

№ 2 ОНКОУРОЛОГИЯ CANCER UROLOGY

2026

Том 22 / Vol. 22

Результаты активного наблюдения
за больными локализованным
раком предстательной железы
низкого риска прогрессирования

Эффективность различных режимов
внутрипузырной БЦЖ-терапии
у больных немышечно-инвазивным раком
мочевого пузыря: промежуточный анализ
рандомизированного исследования II фазы

Сравнительный анализ динамического
наблюдения и забрюшинной
лимфаденэктомии после химиотерапии
у больных с семяномными опухолями яичка
и поражением лимфатических узлов

XXI КОНГРЕСС

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

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



<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 .

2 **ТОМ 22**
'26

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему
oncourology.abvpress.ru/oncur/index
Редактор Н.В. Жукова
Координатор Д.В. Перепечин
Корректор А.Д. Жукова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru
Руководитель отдела продаж
Н.В. Малышева,
+7 (916) 123-26-31,
n.malysheva@abvpress.ru

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

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

Онкоурология. 2026.
Том 22. № 2. 1–138
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
<https://oncourology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



<https://oncourology.abvpress.ru>

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

2 VOL. 22
'26

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ФЦ 77-36986
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkourologiya".
The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors'
point of view given in the articles may not
coincide with the opinion of the editorial
board.**

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

Cancer urology. 2026.
Vol. 22. No 2. 1–138
© Design, layout PH "ABV-Press", 2026

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

<https://oncourology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

COORDINATING EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	14
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак предстательной железы

*А.М. Пожарицкий, Ю.А. Поддубный, М.Л. Пармон, Л.Н. Суслов, А.Н. Рябчевский,
С.Л. Поляков, С.А. Красный, А.И. Ролевич*

Предварительные результаты активного наблюдения при локализованном раке предстательной железы GG1	15
---	----

С.Б. Петров, А.В. Арнаут, К.А. Арнаутова, С.А. Рева

Иммунологические маркеры как предикторы местно-распространенного характера и биохимического рецидива у пациентов с раком предстательной железы промежуточного риска после радикальной простатэктомии	26
--	----

Ю.А. Поддубный, А.И. Ролевич, А.М. Пожарицкий, С.А. Красный, С.Л. Поляков, Т.А. Летковская

Факторы прогноза выявления неблагоприятных патоморфологических признаков и апгрейда у пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы с низким и благоприятным промежуточным риском	37
---	----

*А.А. Измайлов, В.А. Воробьев, А.И. Гарифуллин, А.Б. Чапрак, А.Р. Хазиев, А.Р. Фарганов,
Т.Х. Акчулпан, Ю.Н. Хризман*

Персистирующий уровень простатического специфического антигена после радикальной простатэктомии как прогностический маркер и ориентир для раннего лечения в эпоху ПСМА-диагностики	54
--	----

Рак мочевого пузыря

*М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, А.Ш. Баймашев, О.Р. Синицына, А.В. Оскарев, О.А. Стативко, И.А. Покатаев,
Е.М. Колдакова, Т.Р. Умаров, М.Т. Айвазов, О.Н. Абдуев, А.А. Воронцова, К.О. Цеденова, К.С. Немцева,
Е.В. Черненко, А.А. Быстров, Л.А. Некрасова, И.Н. Наумова, В.Н. Галкин*

Эффективность 4 режимов внутрипузырной БЦЖ-терапии у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря: второй промежуточный анализ рандомизированного исследования II фазы	66
--	----

Рак яичка

Е.М. Николаева, Э.Р. Исраелян, Г.А. Аракелян, И.Я. Скворцов, В.Б. Матвеев

Динамическое наблюдение и забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии у больных с семиномами герминогенными опухолями яичка с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах: сравнительный анализ	77
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Д.М. Ягудаев, В.А. Беженар, В.С. Остапчук

Редкий вариант метастазирования рака предстательной железы в придаток яичка. Клиническое наблюдение	87
---	----

Д.В. Перлин, А.О. Шманев, Ш.Н. Шамхалов, В.П. Зипунников

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей после радикальной цистэктомии: первичный очаг, рецидив рака мочевого пузыря или <i>de novo</i> опухоль. Хирургическое лечение	95
---	----

Г.С. Петросян, А.М. Грабский, А.В. Симонов, Р.А. Амбарцумян, К.Г. Арзуманян

Синдром Бирта–Хогга–Дюбе. Описание клинического случая	100
--	-----

ОБЗОРЫ

В.М. Мерабишвили, М.В. Беркут, П.М. Горлин, А.К. Носов

Заболеваемость и погодичная летальность больных раком полового члена в Российской Федерации. Часть 1	106
--	-----

<i>А.О. Власова, В.С. Щекин, И.И. Терегулов, Т.И. Валинуров, В.Н. Павлов</i>	
Ферроптоз в онкоурологии: молекулярные механизмы, морфологическая верификация и терапевтический потенциал	116
<i>В.Б. Матвеев, А.В. Климов, Н.Д. Новичков</i>	
Эволюция доказательной базы даролутамида: обзор новых данных международных конгрессов и их роль в персонализации выбора системной терапии	125
РЕЗОЛЮЦИЯ	
Резолюция экспертного совета по вопросу продолжительности поддерживающей терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком	134
НЕКРОЛОГ	
Памяти Михаила Иосифовича Школьника	137
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	138

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

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Prostate cancer

<i>A.M. Pozharytski, Yu.A. Poddubny, M.L. Parmon, L.N. Suslov, A.N. Ryabcheuski, S.L. Polyakov, S.A. Krasny, A.I. Rolevich</i> Preliminary results of active surveillance in localized prostate cancer GG1.	15
<i>S.B. Petrov, A.V. Arnautov, K.A. Arnautova, S.A. Reva</i> Immunological markers as predictors of locally advanced disease and biochemical recurrence in patients with intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy	26
<i>Yu.A. Poddubny, A.I. Rolevich, A.M. Pozharytski, S.A. Krasny, S.L. Polyakov, T.A. Liatkouskaya</i> Prognostic factors for identification of unfavorable pathomorphological signs and upgrade in patients with clinically localized prostate cancer and low or favorable intermediate risk	37
<i>A.A. Izmailov, V.A. Vorobev, A.I. Garifullin, A.B. Chaprak, A.R. Khaziev, A.R. Farganov, T.Kh. Akchulpan, Yu.N. Khrizman</i> Persistent prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy as a prognostic marker and a guide for early treatment in the era of PSMA-based diagnostics	54

Urinary bladder cancer

<i>M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, A.Sh. Baymashev, O.R. Sinitsyna, A.V. Oskarev, O.A. Stativko, I.A. Pokataev, E.M. Koldakova, T.R. Umyarov, M.T. Ayvazov, O.N. Abuduev, A.A. Vorontsova, K.O. Tsedenova, K.S. Nemtseva, E.V. Chernenko, A.A. Bystrov, L.A. Nekrasova, I.N. Naumova, V.N. Galkin</i> Efficacy of four regimens of intravesical BCG therapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: second interim analysis of a randomized phase II trial.	66
---	----

Testicular cancer

<i>E.M. Nikolaeva, E.R. Israelyan, G.A. Arakelyan, I.Ya. Skvortsov, V.B. Matveev</i> Surveillance versus retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy in patients with seminomatous testicular germ cell tumours metastatic to retroperitoneal lymph nodes: a comparative analysis.	77
--	----

CLINICAL NOTES

<i>D.M. Yagudaev, V.A. Bezhenar, V.S. Ostapchuk</i> A rare variant of prostate cancer metastasis to the epididymis: a clinical observation	87
<i>D.V. Perlin, A.O. Shmanev, Sh.N. Shamkhalov, V.P. Zipunnikov</i> Urothelial cancer of the upper urinary tract after radical cystectomy: primary focus, recurrence of bladder cancer or <i>de novo</i> tumor. Surgical treatment	95
<i>G.S. Petrosyan, A.M. Grabsky, A.V. Simonov, R.A. Hambardzumyan, K.G. Arzumanyan</i> Birt–Hogg–Dubé syndrome. Case report	100

