях превышая 2 года. Таким образом, метастазы РПЖ в органах зрения являются признаком агрессивного течения заболевания и требуют неотложного комплексного лечения и паллиативной помощи. Необходимы дальнейшие исследования и регистрация

случаев для выработки более четких стратегий ведения таких пациентов. Клиническим специалистам важно помнить о возможности подобных метастазов, чтобы своевременно диагностировать и лечить их, улучшая качество жизни пациентов даже на терминальных стадиях рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sekhoacha M., Riet K., Motloung P. et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules* 2022;27:5730. DOI: 10.3390/molecules27175730
2. Kelkar N., Findakly D., Wang J. Metastatic prostate cancer to the optic canal: a large-cohort analysis. *Cureus* 2023;15:e46598. DOI: 10.7759/cureus.46598
3. Shields C.L., Shields J.A., Gross N.E. et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104(8):1265–76. DOI: 10.1016/S0161-6420(97)30148-1
4. Oladeji A.A., Jatto J., Ntekim A.I., Edijana B.O. Prostate cancer with orbital metastasis: a case series. *J Med Case Rep Case Ser* 2024. DOI: 10.38207/JMCRCS/2024/SEP051104109
5. Matsuo T., Tanaka T., Nakamura A., Wada K. Prostate cancer detected by choroidal tumor and complete response to hormonal therapy: case report and literature review of 24 patients with choroidal metastasis from prostate cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021;9:23247096211026471. DOI: 10.1177/23247096211026471
6. Palmisciano P., Ferini G., Ogasawara C. et al. Orbital metastases: a systematic review of clinical characteristics, management strategies, and treatment outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;14:94. DOI: 10.3390/cancers14010094
7. Boldt H.C., Nerad J.A. Orbital metastases from prostate carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106(10):1403–8. DOI: 10.1001/archophth.1988.01060140567024
8. De Potter P., Shields C.L., Shields J.A., Tardio D.J. Uveal metastasis from prostate carcinoma. *Cancer* 1993;71(9):2791–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19930501)71:9<2791::AID-CNCR2820710917>3.0.CO;2-Y
9. Shreffler J., Huecker M.R. Hypothesis testing, p values, confidence intervals, and significance. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
10. Vrbic C.M. Parametric or nonparametric statistical tests: considerations when choosing the most appropriate option for your data. *Cytopathology* 2022;33(8):663–7. DOI: 10.1111/cyt.13174
11. Gopishetty S., Singh L., Aqil M. et al. Prostate cancer with orbital metastasis. *Cureus* 2025;17(3):e80727. DOI: 10.7759/cureus.80727
12. Pezzulla D., Di Franco R., Zamagni A. et al. Radiotherapy of orbital metastases: a systematic review of management and treatment outcomes on behalf of Palliative Care Study Group of Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Br J Radiol* 2023;96(1151):20230124. DOI: 10.1259/bjr.20230124
13. Gerba-Górecka K., Romanowska-Dixon B., Karska-Basta I. Clinical characteristics and management of ocular metastases. *Cancers (Basel)* 2025;17:1041. DOI: 10.3390/cancers17061041
14. Chik J.Y.K., Leung C.W.L., Wong K.H. Palliative radiation therapy for patients with orbital and ocular metastases. *Ann Palliat Med* 2020;9(6):4458–66. DOI: 10.21037/apm.2019.12.02
15. Lundberg S., Lee S.-I. A unified approach to interpreting model predictions. *arXiv* 2017. DOI: 10.48550/arXiv.1705.07874
16. Shields J.A., Shields C.L., Eagle H. et al. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors: the 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology* 1993;100(12):1677–84. DOI: 10.1016/S0161-6420(93)31418-1
17. Nabih O., Mtalai N., El Maaloum L. et al. Orbital metastases from prostate adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;76:103530. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103530
18. Ermoian R.P., Kalina R.E., Yu E.Y., Parvathaneni U. Ocular prostate cancer metastasis treated with external beam radiation. *Retin Cases Brief Rep* 2011;5(4):306–8. DOI: 10.1097/ICB.0b013e3181f66ad2
19. Tun K., Bulut T. Triple orbital metastases from prostate cancer. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(5):392–4. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.06.007
20. Solnik M., Padaszyńska N., Czarna A.M. et al. Imaging of uveal melanoma – current standard and methods in development. *Cancers (Basel)* 2022;14:3147. DOI: 10.3390/cancers14133147
21. Albert D.M., Rubenstein R.A., Scheie H.G. Tumor metastasis to the eye. II. Clinical study in infants and children. *Am J Ophthalmol* 1967;63(4):727–32. DOI: 10.1016/0002-9394(67)91298-6

Вклад авторов

В.А. Воробьев: идея публикации, разработка концепции и методологии исследования, научное руководство, внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, редактирование текста статьи;

А.В. Щербатых: научное руководство, разработка концепции и методологии исследования, внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, критический пересмотр текста рукописи, редактирование текста статьи;

А.А. Измайлов: внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, критический пересмотр текста рукописи;

А.Б. Чапрак: сбор, анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи;

А.Р. Фарганов, А.Р. Хазиев, А.И. Гарифуллин: сбор, анализ и обобщение данных литературы;

К.М. Су-Янз, А.И. Сырова, А.И. Сырова: сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с графическими и табличными материалами;

В.Н. Павлов: экспертный анализ, научное руководство, внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, критический пересмотр текста рукописи, редактирование финальной версии рукописи.

Все авторы прочитали рукопись и согласились с версией статьи, представленной для публикации.

Authors' contributions

V.A. Vorobev: article idea, development of research concept and methodology, scientific supervision, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, article editing;

A.V. Shcherbatykh: scientific supervision, development of research concept and methodology, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, critical revision of the article text, article editing;

A.A. Izmailov: making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, critical revision of the article text;

A.B. Chaprak: collection, analysis and generalization of literature data, article preparation;

A.R. Farganov, A.R. Khaziev, A.I. Garifullin: collection, analysis and generalization of literature data;

K.M. Su-Yanz, A.I. Syrova, A.I. Syrova: collection of literature data, article writing, work with graphic and tabular materials;

V.N. Pavlov: expert analysis, scientific supervision, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, critical revision of the article text, final article approval.

All authors have read and approved the manuscript presented for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Воробьев / V. A. Vorobev: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

А.Б. Чапрак / A.B. Chaprak: <https://orcid.org/0009-0008-3906-6521>

А.Р. Фарганов / A.R. Farganov: <https://orcid.org/0009-0005-4019-9602>

А.Р. Хазиев / A.R. Khasiev: <https://orcid.org/0000-0001-9142-480X>

А.И. Гарифуллин / A.I. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>

К.М. Су-Янз / K.M. Su-Yanz: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>

А.И. Сырова / A.I. Syrova: <https://orcid.org/0009-0003-0616-3257>

А.И. Сырова / A.I. Syrova: <https://orcid.org/0009-0001-9400-1738>

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 без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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.

Статья поступила: 13.04.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.

Article submitted: 13.04.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 27.02.2026.