REVIEWS

<i>V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, P.M. Gorlin, A.K. Nosov</i> Incidence and one-year mortality of penile cancer in the Russian Federation. Part 1.	106
<i>A.O. Vlasova, V.S. Shchekin, I.I. Teregulov, T.I. Valinurov, V.N. Pavlov</i> Ferroptosis in urologic oncology: molecular mechanisms, morphological verification, and therapeutic potential.	116

V.B. Matveev, A.V. Klimov, N.D. Novichkov

Evolution of darolutamide evidence base: review of new data from international congresses and their role in personalization of systemic therapy selection.	125
--	-----

RESOLUTION

Expert committee resolution on the duration of maintenance therapy for patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer	134
--	-----

OBITUARY

In memory of Mikhail Iosifovich Shkolnik.	137
--	-----

INFORMATION FOR AUTHORS	138
-------------------------------	-----

Благодарность рецензентам

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

В 2026 г. в пул внешних рецензентов журнала входят 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. Алексею, профессору В.А. Атдую, профессору А.В. Говорову, профессору Г.П. Колесникову, профессору Б.П. Матвееву, д.м.н. П.А. Карнауху, к.м.н. А.А. Кельну, к.м.н. Н.Г. Кешишеву, к.м.н. Л.В. Москвиной, к.м.н. Д.В. Перепечину, к.м.н. В.А. Черняеву; к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 2-го выпуска журнала за 2026 г.

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

To the Reviewers: Letter of Appreciation

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

In 2026, the journal's pool of external reviewers consists of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the 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 A.V. Govorov; Professor G.P. Kolesnikov; Professor B.P. Matveev; P.A. Karnaukh, DMSc; A.A. Keln, PhD; N.G. Keshishev, PhD; L.V. Moskvina, PhD; D.V. Perepechin, PhD; V.A. Chernyaev, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2026.

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

Предварительные результаты активного наблюдения при локализованном раке предстательной железы GG1

А.М. Пожарицкий, Ю.А. Поддубный, М.Л. Пармон, Л.Н. Суслов, А.Н. Рябчевский, С.Л. Поляков, С.А. Красный, А.И. Ролевич

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, п. Лесной, 2

Контакты: Александр Михайлович Пожарицкий pozarickii.a.m@gmail.com

Введение. Активное наблюдение является широко распространенным способом при лечении клинически локализованного рака предстательной железы низкого риска в странах Запада, однако его безопасность и эффективность в условиях отечественного здравоохранения не подтверждены.

Цель исследования – оценить краткосрочные результаты активного наблюдения в нашей когорте, а также проанализировать факторы прогноза реклассификации.

Материалы и методы. В исследование включены 249 пациентов с верифицированным клинически локализованным раком предстательной железы, ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет и результатом минимум одной контрольной биопсии. Первичная конечная точка исследования – выживаемость (время) до реклассификации (увеличение группы дифференцировки или увеличение клинической стадии). Также проанализированы различные факторы прогноза реклассификации.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 31,2 мес (95 % доверительный интервал 28,2–34,1). Реклассификация опухолевого процесса произошла в 62 (24,9 %) случаях. Медиана времени до наступления реклассификации составила 65,2 мес, до лечения – 55 мес. По результатам мультивариантного анализа наибольшую значимость в прогнозировании реклассификации имели плотность простатического специфического антигена ($p < 0,001$) и доля пораженных столбиков в биопсии ($p = 0,006$).

Заключение. Использование метода показало приемлемые результаты по безопасности и эффективности, однако для определения исходов в долгосрочной перспективе необходимо продолжить наблюдение.

Ключевые слова: активное наблюдение, реклассификация, клинически локализованный рак предстательной железы

Для цитирования: Пожарицкий А.М., Поддубный Ю.А., Пармон М.Л. и др. Предварительные результаты активного наблюдения при локализованном раке предстательной железы GG1. Онкоурология 2026;22(2):15–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-15-25>

Preliminary results of active surveillance in localized prostate cancer GG1

A.M. Pozharytski, Yu.A. Poddubny, M.L. Parmon, L.N. Suslov, A.N. Ryabchevski, S.L. Polyakov, S.A. Krasny, A.I. Rolevich

N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; 2 Lesnoy Minsk District 223040, Republic of Belarus

Contacts: Aliaksandr Mikhailovich Pozharytski pozarickii.a.m@gmail.com

Background. Active surveillance is a widely used treatment for clinically localized low-risk prostate cancer in the Western countries; however, its safety and efficacy in the Belarussian healthcare settings have not been established.

Aim. To evaluate the short-term outcomes of active surveillance in our cohort and to analyze predictive factors for reclassification.

Materials and methods. The study included 249 patients with verified clinically localized prostate cancer, a life expectancy of ≥ 10 years, and at least one surveillance biopsy. The primary endpoint was survival (time) to reclassification (increased differentiation group or increased clinical stage). Various predictive factors for reclassification were also analyzed.

Results. Median follow-up was 31.2 months (95 % confidence interval 28.2–34.1 months). Tumor reclassification occurred in 62 cases (24.9 %). Median time to reclassification was 65.2 months, and to treatment, 55 months. According to multivariate analysis, prostate-specific antigen density ($p < 0.001$) and percentage of positive cores in biopsy ($p = 0.006$) were the most significant predictors of reclassification.

Conclusion. The method demonstrated acceptable safety and efficacy results; however, continued follow-up is necessary to determine long-term outcomes.

Keywords: active surveillance, reclassification, clinically localized prostate cancer

For citation: Pozharytski A.M., Poddubny Yu.A., Parmon M.L. et al. Preliminary results of active surveillance in localized prostate cancer GG1. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(2):15–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-15-25>

Введение

Активное наблюдение (АН) — вариант лечения при клинически локализованном раке предстательной железы (клРПЖ) низкого риска. Данная тактика разработана в целях решения проблемы гипердиагностики и избыточного лечения и предполагает регулярный мониторинг с возможностью перехода к активному лечению при признаках прогрессирования опухолевого процесса [1].

Хотя метод и является популярным на Западе, а его безопасность и эффективность давно изучены и не вызывают сомнений, информации по его применению как в Республике Беларусь, так и во всей Восточной Европе остается крайне мало. Кроме того, результаты АН могут заметно различаться между исследованиями и когортами пациентов. Основные причины различий состоят в неоднородности критериев включения, разных протоколах наблюдения, разнообразии исходных характеристик пациентов (возраст, объем предстательной железы и др.). Соответственно, изучение темы важно, поскольку она позволяет понять, какие именно пациенты выигрывают от АН, выявить наиболее оптимальные критерии отбора и дать информацию о долгосрочной безопасности (10–20 лет наблюдения).

Цель исследования — оценка краткосрочных результатов АН в нашей когорте, а также анализ факторов прогноза реклассификации.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включали пациентов, направленных под наблюдение в наш центр с гистологически верифицированным клРПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет. У всех пациентов диагноз был установлен в период 2017–2023 гг. Другими критериями включения являлись отсутствие необходимости в активном лечении при первичной диагностике, а также выполнение как минимум одной контрольной биопсии. Критерий исключения: неудовлетворительное качество первичной биопсии.

После принятия решения о проведении наблюдения пациентам были рекомендованы контроль уровня

простатического специфического антигена (ПСА) и осмотр онколога с выполнением пальцевого ректального исследования не реже 1 раза в 6 мес. В течение 12 мес после начала АН пациентам назначалось выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) органов таза с последующей контрольной систематической и таргетной (при выявлении клинически значимых очагов в предстательной железе по данным мпМРТ) биопсией. Далее повторные мпМРТ и биопсии повторяли каждые 1–2 года или ранее при выявлении клинических или рентгенологических признаков прогрессирования. Пациентам предлагали переход на активное лечение в случае увеличения группы дифференцировки (ГД) по данным контрольной биопсии, а также при увеличении клинической стадии по результатам пальцевого ректального исследования или методов визуализации. Выбор варианта лечения осуществляли с учетом распространенности опухоли, возраста, общего состояния здоровья и предпочтений пациента.