Актуальные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения рака яичка

М.П. Корчагин¹, Е.А. Соколов^{2,3}, Д.Ю. Пушкарь²⁻⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

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

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

Контакты: Михаил Павлович Корчагин mihailsun@mail.ru

Рак яичка является редкой злокачественной опухолью мужчин работоспособного возраста, заболеваемость которой в РФ не превышает 2 % на 100 тыс. человек. Целью нашего исследования послужил анализ актуальных эпидемиологических данных и современных направлений диагностики и лечения герминогенных и негерминогенных новообразований яичка. Обзор литературы проведен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary и Scopus. С учетом молодого возраста данной когорты пациентов и необходимости сохранения высокого качества их жизни важна своевременная и точная диагностика заболевания. Программы по самообследованию и повышению онконастороженности населения, новые биомаркеры, такие как микроРНК, циркулирующая опухолевая ДНК, свободно циркулирующая митохондриальная ДНК и циркулирующие опухолевые клетки, способны улучшить выявляемость пациентов с данным видом опухоли. При раке яичка технология позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с применением ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы и двухточечной визуализацией обладает высокой чувствительностью и специфичностью при рестадировании резидуальных масс. Разработка новых лекарств, в том числе иммунотерапевтических, способна решить проблему резистентности к препаратам платины среди пациентов с метастатическими формами рака. Качество жизни пациентов с раком яичка напрямую зависит от выбранной тактики лечения. Поэтому врачам следует уделять время психологической подготовке и консультации пациентов перед началом терапии, называя и обсуждая все возможные, в том числе долгосрочные, осложнения выбранного типа лечения.

Ключевые слова: рак яичка, онкоурология, биомаркер рака яичка, иммунотерапия рака яичка, самообследование при раке яичка, качество жизни пациента с раком яичка

Для цитирования: Корчагин М.П., Соколов Е.А., Пушкарь Д.Ю. Актуальные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения рака яичка. Онкоурология 2025;21(4):186–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-186-196>

Current problems in epidemiology, diagnosis and treatment of testicular cancer

M.P. Korchagin¹, E.A. Sokolov^{2,3}, D. Yu. Pushkar²⁻⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

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

Contacts: Mikhail Pavlovich Korchagin mihailsun@mail.ru

Testicular cancer is a rare malignant tumor of men of working age, with an incidence rate in Russia of less than 2 % per 100,000 people. The aim of our study was to analyze current epidemiological data, modern trends in diagnosis and treatment of germ cell and non-germ cell testicular neoplasms. A literature review was conducted using the PubMed,

MEDLINE, Cochrane Library, eLibrary and Scopus databases. Given young age and the necessity to preserve high quality of life in this cohort of patients, timely and accurate diagnosis is important. Self-screening and cancer awareness programs, new biomarkers such as microRNA, circulating tumor DNA, circulating mitochondria DNA, and circulating tumor cells can improve detection of patients with this type of tumor. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography with dual-time-point imaging has high sensitivity and specificity for restaging of residual masses in testicular cancer. Development of new drugs, including immunotherapeutic drugs, can solve the problem of resistance to platinum-based drugs among patients with metastatic cancer. The quality of life of patients with testicular cancer directly depends on the chosen treatment tactics. Therefore, time should always be devoted to psychological preparation and counselling of patients before starting therapy, talking through and discussing all possible short- and long-term complications from the chosen type of treatment.

Keywords: testicular cancer, urologic oncology, testicular cancer biomarker, testicular cancer immunotherapy, testicular cancer self-examination, testicular cancer patient quality of life

For citation: Korchagin M.P., Sokolov E.A., Pushkar D.Yu. Current problems in epidemiology, diagnosis and treatment of testicular cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):186–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-186-196>

Эпидемиология и этиология

Рак яичка (РЯ) относится к редким злокачественным новообразованиям (ЗНО), которым подвержены молодые мужчины в возрасте 15–40 лет [1]. По данным мировой статистики, за 2022 г. зарегистрировано 72 тыс. впервые выявленных случаев данной патологии, что составило 0,4 % всех онкологических заболеваний. Смертность во всем мире от РЯ не превышает 9 тыс. человек в год [2]. В РФ в 2023 г. был зарегистрирован 1401 новый случай РЯ, а заболеваемость на 100 тыс. человек составила 1,86 % [3]. Несмотря на обнадеживающие показатели смертности, коллеги из Испании, L. Saucedo и соавт., продемонстрировали тенденцию к росту заболеваемости РЯ. В период с 1990 по 2019 г. она увеличилась почти вдвое – с 3,09 до 5,40 случая на 100 тыс. мужчин (рост на 1,9 % в год), в то время как показатели смертности остались стабильными и даже снизились в молодых возрастных группах (с 0,34 до 0,26 случая на 100 тыс., снижение на 0,8 % в год) [4].

Отягощенный семейный анамнез, гипоплазия гонад и наличие опухоли в контралатеральном яичке увеличивают вероятность развития герминогенной опухоли [5]. A. Demirci и N. Başar оценили распределение данных этиологических факторов в зависимости от стадии опухолевого процесса, а также их влияние на прогрессирование заболевания. Среди пациентов ($n = 71$) с диагнозом РЯ (29 с ранней стадией процесса, 42 – с распространенной) не выявлено существенных различий по возрасту, сопутствующим заболеваниям и типу опухоли ($p > 0,05$). Этиологические факторы риска чаще встречались в группе пациентов с распространенным процессом на поздних стадиях заболевания ($p = 0,03$). Безрецидивная выживаемость была ниже у пациентов с этиологическими факторами риска ($7,95 \pm 1,3$ мес против $29,4 \pm 2,06$ мес; $p < 0,001$), а наличие отягощенного семейного анамнеза и синдрома дисге-

незии яичек определены как независимые факторы риска прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,046; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,004–0,485; ОР 0,101; 95 % ДИ 0,03–0,347 соответственно; $p < 0,05$) [6].

Наличие РЯ у пациентов молодого возраста, имеющих здоровый механизм репарации ДНК и испытывающих минимальное воздействие факторов окружающей среды, обусловлено генетической детерминированностью ЗНО. Появляются данные о возможности передачи предрасположенности к развитию РЯ не только аутомно-рецессивным путем, но и сцепленно с X-хромосомой, а мутация изохромосомы 12p определена как наиболее часто встречающаяся генетическая аномалия у таких пациентов [7].

M. Kreiberg и соавт. провели анализ вредных привычек, влияющих на прогноз РЯ, а также на возникновение вторых ЗНО и сердечно-сосудистых заболеваний. Лидирующие позиции в сравнении с контрольной группой заняли пациенты-курильщики (коэффициент распространенности 1,14; 95 % ДИ 1,03–1,26) и пациенты с индексом массы тела выше 25 кг/м^2 (коэффициент распространенности 1,10, 95 % ДИ 1,01–1,20). Авторы убеждены в необходимости внедрения профилактических стратегий, направленных на отказ от курения в рамках лечения РЯ [8].

G. Maiolino и соавт. изучили гистопатологическую, этиологическую и эпидемиологическую взаимосвязь между мужским бесплодием и риском развития РЯ. В результате анализа выявлен статистически значимый риск развития РЯ у бесплодных мужчин в сравнении с общей или фертильной популяциями. Такое клиническое проявление, как крипторхизм в анамнезе, повышает риск развития РЯ у бесплодных мужчин [9].

N.E. Skakkebaek и соавт. в 2001 г. впервые представили гипотезу, согласно которой плохое качество спермы, РЯ, крипторхизм и гипоспадия являются различными признаками одного синдрома, именуемого

синдромом дисгенезии гонад [10]. В своих первых попытках разобраться в патогенетическом механизме синдрома авторы взяли за основу концепцию «нарушения эмбрионального программирования», заключающуюся во взаимодействии эстрогенов и антиандрогенов в утробном или перинатальном периодах. Данный патогенетический механизм взят из «гипотезы эстрогена», впервые выдвинутой и опубликованной R. M. Sharpe и N. E. Skakkebaek в 1993 г. в *The Lancet* [11]. Развитие РЯ в рамках синдрома дисгенезии гонад объясняется рядом причин: внутриутробным изменением дифференцировки первичных половых клеток, приводящим к развитию герминогенной неоплазии *in situ*, редкими генетическими аномалиями (45X/46XY, андрогенной нечувствительностью), сопровождающимися недоношенностью, крипторхизмом, гипоспади-ей, изменениями качества спермы до начала терапии и низким количеством сперматозоидов [10].