В качестве первичной конечной точки исследования мы использовали выживаемость (время) до реклассификации, под которой подразумевали увеличение ГД по результатам контрольной биопсии или увеличение клинической стадии, определяемое по данным клинического обследования. Также оценивали время до начала активного противоопухолевого лечения, диагностику регионарных или отдаленных метастазов в ходе наблюдения, а также случаи смерти, в том числе от рака предстательной железы.

Анализ времени до наступления интересующего события выполняли с помощью метода Каплана–Майера, статистическую значимость различий оценивали с использованием *log-rank*-теста ($p < 0,05$). Медиану наблюдения рассчитывали путем обратного метода Каплана–Майера. Моно- и мультивариантный анализ факторов, потенциально влияющих на прогноз, выполняли с использованием метода регрессии Кокса. Для мультивариантного анализа применяли следующие показатели: плотность ПСА, количество пораженных столбиков в биопсии и максимальный процент опухоли в любом из столбиков. Выбор пал на них по причине

наименьшей зависимости друг от друга. Также анализ проводили с созданием 2 моделей: в 1-й учитывали количество пораженных столбиков в процентном выражении, а во 2-й — количество, выраженное абсолютным числом.

Результаты

Всего в исследование включены 249 мужчин с медианой возраста (квартили) 64 (59–68) года. Характеристика пациентов в нашей когорте представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, находившихся на активном наблюдении в период 2017–2023 гг.

Table 1. Characteristics of the patients under active surveillance in 2017–2023

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, медиана (квартили), лет Age, median (quartiles), years	64 (59–68)
Уровень ПСА, медиана (квартили), нг/мл PSA level, median (quartiles), ng/mL	6,5 (5–8,5)
Уровень ПСА, нг/мл, <i>n</i> (%): PSA level, ng/mL, <i>n</i> (%): ≤10 >10	218 (87,6) 31 (12,4)
Плотность ПСА, медиана (квартили), нг/мл/см ³ PSA density, median (quartiles), ng/mL/cm ³	0,15 (0,10–0,20)
Плотность ПСА, нг/мл/см ³ , <i>n</i> (%): PSA density, ng/mL/cm ³ , <i>n</i> (%): <0,1 0,1–0,15 0,151–0,2 >0,2	62 (24,9) 67 (26,9) 58 (23,3) 62 (24,9)
Исходный объем предстательной железы, медиана (квартили), см ³ Baseline prostate volume, median (quartiles), cm ³	45 (32–67)
Категория cT, <i>n</i> (%): cT category, <i>n</i> (%): cT1c cT2a	215 (86,3) 34 (13,7)
Показатели первичной биопсии Characteristics of surveillance biopsy	
Место выполнения, <i>n</i> (%): Facility, <i>n</i> (%): специализированное онкологическое учреждение specialized oncological facility другое учреждение здравоохранения other healthcare facility	55 (22,1) 194 (77,9)
Общее количество столбиков, медиана (квартили) Total number of cores, median (quartiles)	10 (7–12)
Общее количество столбиков, <i>n</i> (%): Total number of cores, <i>n</i> (%): ≤6 7–12 >12	53 (21,3) 173 (69,5) 23 (9,2)
Количество пораженных столбиков, медиана (квартили) Number of positive cores, median (quartiles)	2 (1–2)
Доля пораженных столбиков, медиана (квартили), % Percentage of positive cores, median (quartiles), %	16,7 (10–28,6)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Characteristic	Значение Value
Доля пораженных столбиков, <i>n</i> (%): Percentage of positive cores, <i>n</i> (%): ≤33,3 % 33,4–50 % >50 %	197 (79,1) 45 (18,0) 7 (2,9)
Максимальный процент поражения столбика, медиана (квартили) Maximal tumor percentage in core, median (quartiles)	10 (5–30)
Максимальный процент поражения столбика, <i>n</i> (%): Maximal tumor percentage in core, <i>n</i> (%): ≤15 % 16–50 % >50 % нет данных no data	145 (58,2) 76 (30,5) 24 (9,6) 4 (1,7)
Риск по NCCN, <i>n</i> (%): NCCN risk, <i>n</i> (%): очень низкий very low низкий low промежуточный благоприятный intermediate favorable промежуточный неблагоприятный intermediate unfavorable высокий риск high risk	81 (32,5) 131 (52,6) 31 (12,5) 4 (1,6) 2 (0,8)

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген; NCCN — Национальная комплексная онкологическая сеть США.
Note. PSA — prostate-specific antigen; NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

До первичной биопсии мпМРТ выполнена только 7 пациентам. У всех пациентов по результатам гистологического исследования первичной биопсии и ее пересмотра патоморфологами нашего центра установлена ГД 1 (GG1 по ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии)). У 185 (74,3 %) наблюдаемых выполнена 1 контрольная биопсия, у 64 (25,7 %) — 2. Медиана времени между первичной и 1-й контрольной биопсиями составила 14,4 (9,3–23,2) мес, между 1-й и 2-й контрольными биопсиями — 23,4 (18,7–27,1) мес. У 218 (87,6 %) мужчин выполнена мпМРТ перед 1-й контрольной биопсией, клинически значимая патология (PI-RADS 4–5) обнаружена у 98 (45,0 %) пациентов, неопределенный результат (PI-RADS 3) — у 64 (29,4 %). Таргетный этап биопсии в дополнение к систематическому осуществлен у 107 (49,0 %) пациентов. Перед 2-й контрольной биопсией мпМРТ выполнена 57 (89,0 %) мужчинам, клинически значимая патология визуализирована у 30 (52,6 %), PI-RADS 3 — у 19 (33,3 %). Таргетный этап при 2-й контрольной биопсии выполнен у 40 (62,5 %) пациентов.

Медиана наблюдения составила 31,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 28,2–34,1). Реклассификация опухолевого процесса произошла в 62 (24,9 %) случаях: в результате увеличения ГД — в 59 (23,7 %), из-за увеличения клинической стадии — в 3 (1,2 %). По результатам 1-й контрольной биопсии увеличение ГД обнаружено у 41 (16,5 %) наблюдаемого, а при выполнении 2-й контрольной биопсии — у 18 (28,1 %) из 64 пациентов. Повышение клинической стадии в 2 случаях произошло в результате местного прогрессирования и в 1 случае — при выявлении костного метастаза по данным визуализации. Трехлетняя выживаемость до реклассификации составила 75,1 % (95 % ДИ 68,4–81,8). Медиана времени до наступления реклассификации составила 65,2 мес (рис. 1). Переход к активному лечению произошел у 79 (31,7 %) мужчин: у 61 (78,2 %) — в результате реклассификации, определенной протоколом; у 18 (22,8 %) — по настоянию пациента. Радикальная простатэктомия выполнена 43 (54,4 %) мужчинам, дистанционная лучевая терапия в сочетании с андрогендепривационной терапией — 16 (20,3 %), брахитерапия — 14 (17,9 %), андрогенде-