Роль самообследования и онконастороженности пациентов в отношении рака яичка

Клиническая картина РЯ неспецифична и проявляется в виде безболезненного новообразования в мошонке, которое пациент способен пропальпировать самостоятельно. Низкая осведомленность населения о РЯ и отсутствие самообследования могут способствовать позднему выявлению ЗНО, ухудшая результаты лечения и прогноз заболевания [12].

R. G. Casey и соавт. в 1986 и 2006 гг. провели опросы 600 ирландских мужчин о знаниях методики самообследования мошонки и информированности касательно РЯ. Результаты анализа опросов показали, что в период с 1986 по 2006 г. онконастороженность в отношении РЯ выросла. Доля знающих о существовании этой болезни за 20 лет увеличилась с 68 до 99,4 %. При этом около 31 % опрошенных оказались осведомлены о самообследовании мошонки, а 87 % из них хотя бы 1 раз его выполняли. Повышение уровня знаний о РЯ в сочетании с регулярным проведением самообследования мошонки существенно влияют на выявление патологии яичек [13]. В исследовании E. A. M. Heijnsdijk и соавт. самообследование в возрасте от 20 до 30 лет позволило диагностировать 767 случаев рака с благоприятным прогнозом среди 100 тыс. мужчин, из них 123 (16 %) выявлены с помощью скрининга на наличие неоплазии зародышевых клеток яичка [14].

Проведенный С. Aksoy и соавт. опрос среди студентов медицинских вузов выявил пробелы в знаниях, касающихся опухолей яичка: только 483 (48 %) студента имели представление о наиболее распространенном возрасте возникновения РЯ, и лишь 413 (41 %) знали о методах лечения данного ЗНО. Те студенты, которые хотя бы раз сталкивались с РЯ в своей практике, намного лучше ориентировались в диагностике и лечении опухоли ($p = 0,001$). В этой же когорте среди

студентов мужского пола авторы также отметили высокий уровень знаний о методике проведения самообследования (66 % против 52 %; $p = 0,002$) [15].

Ежегодно в социальных сетях растет количество научно-популярной информации, в том числе о РЯ. Но не всегда это качественный и доступный для пациентов контент. M. B. Duran и Y. Kizilkan оценили содержание, достоверность и качество информации о РЯ на платформе YouTube, проанализировав 152 видеоролика. Авторы делают вывод, согласно которому актуальность ранней диагностики РЯ и недостаток контента, загруженного врачами экспертного уровня или университетами ($p < 0,001$), требуют обеспечить население высококачественной информацией об этом ЗНО, что важно с точки зрения как здоровья пациентов, так и затрат на оказание медицинской помощи [16].

Диагностические биомаркеры рака яичка

Основными сывороточными биомаркерами РЯ, играющими ключевую роль в диагностике и оценке эффективности лечения, являются α -фетопротеин (АФП), β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Они необходимы для стратификации риска до начала лечения, оценки противоопухолевого ответа и мониторинга рецидива опухоли. Однако чувствительность сывороточных биомаркеров не всегда высока, особенно на ранних стадиях болезни, а также в ряде гистологических подтипов, таких как тератома и семинома. Содержание в крови этих биомаркеров повышено менее чем у 50 % пациентов с герминогенными опухолями, а рост количества какого-либо одного из них встречается менее чем у 60 % [17]. Для снижения доли ложноположительных/ложноотрицательных результатов в последние годы активно ведутся работы по поиску новых диагностических маркеров РЯ, про которые пойдет речь далее.

Длинные некодирующие РНК

Длинные некодирующие РНК — это транскрипты, которые не кодируют белки и имеют длину более 200 нуклеотидов. Данная особенность позволяет отличать их от других видов некодирующих РНК, таких как микро-, короткие интерферирующие, piwi-взаимодействующие, малые ядерные и некоторые другие короткие РНК. Несмотря на то что ряд длинных некодирующих РНК экспрессируется при раке, их функция и потенциальная роль в онкогенезе неизвестны. Ученые сходятся во мнении, что данные РНК участвуют в регуляции сложных генных сетей на уровне эпигенетических изменений, формируя и координируя информационные потоки, необходимые для функционирования сигнальных путей, выступают в качестве транскрипционных и посттранскрипционных регуляторов, имеют структурные функции, участвуя в построении органелл и поддер-

жании целостности генома [18]. В контексте РЯ выявлены специфические длинные некодирующие РНК, играющие роль в прогрессировании заболевания. Установлено, что одна из них — *SPRY4* — потенциально может выступать в качестве онкогена при РЯ, активируя сигнальный путь PI3K/Akt [19].

МикроРНК

МикроРНК представляют собой эндогенные рибонуклеотидные последовательности длиной от 21 до 23 нуклеотидов, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. МикроРНК вовлечены в регуляцию экспрессии большинства (>60 %) генов, кодирующих белки у млекопитающих, в основном за счет ее подавления. С помощью них осуществляются регуляция клеточного цикла, развитие, пролиферация, апоптоз и дифференцировка клеток [20]. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно, другие же являются специфичными для определенных тканей и/или стадий развития организма, в том числе для многих заболеваний, поскольку при доброкачественных и злокачественных патологиях характер их действия различен. В отличие от матричной, микроРНК защищены белковыми комплексами, не дающими им разрушаться, что делает данные молекулы привлекательными в качестве потенциальных биомаркеров РЯ [20].

Первым доказательством участия микроРНК в патофизиологии опухолевого процесса у человека стали результаты исследования К. Lin и соавт., показавших, что при хроническом лимфолейкозе делеция хромосомы 13q14, кодирующей микроРНК *MIR15A* и *MIR16-1*, наблюдалась примерно в 69 % случаев [21]. Накопление онкогенных микроРНК приводит к развитию неоплазии благодаря подавлению генов-супрессоров опухоли. В то время как потеря микроРНК-супрессоров — к сверхэкспрессии онкогенов. В зависимости от типа опухолевых клеток ряд микроРНК способны играть в онкогенезе противоположные роли. Большинство микроРНК обладают уникальной многофункциональностью, которая выражается в наличии широкого спектра матричных РНК-мишеней и позволяет им управлять клеточными сигнальными каскадами [22].

В качестве нового биомаркера ЗНО микроРНК начали изучать в 1990-х годах, а в 2011 г. впервые были найдены микроРНК, чувствительные и специфичные в отношении РЯ, *MIR-372a-3p* и *MIR-373a-3p* [23]. Данные микроРНК способствуют переходу клетки от G1- к S-фазе клеточного цикла, что приводит к репликации ДНК и росту опухоли. Одним из первых проспективных исследований, оценивающих чувствительность и специфичность панели из 4 молекул микроРНК по отношению к РЯ, стала работа К.Р. Dieckmann и со-

авт. В ней *MIR-371a-3p* показала лучшие результаты: чувствительность биомаркера составила 88,7 % (95 % ДИ 82,5–93,3), а специфичность — 93,4 % (95 % ДИ 86,9–97,3), превзойдя АФП, β -ХГЧ и ЛДГ (общая чувствительность биомаркеров — 50 %). Уровни микроРНК коррелировали с неудачно подобранной терапией и рецидивом и снижались после полноценно проведенного курса лечения [17]. Отмечено, что экспрессия микроРНК в разы слабее в семиномах и тератомах по сравнению с несеминными герминогенными опухолями, а эмбриональные карциномы обладают самым высоким уровнем их экспрессии [24].