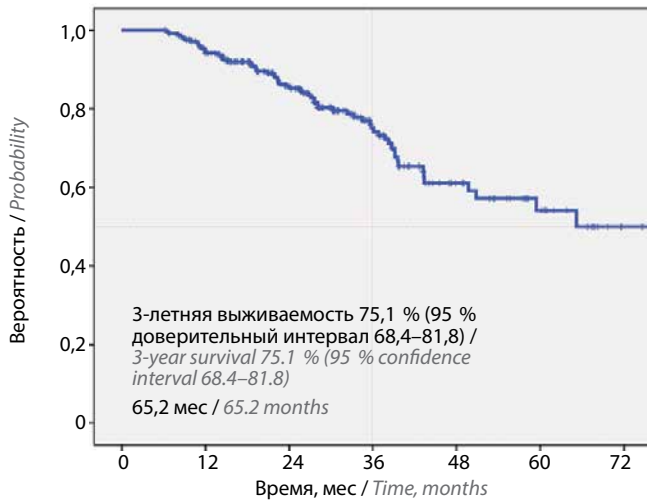


Рис. 1. Трехлетняя выживаемость и медиана времени до реклассификации

Fig. 1. Three-year survival and median time to reclassification

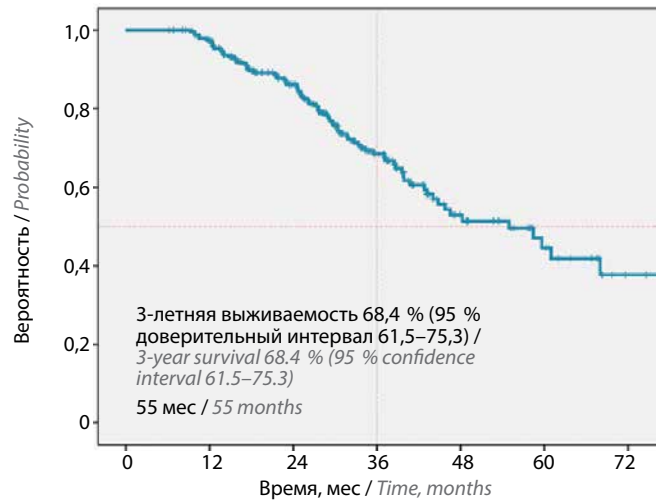


Рис. 2. Трехлетняя выживаемость и медиана времени до лечения

Fig. 2. Three-year survival and median time to treatment

привационная терапия в монорежиме — 5 (6,3 %), дистанционная лучевая терапия в монорежиме — 1 (1,3 %). Трехлетняя выживаемость до лечения составила 68,4 % (95 % ДИ 61,5–75,3), медиана времени до лечения составила 55 мес (95 % ДИ 42,0–68,0) (рис. 2).

По итогам наблюдения метастазы зафиксированы у 2 (0,8 %) пациентов; смерть, не связанная с опухолевым процессом, — у 6 (2,4 %); смерти от рака предстательной железы не зарегистрировано.

В качестве потенциальных факторов прогноза реклассификации оценивались: возраст на момент включения в АН, уровень ПСА и плотность ПСА до первичной биопсии, исходный объем предстательной железы, клиническая стадия при первичном осмотре, группа риска по NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть США), качество первичной биопсии (определено по месту выполнения: Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова и другие учреждения здравоохранения), общее количество столбиков в первичной биопсии, количество или доля пораженных столбиков, максимальная протяженность опухоли в гистологическом столбике в процентном выражении, суммарная длина опухоли в биоптате.

Статистически значимую положительную ассоциацию с риском реклассификации по результатам моновариантного анализа имели такие факторы прогноза, как плотность ПСА более или равная медиане ($\geq 0,15$ нг/мл/см³), объем предстательной железы менее медианы (45 см³), увеличение группы риска по NCCN (в равной степени все группы риска, кроме очень низкого), количество пораженных столбиков >2 , доля пораженных столбиков $>16,7$ %, максимальное количество опухоли в столбике >10 %, общая длина опухоли в биопсии >2 мм. Далее проведен мультивариантный анализ показателей с использованием 2 моделей: в 1-й модели наибольшую значимость в прогнозировании реклассификации имели плотность ПСА ($p < 0,001$) и доля пораженных столбиков в биопсии ($p = 0,006$); во 2-й модели — также плотность ПСА ($p < 0,001$) и количество пораженных столбиков ($p = 0,017$) (табл. 2). Вклад анализируемых факторов в вероятность наступления реклассификации отражен на рис. 3. Возраст на момент верификации диагноза, клиническая стадия, уровень ПСА до первичной биопсии, качество биопсии, а также общее количество взятых гистологических биоптатов в нашем исследовании не имели прогностической значимости.

Таблица 2. Статистически значимые факторы прогноза реклассификации при моно- и мультивариантном анализе
Table 2. Statistically significant prognostic factors for reclassification in uni- and multivariate analyses

Прогностический фактор Prognostic factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Моновариантный анализ Univariate analysis			
Возраст, лет: Age, years: ≤64 >64	1 1,11	— 0,80–1,40	0,36
Уровень ПСА, нг/мл: PSA level, ng/mL: ≤6,5 >6,5	1 1,54	— 0,93–2,55	0,09
Плотность ПСА, нг/мл/см³: PSA density, ng/mL/cm³: <0,15 ≥0,15	1 7,07	— 3,49–14,30	<0,001
Объем предстательной железы, см³: Prostate volume, cm³: ≤45 >45	1 0,32	— 0,18–0,56	<0,001
Клиническая стадия: Clinical stage: cT1c cT2a	1 1,59	— 0,86–2,93	0,14
Риск по NCCN: NCCN risk: очень низкий very low другие other	1 1,60	— 1,24–2,08	<0,001
Качество биопсии, определенное: Biopsy quality determined at: в РНПЦ ОМР at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus других учреждений здравоохранения other healthcare facilities	1 0,89	— 0,51–1,58	0,70
Общее количество столбиков в первичной биопсии: Total number of surveillance biopsy cores: ≤10 >10	1 0,78	— 0,47–1,30	0,34
Количество пораженных столбиков: Number of positive cores: ≤2 >2	1 2,20	— 1,30–3,74	<0,01
Доля пораженных столбиков, %: Percentage of positive cores, %: ≤16,7 >16,7	1 2,73	— 1,62–4,59	<0,001
Максимальное количество опухоли в столбике, %: Maximal tumor percentage in core, %: ≤10 >10	1 2,13	— 1,27–3,55	<0,01
Длина опухоли в биопсии, мм: Tumor length in biopsy, mm: ≤2 >2	1 1,77	— 1,07–2,92	<0,05

Окончание табл. 2
End of table 2

Прогностический фактор Prognostic factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Мультивариантный анализ Multivariate analysis			
Первая модель First model			
Плотность ПСА, нг/мл/см ³ PSA density, ng/mL/cm ³	6,19	3,0–12,6	0,001
Доля пораженных столбиков, % Percentage of positive cores, %	2,15	1,3–3,6	0,006
Максимальное количество опухоли в любом столбике, % Maximal percentage of tumor in any core, %	1,50	0,9–2,5	0,12
Вторая модель Second model			
Плотность ПСА, нг/мл/см ³ PSA density, ng/mL/cm ³	6,39	3,1–13,0	0,001
Количество пораженных столбиков Number of positive cores	1,92	1,1–3,3	0,017
Максимальное количество опухоли в любом столбике, % Maximal percentage of tumor in any core, %	1,51	0,9–2,5	0,12

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть США; РНПЦ ОМР – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.
Note. PSA – prostate-specific antigen; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

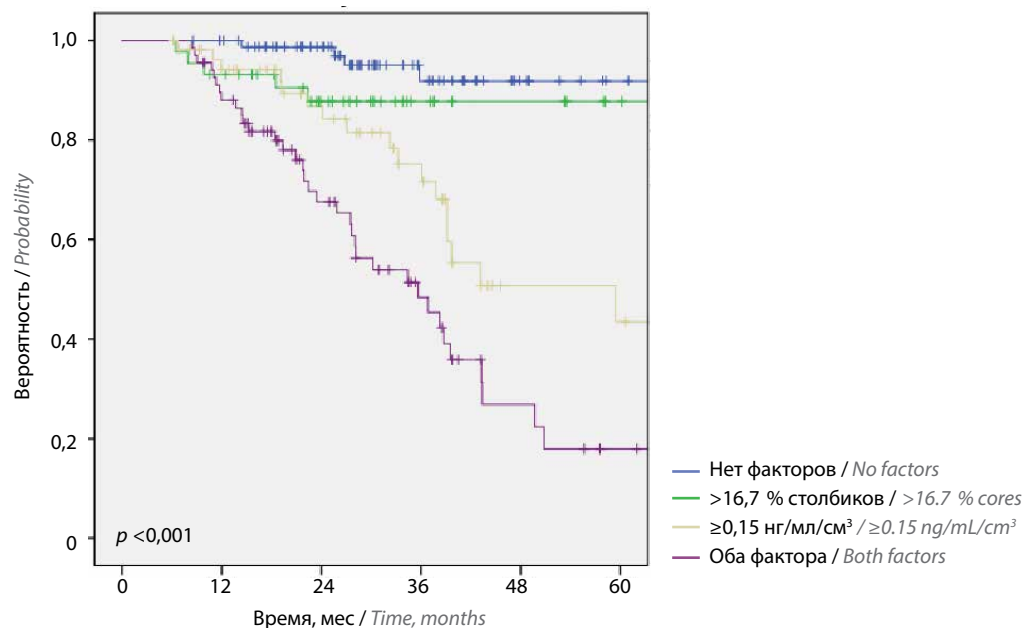


Рис. 3. Вклад анализируемых факторов в вероятность реклассификации
Fig. 3. Contribution of the analyzed factors to probability of reclassification

Обсуждение

Идеи об АН впервые появились в 1990-е годы, когда J. Epstein и соавт. были сформированы «критерии незначимого (insignificant) рака». Данная работа была одной из наиболее влиятельных и способствовала определению физиологических и биопсийных критериев для отбора кандидатов на наблюдение [2]. Авторами были выбраны следующие факторы: клиническая стадия cT1, плотность ПСА $<0,15$ нг/мл/см³, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 , <3 пораженных биопсийных столбиков и ≤ 50 % опухоли в столбике. Тогда когорта включала 952 пациента с медианой возраста 65 лет и медианой наблюдения 3,88 (2,0–6,1) года. На том этапе исследований отдельно не выделялись какие-либо факторы, прогнозирующие рекласификацию, однако ухудшение по факторам включения в АН способствовало принятию решения в пользу активного лечения.

Сравнение описательных характеристик нашей выборки и крупных международных когорт представлено в табл. 3. Обобщая приведенную информацию, отметим, что наша выборка соответствует международным когортам по медиане возраста и объему предстательной железы при первичной диагностике, превосходит их по количеству выполненных мпМРТ перед контрольной биопсией и уступает по уровню и плотности ПСА при первичной диагностике. Также на данном этапе имеет место сравнительно небольшая медиана наблюдения в нашем исследовании.

В настоящий момент факторам, прогнозирующим рекласификацию опухолевого процесса при клРПЖ, в научной литературе уделено большое внимание. Все многообразие предполагаемых факторов риска рекласификации, которые в разное время выделялись разными авторами, можно разделить на 3 группы: факторы, связанные с пациентом (раса, возраст, семейный

Таблица 3. Сравнение описательных характеристик нашей выборки и крупных международных когорт, медиана (квартили)

Table 3. Comparison of descriptive characteristics of our sample and large international cohorts, median (quartiles)

Характеристика Characteristic	JHU (n = 952)	PRIAS (n = 2512)	UCL (n = 216)	UT (n = 993)	РНПЦ ОМР (n = 249) OMR (n = 249)
Возраст на момент диагноза Age at diagnosis	65 (61–69)	65 (59–69)	63 (57–67)	68 (59–71)	64 (59–68)
Уровень ПСА при первичной диагностике, нг/мл PSA level at initial diagnosis, ng/mL	5,0 (4,0–6,6)	5,7 (4,6–7,4)	5,8 (4,5–8,0)	5,1 (4,0–6,9)	6,5 (5,0–8,5)
Объем предстательной железы при первичной диагностике, см ³ Prostate volume at diagnosis, cm ³	47 (36–64)	46 (37–60)	45 (33–61)	41 (28–54)	45 (32–67)
Плотность ПСА при первичной диагностике, нг/мл/см ³ PSA density at diagnosis, ng/mL/cm ³	0,10 (0,07–0,14)	0,13 (0,09–0,16)	0,13 (0,09–0,19)	—	0,15 (0,10–0,20)
Число пациентов с мпМРТ перед контрольной биопсией, n (%) Number of patients with mpMRI prior to control biopsy, n (%)	300 (32)	852 (34)	216 (100)	—	218 (88)
Медиана периода наблюдения, лет Median follow-up, years	3,88 (2,0–6,1)	1,7 (1,1–4,1)	3,12 (0,99–4,6)	6,4 (3,8–9,0)	2,6 (2,35–2,84)
Трехлетняя выживаемость до перехода на лечение (95 % доверительный интервал), % Three-year survival prior to transition to treatment (95 % confidence interval), %					68,4 (61,5–75,3)

Примечание. JHU — Johns Hopkins University cohort, PRIAS — Prostate Cancer Research International: Active Surveillance cohort, UCL — University College London cohort, UT — University of Toronto cohort, РНПЦ ОМР — когорта Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова; ПСА — простатический специфический антиген; мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

Note. JHU — Johns Hopkins University cohort, PRIAS — Prostate Cancer Research International: Active Surveillance cohort, UCL — University College London cohort, UT — University of Toronto cohort, OMR — N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, PSA — prostate-specific antigen; mpMRI — multiparametric magnetic resonance imaging, PSA — prostate-specific antigen.

анамнез, индекс массы тела) [3–6]; факторы биопсии (клиническая стадия, объем предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона, количество пораженных столбиков в биопсии, максимальное количество опухоли в столбике и общая длина опухоли в биопсии) [7–9]; факторы, связанные с ПСА (уровень общего ПСА, отношение свободного ПСА к общему, время удвоения ПСА, скорость ПСА, плотность ПСА и индекс здоровья предстательной железы) [10, 11]. Тем не менее некоторые из них имеют противоречивую значимость в прогнозировании или не актуальны в условиях нашей повседневной практики. Факторы, проанализированные в нашем исследовании, представлены в табл. 3. По результатам моновариантного анализа статистическую значимость в прогнозировании реклассификации имеют следующие факторы: объем предстательной железы, группа риска по NCCN, количество пораженных столбиков в биопсии, максимальное количество опухоли в столбике и общая длина опухоли в биопсии. Данные результаты соответствуют выводам крупных систематических обзоров и метаанализов по факторам риска реклассификации при АН [12–14]. Такие показатели, как возраст, уровень ПСА, клиническая стадия, качество биопсии, общее количество столбиков в первичной биопсии, статистической значимости в предсказывании реклассификации не имели.

Значение плотности ПСА как фактора риска реклассификации клРПЖ при АН прослеживалось на примере многих когорт пациентов. В выборке PRIAS R. Van den Bergh и соавт. на примере 1480 мужчин, которым выполнялась контрольная биопсия, обнаружена четкая взаимосвязь между повышенной плотностью ПСА и риском реклассификации [8]. В исследовании говорилось, что значение плотности ПСА $\geq 0,20$ нг/мл/см³ имеет сильную связь с вероятностью локального прогрессирования опухолевого процесса. В исследовании когорты JHU J. Tosoian и соавт. (1298 пациентов) повышение плотности ПСА являлось сильным независимым фактором прогноза реклассификации перед планируемой контрольной биопсией [15]. Мужчины с плотностью ПСА в пределах 0,1–0,15 нг/мл/см³ с большей вероятностью подвергались реклассификации (отношение рисков (ОР) 1,67; 95 % ДИ 1,23–2,26) и переходили на активное лечение (ОР 1,75; 95 % ДИ 1,20–2,56), чем пациенты с плотностью ПСА до 0,1 нг/мл/см³. Порог значения плотности ПСА, который прогнозирует реклассификацию, может значительно варьироваться у разных исследователей, что, вероятно, связано с малыми объемами выборок и различными критериями включения в АН. Таким образом, I. San Francisco и соавт. (Beth Israel Deaconess Medical Center, Бостон) установлено пограничное значение в 0,08 нг/мл/см³ на основании анализа данных 135 муж-

чин с выполненной рестадирующей 20-точечной сатурационной биопсией [16]. Схожие результаты описаны А. Kotb и соавт. (McGill University Health Center, Квебек) [17]. В их исследовании, включившем 101 мужчину с выполненной контрольной биопсией, была продемонстрирована взаимосвязь, при которой превышение порога плотности ПСА в 0,15 нг/мл/см³ увеличивало вероятность реклассификации по ГД с 10 до 31 % ($p < 0,001$). Результаты, полученные в ходе вышеописанных исследований, имели место и в нашей работе. Так, по результатам мультивариантного анализа плотность ПСА с пороговым значением выше 0,15 нг/мл/см³ ($p < 0,001$) является сильным независимым фактором риска реклассификации при клРПЖ.