Циркулирующая опухолевая ДНК

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) представляет собой двухцепочечные молекулы, состоящие из небольших фрагментов нуклеиновых кислот (около 166 пар нуклеотидов), которые не связаны с клетками или клеточными фрагментами. Использование цоДНК в качестве маркера ЗНО объясняется тем, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно (например, с помощью внеклеточных везикул) выделяют ДНК в кровеносное русло, что делает возможной ее детекцию. J. Ellinger и соавт. выяснили, что в крови пациентов с герминогенными семиномами и несеминными опухолями уровень цоДНК намного выше, чем у здоровых людей. Чувствительность и специфичность маркера составили 88 и 97 % соответственно. Содержание цоДНК зависело также от стадии заболевания (на III стадии выше, чем на I и II) и его активности (увеличивалось при прогрессировании процесса и уменьшалось в ответ на адекватное лечение) [25]. В недавнем исследовании L. Voublikova и соавт. концентрация цоДНК была значительно выше в группе пациентов с герминогенными опухолями, нежели в контрольной группе ($p < 0,0001$), однако отсутствовала четкая разница между злокачественными и доброкачественными образцами. Отмечалось, что пациенты с наличием опухолевых маркеров имели более высокую концентрацию цоДНК ($p = 0,01$). Общее количество цоДНК не является достаточно чувствительным маркером для идентификации или мониторинга РЯ [26]. В систематическом обзоре J. Krasic и соавт. чувствительность цоДНК как маркера РЯ (50–88 %) была выше, чем при применении сывороточных опухолевых маркеров (38–71 %), но ниже, чем при использовании *MIR-371a-3p* (67–96 %). Специфичность микроРНК и цоДНК оказалась сопоставима (61–100 и 89–100 % соответственно). Авторы исследования осветили потенциальные проблемы применения цоДНК в диагностике РЯ: низкая мутационная нагрузка герминогенных опухолей яичка, а также недостаточное количество цоДНК в плазме крови [27].

Свободно циркулирующая митохондриальная ДНК

Митохондриальная ДНК — двухцепочечная кольцевая молекула длиной в 16 569 пар нуклеотидов, содержащая 37 генов. Из них 24 кодируют необходимые для митохондриальной трансляции рибосомальные РНК и 22 транспортные РНК. Остальные 13 генов необходимы для окислительного фосфорилирования и производства энергии. Высвобождение молекул свободно циркулирующей митохондриальной ДНК (сц-мтДНК) в кровяное русло происходит в результате потери целостности клеточной мембраны и высвобождения клеточного содержимого из-за гибели клеток и митофагии. Последние связаны с воспалением и некрозом тканей. По сравнению с цодНК сц-мтДНК может быть более точным биомаркером, так как в каждой клетке содержатся сотни ее копий. Для оценки диагностической и прогностической ценности сц-мтДНК J. Ellinger и соавт. провели исследование, в которое вошли 74 больных РЯ (39 с семинозной герминогенной опухолью и 35 — с несеминозной) и 35 здоровых людей. В результате выявлен высокий уровень сц-мтДНК mtDNA-79 и mtDNA-220 у пациентов с РЯ в сравнении с когортой здоровых людей ($p < 0,001$). Специфичность и чувствительность метода составили 94,3 и 59,5 % соответственно [28].

Циркулирующие опухолевые клетки

К числу важных агентов метастазирования относятся циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), являющиеся эпителиальными клетками карцином, попадающими в кровоток в ходе развития ЗНО. Кластерные клеточные образования, состоящие из 3 и более соединенных вместе ЦОК и имеющие пролиферативный потенциал, формируют циркулирующие опухолевые микроэмболы, которые могут приводить к закупорке сосудов и распространению новых метастазов.

Первым, кто выявил ЦОК в периферической крови, был австрийский врач Т.Р. Ashworth. Открытию послужило кропотливое изучение материала, полученного при вскрытии пациента с наличием метастатических подкожных очагов, расположенных на груди и передней брюшной стенке [29]. Для идентификации ЦОК применяются различные белковые маркеры (щелочная фосфатаза, АФП, β -ХГЧ, рецептор эндодермального фактора роста и их комбинации), но их чувствительность остается низкой — <60 %. Кроме того, обнаружение ЦОК не всегда коррелирует с тяжестью опухолевого процесса. В исследовании P. Nastały и соавт. ЦОК были обнаружены у 11,5–17,5 % пациентов с герминогенными опухолями яичка. При стратификации пациентов с наличием ЦОК по тяжести опухолевого процесса превалирующей стала когорта пациентов с метастазами (41 %). Также ЦОК обнаружили

у всех пациентов с цисплатин-резистентностью или наличием рецидива [30].

Место позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в диагностике рака яичка

Ценность технологии гибридной визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в диагностике большинства ЗНО неуклонно растет, облегчая процессы стадирования заболевания, оценки ответа на лечение и выявления рецидива. Одним из основных показаний для проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при РЯ является рестадирование резидуальных масс ≥ 3 см после химиотерапии семинозных опухолей. В отличие от визуализации с помощью компьютерной томографии, не способной различить фиброз и некроз, ассоциированные с лечением, а также резидуальную ткань семиномы, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обнаруживает ткань остаточной опухоли, давая оценку в виде положительных и отрицательных прогностических результатов, позволяя избежать лишнего лечения в 70 % случаев. Иногда ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не рекомендуется для диагностики РЯ в связи с ее низкой точностью [31]. Поэтому, несмотря на то что поглощение ^{18}F -ФДГ при ЗНО выше, чем при доброкачественных поражениях, метод может давать ложноположительные/ложноотрицательные результаты.

Однако появившаяся методика сканирования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ДТРИ (dual-time-point imaging, двухточечная визуализация), заключающаяся в выполнении исследования в 2 различные периода времени, демонстрирует многообещающие результаты. Любой воспалительный процесс при данном методе диагностики снижает поглощение ^{18}F -ФДГ при 2-м сканировании в сравнении с 1-м. И наоборот, при 2-м сканировании злокачественные клетки повышают поглощение ^{18}F -ФДГ в сравнении с 1-м. В исследовании I. M. Nasr и соавт. продемонстрировано преимущество ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ ДТРИ в диагностике рецидивирующих поражений у пациентов с РЯ. Технология показала высокую специфичность в отношении визуализации локальных, узловых и отдаленных поражений в сравнении с одноточечной визуализацией (97,6, 93,8 и 97 % против 95,2, 68,8 и 84,8 % соответственно), а также более высокую чувствительность в отношении узловых и отдаленных поражений (97 и 93,8 % против 87,8 и 87,5 % соответственно). Средние значения SUV_{maxD} (maximum standardized uptake value of the delayed image, максимальное стандартизированное значение поглощения отложенного изображения) и RI (retention index, индекс удержания) злокачественных поражений были выше, чем доброкачественных ($p = 0,001$) [32].

Противоопухолевая терапия

Выбор терапии для пациентов с РЯ зависит от конкретных морфологического подтипа и стадии опухолевого процесса. При локализованной форме рака основным методом лечения является радикальная орхифунгулэктомия из пахового доступа с последующим наблюдением. При метастатическом поражении 1-й линией терапии является орхифунгулэктомия с последующей химиотерапией на основе препаратов платины. Лекарственная терапия может проводиться самостоятельно или же с последующим хирургическим удалением резидуальной ткани, что считается стандартным подходом, особенно при нормализации уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови.

В исследовании R. Hellestnes и соавт. проведен анализ смертности, вызванной противоопухолевым лечением РЯ. В когортное популяционное исследование были включены 5707 пациентов с ЗНО яичка, среди которых доля смертей непосредственно от РЯ составила 12 % ($n = 665$). Самые высокие показатели смертности, не связанной со злокачественным процессом, наблюдались у лиц, которым на момент постановки диагноза РЯ уже исполнилось 20 лет (стандартизированный коэффициент смертности (СКС) 2,27; 95 % ДИ 1,32–3,90, абсолютный избыточный риск (АИР) 14,42). Основной причиной смерти был 2-й рак, не связанный с РЯ (СКС 1,53; 95 % ДИ 1,35–1,73; АИР 7,94), повышающий риск смерти после химиолучевой терапии, а само проведение противоопухолевой лекарственной терапии увеличивало количество суицидов (СКС 1,65; 95 % ДИ 1,01–2,69; АИР 1,39). Лекарственная и лучевая терапия повышают смертность, не связанную с основным ЗНО, причем возрастание риска смерти отмечается после проведения 2 и более циклов лечения цисплатинсодержащими препаратами [33].

В наши дни опухоль отлично поддается лечению на ранних стадиях болезни. J. Padayachee и соавт. в обзоре, посвященном оценке вариантов терапии пациентов РЯ I стадии, пришли к выводу, что независимо от степени риска тактика активного наблюдения после радикальной орхифунгулэктомии позволяет ограничить токсичность адъювантного лечения у значительной части пациентов, сохраняя при этом отличные показатели выживаемости [34]. Данные крупного систематического обзора с метаанализом F. Petrelli и соавт. подтверждают безопасность активного наблюдения. В работе не выявлена разница в 5-летней общей выживаемости между группами пациентов с адъювантным лечением и активным наблюдением (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,46–2,28; $p = 0,94$). Частота рецидивов в группах адъювантной терапии и активного наблюдения составила 3,9 % против 14,8 % соответственно. Также в группе адъювантной терапии 5-летний показатель безрецидивной выживаемости был выше (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,1–0,29; $p < 0,00001$) [35]. В популяционном

исследовании M.T. Milano и соавт., в которое вошли 24 900 пациентов с РЯ, наблюдалось статистически значимое повышение риска развития вторых солидных опухолей, в том числе РЯ, после начатой в адъювантном режиме лучевой терапии, а также 2,7-кратное повышение риска развития лейкоза после химиотерапии [36].

Таким образом, адъювантные химио- и лучевая терапии не увеличивают 5-летнюю общую выживаемость при локализованных формах заболевания. Принимая во внимание побочные эффекты и высокую частоту излечения РЯ при рецидиве, оба варианта лечения могут быть предложены пациентам с семиномой I стадии. В более позднем систематическом обзоре P.M. Pierogazio и соавт. медианы опухолеспецифической выживаемости у пациентов с семиномой на ранних стадиях составили 99,7, 99,5 и 100 % для активного наблюдения, лучевой и химиотерапии соответственно. Стоит отметить, что при этом элемент токсичности терапии в группе активного наблюдения отсутствует [37].

Иммунотерапия герминогенных опухолей яичка

Рост резистентности к платиносодержащим препаратам среди пациентов с распространенными формами РЯ затрудняет лечение. Поиск иммунотерапевтических биомаркеров и четкое понимание молекулярного ландшафта опухоли в сочетании с качественно проведенными клиническими испытаниями способствуют открытию эффективного противоопухолевого агента и разработке новых стратегий лечения РЯ. У пациентов со злокачественными клетками в опухолевом микроокружении присутствуют В- и дендритные клетки. В свою очередь, Т-клетки присутствуют как в опухолевом микроокружении, так и в здоровых тканях. Было отмечено, что в опухолевой ткани яичка повышается уровень транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , противовоспалительных цитокинов (TGF- β 1), цитокинов, управляемых Th1 (IL-2 и IFN- γ), и хемокинов (CXCL-13, CXCL-10 и CCL-5) [38].

S.D. Fankhauser и соавт. оценили экспрессию PD-L1 на поверхности клеток герминогенных опухолей яичек, чтобы определить потенциал применения ингибиторов контрольных точек иммунитета. В исследовании проанализировали 479 образцов ткани опухоли яичка, из которых экспрессия PD-L1 была обнаружена в 73 % семинозных и в 64 % несеминозных опухолей. Во всех образцах здоровых тканей яичка экспрессия PD-L1 отсутствовала. Более того, экспрессия PD-L1 напрямую коррелирует со стадией РЯ: повышенный уровень отмечался на поздних стадиях опухолевого процесса (53 % при pT1, 66 % при pT2 и 70 % при pT3) [39]. В исследовании Z. Sierna и соавт. выявлена прогностическая значимость экспрессии PD-L1 у пациентов с герминогенными опухолями яичек (76 % семинозом

и 89 % несемином) в сравнении со здоровой тканью яичка (средний количественный балл 5,29 против 0,32; $p < 0,0001$) [40]. В исследовании L. Jennwein и соавт. анализ клеточного микроокружения герминогенных опухолевых клеток выявил большое количество PD-1-позитивных опухоль-инфильтрирующих Т-клеток (tumor infiltrating T cells, TILs), которые мигрируют в опухоль путем ангиогенной сигнальной системы VEGFR2 [41].

Исследование M. Chovanec и соавт. показало, что пациенты с герминогенными опухолевыми клетками яичка с большим количеством положительных PD-L1 TILs в опухолевом микроокружении (гистологический балл ≥ 160) имели значительно лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,09–0,31; $p = 0,0006$) и общей выживаемости (ОР 0,08; 95 % ДИ 0,04–0,16; $p = 0,001$) в сравнении с пациентами с более низкими показателями экспрессии PD-L1 (гистологический балл < 150) [42]. Помимо экспрессии PD-L1 на поверхности клеток герминогенных опухолей яичка, в TILs также сверхэкспрессируется CTLA-4 независимо от гистологического типа опухоли. Экспрессия CTLA-4 также обнаружена на поверхности клеток опухолей желточного мешка, хориокарцином и тератом [43].

В последние годы появилось много работ, посвященных оценке экспрессии PD-L1 и CTLA-4 на поверхности опухоль-ассоциированных макрофагов. Было отмечено, что семиномы демонстрируют большие уровни экспрессии PD-L1 на поверхности опухоль-ассоциированных макрофагов в сравнении с несеминными опухолями. Ингибиторы PD-1 являются наиболее хорошо изученными иммунотерапевтическими препаратами для пациентов с распространенными формами герминогенных опухолей. Неоднократно оценивалась эффективность препаратов ниволумаб и пембролизумаб. В работе S. Zschäbitz и соавт. 7 пациентам, имеющим метастатическую форму РЯ и рефрактерность к платиносодержащим препаратам, назначали ингибиторы контрольных точек – ниволумаб или пембролизумаб. Четверо из них умерли из-за быстрой прогрессии заболевания, получив лишь 1 курс ингибитора PD-1, в то время как оставшиеся 3 пациента получали лечение в течение как минимум 6 мес. У 2 из них достигнут долгосрочный ответ, который авторы связывают с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [44]. Кроме того, стойкий ответ при применении ниволумаба был описан в работе E.A. Chi и M.T. Schweizer. Пациентке с метастатической хориокарциномой низкого риска в связи с отсутствием ответа на химиотерапию, радиотерапию, а также спасительную трансплантацию аутологичных стволовых клеток назначили иммунотерапию ингибитором PD-1. Через 14 мес после начала приема ниволумаба наблюдались рентгенографическая и серологическая (β -ХГЧ) стабилизации процесса [45]. Целью одномоментного исследования II фазы N. Adra

и соавт. послужила оценка приема пембролизумаба независимо от экспрессии PD-L1 в группе пациентов с наличием рефрактерности к платиносодержащим препаратам. Исследователи отметили отсутствие частичного или полного ответа на терапию. Среди 12 пациентов только у 2 отметили рентгенографическую стабилизацию заболевания, которая сохранялась в течение 28 и 19 нед соответственно. Также, несмотря на рентгенографическую стабильность, у пациентов выявили постоянное повышение уровня АФП [46]. В исследовании II фазы M. Meigo и соавт. оценили эффективность применения ингибитора PD-L1 авелумаба среди пациентов с множественными рецидивами распространенного РЯ или наличием рефрактерности к платиносодержащим препаратам. У всех 8 пациентов, включенных в исследование, заболевание прогрессировало в течение 2,6 мес. Первичная конечная точка, заключающаяся в 12-недельной выживаемости без прогрессирования, не была достигнута, медиана выживаемости без прогрессирования составила 0,9 мес (95 % ДИ 0,5–1,9), а медиана общей выживаемости – 2,7 мес (95 % ДИ 1,0–3,3) [47].