Другим сильным фактором риска реклассификации в нашем исследовании оказалась доля пораженных столбиков в биопсии. Данный тезис также нашел отражение в большом количестве зарубежных статей, посвященных риску реклассификации при АН. М. Vul и соавт. при анализе когорты из 2494 пациентов выделили 2 наиболее сильных предиктора гистологического прогрессирования: кроме плотности ПСА, таким фактором являлось наличие более 2 пораженных столбиков в биопсии [18]. Те же выводы получены в исследовании J. Tosoian и соавт.: фактор, ассоциированный с повышенным риском реклассификации и последующим активным лечением, — увеличение числа пораженных столбиков в биопсии (ОР 1,35 для каждого дополнительного пораженного столбика; 95 % ДИ 1,19–1,53) [15]. При исследовании самой крупной когорты пациентов на АН, доступной к анализу на сегодняшний день, L. Klotz и соавт. установили, что количество пораженных столбиков в биопсии напрямую коррелирует с риском реклассификации [19]. В метаанализе F. Petrelli и соавт., описывающем в общей сложности более 24 тыс. пациентов, сильнейшим предиктором реклассификации наравне с плотностью ПСА было и количество пораженных столбиков в биопсии [20]. Авторами отмечена граница в 2 и более положительных столбика, что описано в 5 исследованиях, включенных в метаанализ и охватывающих 3442 пациента. По их данным, наличие 2 пораженных столбиков само по себе увеличивало риск гистологического прогрессирования на 50 %, что до этого никогда не встречалось в литературе. Тем не менее по результатам нашего исследования именно доля пораженных столбиков в биопсии $> 16,7$ % ($p = 0,006$) являлась более сильным фактором прогноза реклассификации. Число пораженных столбиков, выраженное в абсолютном количестве (> 2 ; $p = 0,017$), по результатам мультивариантного анализа также было статистически значимо, но имело меньшую силу. Соответственно, первая модель эффективнее в прогнозировании реклассификации.

Заключение

Предварительные результаты АН в нашей когорте имеют обнадеживающий характер и показывают достаточную безопасность метода в отсрочивании лечения пациентов с клРПЖ. Тем не менее для подтверждения безопасности данного подхода в отдаленной перспек-

тиве необходимо продолжить дальнейшее наблюдение. Среди факторов прогноза реклассификации особое значение имеют плотность ПСА и доля пораженных столбиков в первичной биопсии. Легкость и дешевизна определения данных факторов дополняют их ценность при использовании для отбора кандидатов на АН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hamdy F., Donovan J., Lane J. et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2208275
2. Bastian P., Mangold L., Epstein J. et al. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors: a contemporary analysis. *Cancer* 2004;101(9):2001–5. DOI: 10.1002/cncr.20586
3. Iremashvili V., Soloway M., Rosenberg D. et al. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. *J Urol* 2012;187:1594–9. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.082
4. Shappley W., Kenfield S., Kasperzyk J. et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:4980–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2613
5. Valeri A., Papin G., Moineau M. et al. Is screen-detected prostate cancer in high risk families eligible for active surveillance? *Eur Urol Suppl* 2010;9:196.
6. Sundi D., Kryvenko O., Epstein J. et al. Reclassification rates are higher among African American men than white men on active surveillance. *J Urol Suppl* 2014;191:598–9. DOI: 10.1016/j.urology.2014.08.014
7. Klotz L., Zhang L., Lam A. et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126–31. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2180
8. Van den Bergh R., Vasarainen H., van der Poel H. et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre “Prostate Cancer Research International: Active Surveillance” study. *BJU Int* 2010;105:956–62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08887.x
9. Smith A., Coward M., Doak H. et al. Outcomes and implications of follow-up biopsies of men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *J Urol Suppl* 2009;181:608.
10. Umbehre M., Platz E., Peskoe et al. Serum prostate-specific antigen (PSA) concentration is positively associated with rate of disease reclassification on subsequent active surveillance prostate biopsy in men with low PSA density. *BJU Int* 2014;113:561–7. DOI: 10.1111/bju.12131
11. Ross A., Loeb S., Landis P. et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7311
12. Barayan G., Brimo F., Bgin L. et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int* 2014;114:99–104. DOI: 10.1111/bju.12754
13. Davis J., Ward J., Pettaway C. et al. Disease reclassification risk with stringent criteria and frequent monitoring in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int* 2015;118(1):68–76. DOI: 10.1111/bju.13193
14. Iremashvili V., Burdick-Will J., Soloway M. et al. Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: a nomogram predicting the risk of biopsy progression. *BJU Int* 2013;112:39–44. DOI: 10.1111/bju.12112
15. Tosoian J., Mamawala M., Epstein J. et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3379–85. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764
16. San Francisco I., Werner L., Regan M. et al. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011;185:471–6. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.115
17. Kotb A., Tanguay S., Luz M. et al. Relationship between initial PSA density with future PSA kinetics and repeat biopsies in men with prostate cancer on active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;14:53–7. DOI: 10.1038/pcan.2010.36
18. Bul M., Zhu X., Valdagni R. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597–603. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.005
19. Klotz L., Vesprini D., Sethukavalan P. et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1192
20. Petrelli F., Vavassori I., Cabiddu M. et al. Predictive factors for reclassification and relapse in prostate cancer eligible for active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2016;16:127–38. DOI: 10.1016/j.urology.2016.01.034

Вклад авторов

А.М. Пожарицкий: разработка концепции исследования, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Ю.А. Поддубный, М.Л. Пармон: участие в подготовке выборки;
Л.Н. Суслов: научное редактирование;
А.Н. Рябчевский: анализ полученных данных;
С.Л. Поляков, С.А. Красный: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
А.И. Ролевич: разработка концепции исследования, научное руководство, научное редактирование.

Authors' contributions

A.M. Pozharytski: developing the research concept, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
Yu.A. Poddubny, M.L. Parmon: participation in cohort preparation;
L.N. Suslov: scientific editing;
A.N. Ryabchevski: analysis of the obtained data;
S.L. Polyakov, S.A. Krasny: critical revision of the manuscript for important intellectual content;
A.I. Rolevich: developing the research concept, scientific guidance, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Пожарицкий / A.M. Pozharytski: <https://orcid.org/0009-0006-6620-2088>

Л.Н. Суслов / L.N. Suslov: <https://orcid.org/0009-0006-3712-8405>

С.Л. Поляков / S.L. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-1591-6313>

С.А. Красный / S.A. Krasny: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

А.И. Ролевич / A.I. Rolevich: <https://orcid.org/0000-0002-9811-6591>

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 ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

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. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

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

Статья поступила: 27.10.2025. **Принята к публикации:** 18.02.2026. **Опубликована онлайн:** 29.09.2026.

Article submitted: 27.10.2025. **Accepted for publication:** 18.02.2026. **Published online:** 29.09.2026.

Иммунологические маркеры как предикторы местно-распространенного характера и биохимического рецидива у пациентов с раком предстательной железы промежуточного риска после радикальной простатэктомии

С.Б. Петров, А.В. Арнаутков, К.А. Арнаутова, С.А. Рева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Александр Валерьевич Арнаутков av-arnautov@yandex.ru

Введение. Системное воспаление рассматривается как значимый фактор в патогенезе и прогрессировании рака предстательной железы. Несмотря на ведущую роль стандартных клинико-лабораторных показателей в оценке агрессивности заболевания, данные литературы демонстрируют потенциальную прогностическую ценность иммунологических маркеров, однако их значимость в группе промежуточного риска остается недостаточно изученной.