В работе C. Albany и соавт. представлены данные II фазы исследования, оценивающего применение конъюгата антитело-лекарственного препарата брентуксимаб ведотин в лечении РЯ среди пациентов с множественными рецидивами или наличием рефрактерности к платиносодержащим препаратам, а также наличием экспрессии CD30. Из 7 пациентов, вошедших в исследование, лишь у 2 наблюдались объективные ответы на терапию. У одного из них отмечен устойчивый полный ответ, у другого – частичный [48].

Качество жизни пациентов с раком яичка

Любое онкологическое заболевание разрушает жизнь человека. В момент борьбы за онкологический результат часто упускаются проблемы в сексуальной сфере, страдает качество жизни пациента. Результаты исследований последних лет подтверждают, что любые методы лечения онкологического заболевания сопряжены с развитием сексуальных дисфункций, заключающихся в нарушении эякуляции, проблемах фертильности, эректильной дисфункции и дисгормональных изменениях. Поскольку пациенты с РЯ чаще всего – молодые мужчины, данная тема особенно актуальна среди всех специалистов, занимающихся этой проблемой.

Результаты анализа, проведенного L.R. Schover и соавт., продемонстрировали, что пациенты с РЯ могут испытывать боль, депрессию, физическое истощение и тревогу, что негативно сказывается на сексуальном влечении. Именно поэтому сексуальная реабилитация является важным аспектом сохранения качества жизни пациента, имеющего онкоурологическую патологию. Она не требует специализированной программы и может быть неотъемлемой частью лечения рака [49].

Проведение орхифуникулэктомии как одного из этапов лечения РЯ сопряжено с множеством побочных эффектов психоэмоционального характера. В работе L. Incgossi и соавт. среди 166 пациентов, прошедших хирургическое лечение, 52 % ощутили существенный дискомфорт, связанный с изменениями в теле [50]. K. Nezu и соавт. убеждены, что операция на яичках по поводу рака способна навредить пациентам с точки зрения ощущения своей привлекательности. Среди 562 участников, вошедших в исследование и перенесших орхифуникулэктомию, более 30 % чувствовали себя менее привлекательными после оперативного вмешательства [51].

Одним из возможных решений проблем, связанных с дисморфологическими нарушениями после оперативного вмешательства на мошонке, может стать реконструктивная пластическая операция, заключающаяся в протезировании удаленного яичка. S.A. Ramos и соавт. провели анкетирование, оценивающее удовлетворенность пациентов, перенесших протезирование яичка. Общая удовлетворенность после проведенной пластической операции составила 97,7 %, а основными жалобами пациентов стали неподходящие текстура (45,5 %), размер (18,1 %) протеза и его положение в мошонке (15,9 %). Среди опрошенных мужчин 59 % были убеждены в том, что наличие физиологичного вида мошонки чрезвычайно важно для их самооценки [52].

В исследовании P.M. Petersen и соавт. проведена оценка качества спермы и уровня половых гормонов до и после орхифуникулэктомии по причине РЯ. По результатам исследования после операции концентрация спермы снизилась у 30 (85,7 %) больных ($p = 0,001$), а азооспермия наблюдалась у 3 (9 %). Среди пациентов с неопределяемым уровнем β -ХГЧ медиана содержания фолликулостимулирующего гормона увеличилась после операции с 5,7 (95 % ДИ 0,01–30,0) до 10,0 МЕ/л (95 % ДИ 4,6–48,0) у 100 % из них ($p < 0,001$). Медиана концентрации лютеинизирующего гормона после лечения увеличилась с 3,1 (95 % ДИ 1,1–9,9) до 5,2 МЕ/л (95 % ДИ 2,1–27,0) ($p < 0,001$). Уровни тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, существенно не изменились [53].

F. Pallotti и соавт. оценили возможное влияние РЯ и оперативного лечения на сексуальную функцию. Исследователи провели анкетирование по шкале IIEF-5 (International Index of Erectile Function 5, Международный индекс эректильной функции 5) среди 241 пациента с опухолью яичка 1-й раз после орхиэктомии до химиотерапии и 2-й – после начала лекарственной терапии. Выявлено 37,7 % пациентов с эректильной дисфункцией до начала химиотерапии. По мнению авторов, отсутствие четкой корреляции с биохимическим гипогонадизмом у данной группы пациентов предполагает, что в значительной степени генез патологии связан либо с самой хирургической процедурой, либо с психологическим воздействием онкологического диагноза [54].

Выбирая химиотерапию в качестве терапевтической стратегии, необходимо понимать, что она способна оказать негативное влияние на сексуальную жизнь мужчины. В ряде работ доказано, что химиотерапевтические препараты снижают уровень фертильности в разы сильнее, чем лучевая терапия. В исследовании H.E. Averette и соавт. продемонстрировано, что комбинированная химиотерапия при лечении РЯ оказывает существенное влияние на гонадную функцию, приводя почти всех пациентов к азооспермии, а полное восстановление сперматогенеза в ряде случаев происходит лишь через 2–3 года после начала терапии [55]. Ряд авторов подчеркивают, что химиотерапия по-разному влияет на сперматогенез в зависимости от типа препарата и используемой кумулятивной дозы. Применение высоких доз ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) может влиять на сперматогенез и, следовательно, на фертильность. В 2018 г. M. Vandak и соавт. провели поперечное исследование с участием 2260 длительно наблюдающихся пациентов, ранее получавших терапию по поводу РЯ. Медиана наблюдения составила 17 лет (межквартильный интервал 12–24 года). Риск развития эректильной дисфункции оказался выше во всех группах лечения по сравнению с группой, находящейся под наблюдением без терапии: в группе ВЕР (отношение шансов 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,1; $p < 0,05$), в группе ВЕР с хирургическим вмешательством после химиотерапии (отношение шансов 2,1; 95 % ДИ 1,4–3,4; $p < 0,005$) и в группе лучевой терапии (отношение шансов 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,5; $p < 0,05$) [56]. L.R. Schover и соавт. сообщили, что пациенты, получавшие лучевую терапию по поводу лечения семиномы, реже испытывали сильное снижение оргазмического удовольствия. Это можно объяснить тем, что лучевая терапия меньше влияет на фазу мужского оргазма в сравнении с другими вариантами лечения. Наиболее распространенной проблемой среди 84 пациентов, вошедших в исследование, стало уменьшение объема спермы (49 %). Также 21 (25 %) пациент после лучевой терапии остался бесплодным [57]. В систематическом обзоре S. La Vignera и соавт. у пациентов, получавших лучевую терапию по поводу РЯ, снижался уровень тестостерона, что приводило к эректильной дисфункции, а также повышало риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений [58].

В работе J. Barkatz и соавт. наблюдали, что около 20–30 % пациентов отмечают снижение интенсивности оргазма и потерю либидо, связанные с развитием сухого оргазма после проведения лимфодиссекции забрюшинных лимфатических узлов. Достижения в понимании анатомии забрюшинного пространства и связи симпатического центра с гипогастральным сплетением позволили модифицировать протоколы хирургического вмешательства. Усовершенствование хирургических методов улучшило функциональные результаты,

не влияя на онкологические. Но, несмотря на то что проведение лимфодиссекции забрюшинных лимфатических узлов по нервосберегающей методике может уменьшить риск развития сексуальной дисфункции, процедура, как и любая операция, несет определенные риски и не может выполняться каждому пациенту с РЯ [59]. Кроме того, в ряде работ авторы пришли к выводу, согласно которому такая операция без нервосберегающей методики увеличивает риск развития проблем с фертильностью [60].