Цель исследования – оценить ассоциацию нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарного (ТЛС), лимфоцитарно-моноцитарного (ЛМС) соотношений и индекса системного иммунного воспаления (ИСИВ) с онкологическими результатами у пациентов с раком предстательной железы промежуточного риска после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 167 пациентов с морфологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы промежуточного риска, перенесших лапароскопическую радикальную простатэктомию в 2019–2023 гг. Проведена оценка связи предоперационных иммунологических маркеров с патоморфологическими характеристиками, стадией заболевания после операции, частотой биохимического рецидива (БХР) и безрецидивной выживаемостью. Для выявления ассоциаций и оценки предиктивной значимости маркеров применяли тесты Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, ROC-анализ, анализ Каплана–Майера и регрессию Кокса.

Результаты. При медиане наблюдения 32,7 мес частота БХР составила 10,8 %. Ни НЛС, ни ЛМС не продемонстрировали статистически значимой связи с агрессивными патоморфологическими признаками или БХР. Однако у пациентов с местно-распространенным процессом отмечались более низкие значения ИСИВ ($p = 0,0437$). Больные с БХР также имели меньшую медиану ИСИВ ($p = 0,0108$) и ТЛС ($p = 0,0346$). С помощью ROC-анализа определены пороговые уровни: ТЛС $<98,2$ и ИСИВ $<360,6$. Пациенты с ИСИВ $<360,6$ имели более высокий риск БХР, подтвержденный в ходе мультивариабельного анализа (отношение рисков 5,7; $p = 0,0342$). При этом ТЛС прогностическую ценность в отношении БХР не продемонстрировало.

Заключение. НЛС и ЛМС не обладают прогностической ценностью в отношении агрессивных форм заболевания и БХР у больных раком предстательной железы промежуточного риска. ИСИВ и ТЛС демонстрируют ассоциацию с местно-распространенным процессом и вероятностью БХР, причем ИСИВ остается независимым предиктором. Тем не менее вариабельность пороговых значений, по данным литературы, и наличие кофакторов ограничивают их клиническое применение, что подчеркивает необходимость дальнейших проспективных исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, группа промежуточного риска, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, иммунологический маркер, индекс системного иммунного воспаления

Для цитирования: Петров С.Б., Арнаутков А.В., Арнаутова К.А., Рева С.А. Иммунологические маркеры как предикторы местно-распространенного характера и биохимического рецидива у пациентов с раком предстательной железы промежуточного риска после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2026;22(2):26–36.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-26-36>

Immunological markers as predictors of locally advanced disease and biochemical recurrence in patients with intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy

S.B. Petrov, A.V. Arnautov, K.A. Arnautova, S.A. Reva

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Aleksandr Valeryevich Arnautov av-arnautov@yandex.ru

Background. Systemic inflammation is considered as a significant factor in the pathogenesis and progression of prostate cancer. Despite the leading role of standard clinical and laboratory parameters in assessing the aggressiveness of the disease, literature data demonstrate potential prognostic value of immunological markers, however, their significance in intermediate risk group remains insufficiently studied.

Aim. To evaluate the association of neutrophil-to-lymphocyte (NLR), platelet-to-lymphocyte (PLR), lymphocyte-to-monocyte (LMR) ratios and the systemic immune inflammation index (SII) with oncological outcomes in patients with intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment results of 167 patients with morphologically confirmed intermediate risk prostate cancer who underwent laparoscopic radical prostatectomy in 2019–2023 was performed. The association of preoperative immunological markers with pathomorphological characteristics, stage of the disease after surgery, frequency of biochemical recurrence (BCR) and recurrence-free survival was evaluated. Mann–Whitney tests, Pearson's χ^2 , ROC analysis, Kaplan–Mayer analysis, and Cox regression were used to identify associations and assess the predictive significance of markers.

Results. With a median follow-up of 32.7 months, the incidence of BCR was 10.8 % of cases. Neither NLR nor LMR demonstrated a statistically significant association with aggressive pathomorphological features or BCR. However, patients with a locally advanced process had lower SII values ($p = 0.0437$). Patients with BCR also had lower median SII ($p = 0.0108$) and PLR ($p = 0.0346$). Using ROC analysis, threshold levels were determined: PLR <98.2 and SII <360.6. Patients with SII <360.6 had a higher risk of BCR, confirmed by multivariable analysis (hazard ratio 5.7; $p = 0.0342$). At the same time, the PLR did not demonstrate a prognostic value in relation to BCR.

Conclusion. NLR and LMR have no prognostic value in relation to aggressive forms of the disease and BCR in patients with intermediate-risk prostate cancer. SII and PLR demonstrate an association with a locally advanced disease and the likelihood of BCR, with SII remaining an independent predictor. Nevertheless, the variability of threshold values according to literature data and the presence of cofactors limit their clinical use, which underlines the need for further prospective studies.

Keywords: prostate cancer, intermediate risk group, neutrophil-lymphocyte ratio, immunological marker, systemic immune inflammation index

For citation: Petrov S.B., Arnautov A.V., Arnautova K.A., Reva S.A. Immunological markers as predictors of locally advanced disease and biochemical recurrence in patients with intermediate-risk prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(2):26–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-26-36>

Введение

Роль системного воспаления в канцерогенезе изучалась длительное время. Несмотря на то что традиционные показатели, такие как уровень простатического специфического антигена (ПСА), дифференцировка опухоли по шкале Глисона и клиническая стадия Т (сТ), остаются ключевыми элементами стратификации риска у пациентов с раком предстательной железы, результаты ряда исследований подчеркивают значимость системного воспаления и соотношений клеток иммунитета в прогнозировании течения заболевания после радикальной простатэктомии [1, 2]. Маркеры системного воспаления, такие как нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС), лимфоцитарно-моноцитарное соотношение (ЛМС) и индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ), ассоциированы с не-

благоприятным течением многих злокачественных новообразований, включая рак предстательной железы, и могут играть роль предикторов агрессивности опухоли, местно-распространенного характера заболевания и биохимического рецидива (БХР) [3–5]. Тем не менее в настоящий момент данные литературы о роли иммунологических маркеров как предикторов агрессивных форм рака предстательной железы разнятся [6].

Цель исследования — оценка прогностической значимости маркеров системного воспаления исключительно в группе промежуточного риска, которая ранее не проводилась.

Материалы и методы

На базе отделения онкоурологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского универ-

Введение

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) составляет около 75 % всех опухолей данной локализации и является показанием к трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП). К группам высокого и промежуточного риска рецидивирования и развития мышечной инвазии относятся больные НМИРМП с категорией T1, уротелиальной карциномой (УК) high grade (HG), карциномой *in situ* (CIS), опухолями TaLG, которые часто рецидивируют, имеют диаметр ≥ 3 см и/или мультифокальный рост. Оптимальным методом снижения частоты местного рецидива и опухолевой прогрессии после хирургического лечения считается внутривезикулярная терапия противоопухолевой вакциной БЦЖ (*Bacillus Calmette–Guérin*, бацилла Кальметта–Герена), которая включает индукционный и, при отсутствии признаков неэффективности индукции, поддерживающий курс лечения [1].

Дозы и схемы БЦЖ-терапии подобраны эмпирически. Наибольшая доказательная база, подтверждающая эффективность данного метода, накоплена для дозы вакцины БЦЖ, составляющей 100 мг для однократного введения, и режима Southwest Oncology Group (SWOG), включающего 6 еженедельных инстилляций с последующей поддержкой эффекта 3 еженедельными инстилляциями каждые 3–6 мес в течение 3 лет [2]. Однако существуют данные, свидетельствующие о возможности применения сниженных доз вакцины БЦЖ [3] и использования ежемесячных поддерживающих введений препарата в течение 1 года без ущерба онкологическим результатам [4] при лучшей переносимости лечения [5].