Нельзя отрицать важность метода выполнения лимфодиссекции забрюшинных лимфатических узлов. В последние годы роботизированная забрюшинная лимфодиссекция набирает популярность и становится удобной альтернативой лапароскопической и открытой методикам, облегчая выполнение операции и положительно влияя на качество жизни пациентов. Мы уверены, что по мере накопления опыта данный метод будет активнее внедряться в практику онкоурологов. Результаты коллег Н.Р. Mittakanti и J.R. Porter демонстрируют, что минимально инвазивная робот-ассистированная лимфодиссекция у пациентов с РЯ обеспечивает превосходный доступ к забрюшинному пространству в сравнении с открытым методом и лапароскопией. Однако для проведения сравнительного анализа клинической эффективности, качества жизни и возможных осложнений требуется больше исследований с долгосрочным наблюдением [61].

Таким образом, спектр неблагоприятных событий, связанных с сексуальной функцией и качеством жизни пациентов, получающих терапию по поводу РЯ, широк и напрямую зависит от типа лечения. Именно

поэтому особое внимание необходимо уделять психологической подготовке и консультации пациентов перед началом терапии, называя и обсуждая все возможные, в том числе долгосрочные, осложнения выбранного типа лечения.

Заключение

Рак яичка является редким ЗНО, которому подвержены мужчины в возрасте от 15 до 40 лет. В РФ в 2023 г. зарегистрирован 1401 новый случай РЯ, заболеваемость на 100 тыс. человек составила 1,86 %.

Проблема низкой чувствительности основных опухолевых биомаркеров РЯ – АФП, β -ХГЧ и ЛДГ – остается актуальной, что рождает потенциал для внедрения в практику новых диагностических тестов: микроРНК, цодНК, сц-мтДНК и ЦОК, способных улучшить ведение пациентов и повысить уровень диагностики.

При наличии резидуальных масс в случае распространенной семиномы необходимо выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, при несеминомных опухолях данное исследование не выполняется в связи с низкой информативностью.

Решением проблемы роста резистентности к платиносодержащим препаратам среди пациентов с распространенными формами РЯ может стать разработка нового иммунотерапевтического препарата.

Качество жизни больных, получающих лечение по поводу РЯ, напрямую зависит от выбора тактики лечения, что диктует необходимость в психологической подготовке и консультации перед началом терапии, обсуждении возможных осложнений и способов их ликвидации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Risco Kollerud R., Ruud E., Haugnes H.S. et al. Family history of cancer and risk of pediatric and young adult's testicular cancer: a Norwegian cohort study. *Br J Cancer* 2019;120(10):1007–14. DOI: 10.1038/s41416-019-0445-2
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. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy medicinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
4. Cayuela L., Cabrera Fernández S., Pereyra-Rodríguez J.J. et al. Rising testicular cancer incidence in Spain despite declining mortality: an age-period-cohort analysis. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2024;48(8):596–602. DOI: 10.1016/j.acuroe.2024.05.003
5. Spiller C.M., Bowles J. Germ cell neoplasia *in situ*: the precursor cell for invasive germ cell tumors of the testis. *Int J Biochem Cell Biol* 2017;86:22–5. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.03.004
6. Demirci A., Başar H. Effects of epidemiological risk factors on prognosis in testicular cancer. *Int Urol Nephrol* 2023;55(1):51–9. DOI: 10.1007/s11255-022-03359-2
7. Kharazmi E., Hemminki K., Pukkala E. et al. Cancer risk in relatives of testicular cancer patients by histology type and age at diagnosis: a joint study from five nordic countries. *Eur Urol* 2015;68(2):283–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.031
8. Kreiberg M., Bandak M., Lauritsen J. et al. Adverse health behaviors in long-term testicular cancer survivors: a Danish nationwide study. *Acta Oncol* 2021;60(3):361–9. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1851765
9. Maiolino G., Fernández-Pascual E., Ochoa Arvizo M.A. et al. Male infertility and the risk of developing testicular cancer: a critical contemporary literature review. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(7):1305. DOI: 10.3390/medicina59071305
10. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental

- disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972–8. DOI: 10.1093/humrep/16.5.972
11. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341(8857):1392–5. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90953-e
 12. Chong R.I.H., Leow J.J., Choo Z.W. et al. Testicular self-examination for early detection of testicular cancer. *World J Urol* 2023;41(4):941–51. DOI: 10.1007/s00345-023-04381-4
 13. Casey R.G., Grainger R., Butler M.R. et al. Public awareness of testis cancer and the prevalence of testicular self-examination-changing patterns over 20 years. *Urology* 2010;76(4):915–8. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.022
 14. Heijnsdijk E.A.M., Supit S.J., Looijenga L.H.J., de Koning H.J. Screening for cancers with a good prognosis: the case of testicular germ cell cancer. *Cancer Med* 2021;10(8):2897–903. DOI: 10.1002/cam4.3837
 15. Aksoy C., Ihrig A., Reimold P. et al. Better knowledge about testicular cancer might improve the rate of testicular (self-) examination: a survey among 1,025 medical students in Germany. *Urol Int* 2022;106(10):1056–60. DOI: 10.1159/000525854
 16. Duran M.B., Kizilkan Y. Quality analysis of testicular cancer videos on YouTube. *Andrologia* 2021;53(8):e14118. DOI: 10.1111/and.14118
 17. Dieckmann K.P., Radtke A., Spiekermann M. et al. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumors. *Eur Urol* 2017;71(2):213–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.029
 18. Statello L., Guo C.J., Chen L.L., Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22(2):96–118. DOI: 10.1038/s41580-020-00315-9
 19. Das M.K., Furu K., Evensen H.F. et al. Knockdown of *SPRY4* and *SPRY4-IT1* inhibits cell growth and phosphorylation of Akt in human testicular germ cell tumors. *Sci Rep* 2018;8(1):2462. DOI: 10.1038/s41598-018-20846-8
 20. Wienholds E., Kloosterman W.P., Miska E. et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005;309(5732):310–1. DOI: 10.1126/science.1114519
 21. Lin K., Farahani M., Yang Y. et al. Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of *BCL2* and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;167(3):346–55. DOI: 10.1111/bjh.13043
 22. Tokumaru Y., Oshi M., Huyser M.R. et al. Low expression of miR-29a is associated with aggressive biology and worse survival in gastric cancer. *Sci Rep* 2021;11(1):14134. DOI: 10.1038/s41598-021-93681-z
 23. Murray M.J., Halsall D.J., Hook C.E. et al. Identification of microRNAs from the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors. *Am J Clin Pathol* 2011;135(1):119–25. DOI: 10.1309/AJCP0E11KEYZCJHT
 24. Lobo J., Leão R., Jerónimo C., Henrique R. Liquid biopsies in the clinical management of germ cell tumor patients: state-of-the-art and future directions. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2654. DOI: 10.3390/ijms22052654
 25. Ellinger J., Wittkamp V., Albers P. et al. Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol* 2009;181(1):363–71. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.118
 26. Boublikova L., Kramarzova K.S., Zwyrtkova M. et al. The clinical value of circulating free tumor DNA in testicular germ cell tumor patients. *Urol Oncol* 2022;40(9):412.e15–412.e24. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.04.021
 27. Krasic J., Skara L., Bojanac A.K. et al. The utility of cfDNA in TGCT patient management: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221090365. DOI: 10.1177/17588359221090365
 28. Ellinger J., Albers P., Müller S.C. et al. Circulating mitochondrial DNA in the serum of patients with testicular germ cell cancer as a novel noninvasive diagnostic biomarker. *BJU Int* 2009;104(1):48–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08289.x
 29. Ashworth T.R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Med J Aust* 1869;14:146–7.
 30. Nastaly P., Honecker F., Pantel K., Riethdorf S. Detection of circulating tumor cells (CTCs) in patients with testicular germ cell tumors. *Methods Mol Biol* 2021;2195:245–61. DOI: 10.1007/978-1-0716-0860-9_16
 31. Rasheed R., Al-Kandari F., Ghanem M. et al. Significance of ¹⁸F-FDG PET/CT in characterization of equivocal lesions in high-risk testicular carcinoma in restaging setting. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(2):511–5. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.2.511
 32. Nasr I.M., Talaat O.M., Rezk M.A. et al. ¹⁸F-FDG PET–CT dual-time imaging in detection and characterization of recurrent lesions in patients with testicular cancer. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2022;53:228. DOI: 10.1186/s43055-022-00915-9
 33. Hellesnes R., Myklebust T.Å., Fosså S.D. et al. Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3561–73. DOI: 10.1200/JCO.21.00637
 34. Padayachee J., Clark R., Wårde P., Hamilton R.J. Management of stage I testicular cancer. *Curr Opin Urol* 2022;32(1):17–23. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000942
 35. Petrelli F., Coiro A., Cabiddu M. et al. Surveillance or adjuvant treatment with chemotherapy or radiotherapy in stage I seminoma: a systematic review and meta-analysis of 13 studies. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5):428–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.04.005
 36. Milano M.T., Dinh P.C., Yang H. et al. Solid and hematologic neoplasms after testicular cancer: a US population-based study of 24 900 survivors. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(3):pkaa017. DOI: 10.1093/jncics/pkaa017
 37. Pierorazio P.M., Cheaib J.G., Patel H.D. et al. Comparative effectiveness of surveillance, primary chemotherapy, radiotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for the management of early stage testicular germ cell tumors: a systematic review. *J Urol* 2021;205(2):370–82. DOI: 10.1097/JU.0000000000001364
 38. Klein B., Haggenev T., Fietz D. et al. Specific immune cell and cytokine characteristics of human testicular germ cell neoplasia. *Hum Reprod* 2016;31(10):2192–202. DOI: 10.1093/humrep/dew211
 39. Fankhauser C.D., Curioni-Fontecedro A., Allmann V. et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. *Br J Cancer* 2015;113(3):411–3. DOI: 10.1038/bjc.2015.244
 40. Cierna Z., Mego M., Miskovska V. et al. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 2016;27(2):300–5. DOI: 10.1093/annonc/mdv574
 41. Jennewein L., Bartsch G., Gust K. et al. Increased tumor vascularization is associated with the amount of immune competent PD-1 positive cells in testicular germ cell tumors. *Oncol Lett* 2018;15(6):9852–60. DOI: 10.3892/ol.2018.8597
 42. Chovanec M., Cierna Z., Miskovska V. et al. Prognostic role of programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressing tumor infiltrating lymphocytes in testicular germ cell tumors. *Oncotarget* 2017;8(13):21794–805. DOI: 10.18632/oncotarget.15585
 43. Siska P.J., Johnpulle R.A.N., Zhou A. et al. Deep exploration of the immune infiltrate and outcome prediction in testicular cancer by quantitative multiplexed immunohistochemistry and gene expression profiling. *Oncoimmunology* 2017;6(4):e1305535. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1305535
 44. Zschäbitz S., Lasitschka F., Hadaschik B. et al. Response to anti-programmed cell death protein-1 antibodies in men treated for platinum refractory germ cell cancer relapsed after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 2017;76:1–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.033
 45. Chi E.A., Schweizer M.T. Durable response to immune checkpoint blockade in a platinum-refractory patient with nonseminomatous germ cell tumor. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(5):e855–e857. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.04.005
 46. Adra N., Einhorn L.H., Althouse S.K. et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell

- tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29(1):209–14. DOI: 10.1093/annonc/mdx680
47. Mego M., Svetlovska D., Chovanec M. et al. Phase II study of avelumab in multiple relapsed/refractory germ cell cancer. *Invest New Drugs* 2019;37(4):748–54. DOI: 10.1007/s10637-019-00805-4
48. Albany C., Einhorn L.H., Garbo L. et al. Treatment of CD30-expressing germ cell tumors and sex cord stromal tumors with brentuximab vedotin: identification and report of seven cases. *Oncologist* 2018;23(3):316–23. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0544
49. Schover L.R., von Eschenbach A.C., Smith D.B., Gonzalez J. Sexual rehabilitation of urologic cancer patients: a practical approach. *CA Cancer J Clin* 1984;34(2):66–74. DOI: 10.3322/canjclin.34.2.66
50. Incrocci L., Hop W.C., Wijnmaalen A., Slob A.K. Treatment outcome, body image, and sexual functioning after orchiectomy and radiotherapy for stage I–II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1165–73. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02849-3
51. Nezu K., Yamashita S., Kakimoto K. et al. Association of financial toxicity with quality of life in testicular cancer survivors. *Int J Urol* 2022;29(12):1526–34. DOI: 10.1111/iju.15039
52. Ramos S.A., Pinheiro A.M., Barcelos A.P. et al. Satisfaction with testicular prosthesis: a Portuguese questionnaire-based study in testicular cancer survivors. *Rev Int Androl* 2022;20(2):110–5. DOI: 10.1016/j.androl.2020.10.006
53. Petersen P.M., Skakkebaek N.E., Rørth M., Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999;161(3):822–6. PMID: 10022693
54. Pallotti F., Petrozzi A., Cargnelutti F. et al. Long-term follow up of the erectile function of testicular cancer survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:196. DOI: 10.3389/fendo.2019.00196
55. Averette H.E., Boike G.M., Jarrell M.A. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J Clin* 1990;40(4):199–209. DOI: 10.3322/canjclin.40.4.199
56. Bandak M., Lauritsen J., Johansen C. et al. Sexual function in a nationwide cohort of 2,260 survivors of testicular cancer after 17 years of followup. *J Urol* 2018;200(4):794–800. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.077
57. Schover L.R., Gonzales M., von Eschenbach A.C. Sexual and marital relationships after radiotherapy for seminoma. *Urology* 1986;27(2):117–23. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90367-5
58. La Vignera S., Cannarella R., Duca Y. et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:264. DOI: 10.3389/fendo.2019.00264
59. Barkatz J., Kleinclauss F., Rigaud J. et al. Sexual dysfunctions of patients treated with orchidectomy, chemotherapy and retroperitoneal lymphadenectomy, need for systematic andrological care? *Bull Cancer* 2019;106(10):915–22. (French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.03.020
60. Matos E., Skrbinc B., Zakotnik B. Fertility in patients treated for testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2010;4(3):274–8. DOI: 10.1007/s11764-010-0135-9
61. Mittakanti H.R., Porter J.R. Robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a minimally invasive surgical approach for testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(Suppl 1):S66–73. DOI: 10.21037/tau.2019.12.36

Вклад авторов

М.П. Корчагин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Е.А. Соколов: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, научное руководство;
Д.Ю. Пушкар: научное руководство.

Authors' contributions

M.P. Korchagin: concept and design of the study, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.A. Sokolov: concept and design of the study, article writing, scientific guidance;
D.Yu. Pushkar: scientific guidance.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Корчагин / M.P. Korchagin: <https://orcid.org/0000-0001-8060-6691>
Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>
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.

Статья поступила: 10.03.2025. Принята к публикации: 05.08.2025. Опубликовано онлайн: 27.02.2026.
Article submitted: 10.03.2025. Accepted for publication: 05.08.2025. Published online: 27.02.2026.