Нами было инициировано первое в России крупное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) II фазы для изучения потенциальной возможности редукции дозы и сокращения продолжительности поддерживающей БЦЖ-терапии у больных НМИРМП групп промежуточного и высокого риска. Представленное 4-рукавное РКИ направлено на сравнение дозы вакцины БЦЖ для однократного введения 50 и 100 мг в 1-летнем ежемесячном и 3-летнем классическом режимах. Данный подход может привести к повышению безопасности терапии и снижению финансовой нагрузки на лечебные учреждения. Первый промежуточный анализ РКИ подтвердил сопоставимую безопасность терапии в группах исследования [6]. Данная публикация отражает результаты второго промежуточного анализа эффективности изучаемых режимов.

Материалы и методы

Критериями включения в РКИ являлись возраст ≥ 18 лет, выполнение полной ТУРМП с опухолью, гистологически верифицированная УК Tis–Ta/1, группа промежуточного или плохого прогноза по класси-

фикации EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по исследованию и лечению рака) [7], отсутствие регионарных и отдаленных метастазов по данным рутинного обследования, подписанное информированное согласие пациента. К основным критериям исключения относились противопоказания к вакцине БЦЖ, указанные в инструкции, симптомы и лабораторные признаки мочевой инфекции на момент рандомизации, а также сопутствующие заболевания, препятствующие проведению лечения.

Больных рандомизировали в 4 лечебных группы в соотношении 1:1:1:1 на внутривезикулярную терапию вакциной БЦЖ: группа 1 (экспериментальная) – 50 мг, еженедельно, в течение 6 нед, далее ежемесячно в течение 1 года; группа 2 (экспериментальная) – 50 мг, еженедельно, в течение 6 нед, далее 3-недельные циклы на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36-м месяцах; группа 3 (экспериментальная) – 100 мг, еженедельно, в течение 6 нед, далее ежемесячно в течение 1 года; группа 4 (контрольная) – 100 мг, еженедельно, в течение 6 нед, далее 3-недельные циклы на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36-м месяцах.

Проспективное интервенционное 4-рукавное открытое РКИ II фазы было спланировано в дизайне non-inferiority (неменьшей эффективности) для подтверждения гипотезы о том, что БЦЖ-терапия в изучаемых режимах не уступает классическому режиму SWOG.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота местных рецидивов НМИРМП в течение 1 года после ТУРМП. К оцененным во втором промежуточном анализе вторичным конечным точкам, отраженным в данной публикации, относились: частота и медиана времени до любого рецидива, частота местных рецидивов HG, частота опухолевой прогрессии и метастазов, 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), выживаемость без рецидива HG (БРВ_{HG}), выживаемость без опухолевой прогрессии (ВБОП), выживаемость без метастазов (ВБМ) и общая выживаемость (ОВ).

Для получения доказательств меньшей эффективности исследуемых режимов по сравнению со стандартным режимом SWOG со статистической мощностью (1-бета) 90 %, при истинном преимуществе стандартного лечения в отношении 1-летней частоты местных рецидивов в 10 %, требуется включение >315 пациентов, чтобы верхняя граница (ВГ) одностороннего 99 % доверительного интервала (ДИ) (уровень значимости альфа 1 %) исключила разницу в пользу стандартной группы, составляющую более 35 %. Выбор высокого значения дельта обоснован потенциально нелетальными последствиями увеличения частоты местных рецидивов НМИРМП.

На этапе скрининга всем больным, соответствующим критериям включения, централизованно выполнялись цистоскопия, общий, биохимический анализы

крови, коагулограмма, общий анализ и, при наличии отклонений, бактериологическое исследование мочи, 4-фазная компьютерная томография (КТ) груди, живота и таза с контрастным усилением, оценка группы риска EORTC, внутрикожная проба для выявления туберкулезной инфекции и консультация фтизиатра. БЦЖ-терапия проводилась препаратом Имурон-вак (микобактерии вакцинного штамма *Mycobacterium bovis*, субштамм BCG-1, Russia) в режиме, соответствующем группе рандомизации. Старт лечения допускался не менее, чем через 2 нед после ТУРМП.

Всем пациентам в процессе лечения выполнялось контрольное обследование: цистоскопия (при CIS — с рандомной биопсией мочевого пузыря и уретры у мужчин) и микроскопическое исследование осадка мочи 1 раз в 3 мес в течение 2 лет, далее — каждые 6 мес, далее — ежегодно; КТ груди, живота и таза с контрастным усилением 1 раз в 6 мес в течение года, далее — ежегодно.

Полный ответ на лечение у пациентов с CIS регистрировали при гистологически подтвержденном отсутствии УК в образцах рандомной биопсии мочевого пузыря. Рецидивом считали появление гистологически верифицированной УК после полной ТУРМП у пациентов с папиллярными опухолями или после полного эффекта у больных с CIS; опухолевой прогрессией — наличие гистологических признаков опухолевого поражения детрузора; регионарными метастазами — увеличенные до ≥ 8 мм регионарные лимфатические узлы; отдаленными метастазами — опухолевые очаги, визуализируемые при КТ и/или магнитно-резонансной томографии в нерегионарных лимфатических узлах ≥ 10 мм или других органах и тканях.

Все деперсонализированные медицинские данные пациентов были закодированы, внесены в электронные таблицы и проанализированы с использованием платформы IBM SPSS Statistics v.19. Достоверность различий между количественными показателями для нормально распределенных величин оценивали по t-критерию Стьюдента или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Оценку различий между группами исследования и контроля в отношении первичной точки производили по отношению рисков (ОР), для точности оценки ОР использовали 99 % ДИ. Критерием наименьшей эффективности экспериментального режима по сравнению с контролем считали ВГ 99 % ДИ $< 1,35$. Для ликвидации риска искусственного сближения результатов в группах при анализе в популяции «по намерению лечить» проводили сравнение в популяции «по протоколу». Продолжительность жизни

до неблагоприятного события рассчитывали от даты ТУРМП до неблагоприятного события или даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Результаты

Проведен второй промежуточный анализ результатов при медиане наблюдения за всеми пациентами 16,7 (2,5–33,6) мес.

Характеристика пациентов

В анализ включены медицинские данные 401 пациента с НМИРМП, получивших не менее одной внутрипузырной инстилляцией вакцины БЦЖ и прошедших не менее одного контрольного обследования в соответствии с протоколом РКИ в учреждениях ДЗМ с 12.02.2023 по 12.01.2026. Из анализа исключены данные 10 пациентов, отзывавших согласие после рандомизации. Медиана возраста всех больных составила 66,4 (31–95) года. В популяции исследования преобладали мужчины (72,8 %) с первичной локализацией опухоли в мочевом пузыре (97,8 %). В большинстве случаев (62,1 %) НМИРМП являлся рецидивным, в том числе выявленным в течение года после предыдущей ТУРМП (41,8 %). Мультифокальные опухоли имели место в 33,9 %, новообразования ≥ 3 см в диаметре — в 20,0 % наблюдений (табл. 1).

Лечение УК ранее получали 249 (62,1 %) пациентов. Нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря выполнена 8 (2,0 %), резекция мочеточника — 1 (0,2 %), резекция мочевого пузыря — 1 (0,2 %), ТУРМП — 249 (62,1 %) больным. Медиана количества предшествующих ТУРМП составила 3 (0–10). Однократная инстилляцией противоопухолевого антибиотика после предшествующей ТУРМП производилась в 145 (36,2 %), внутрипузырная химиотерапия (ХТ) — в 45 (11,2 %), внутрипузырная индукционная БЦЖ-терапия — в 45 (11,2 %) случаях. Поддерживающую БЦЖ-терапию ранее не получал ни один пациент. БЦЖ-терапия была завершена не менее, чем за 12 мес до включения в РКИ во всех наблюдениях.

Лечение

Всем больным выполнена ТУРМП (с однократной внутрипузырной инстилляцией противоопухолевого антибиотика — 159 (39,7 %)). В 253 (63,1 %) случаях произведена реТУРМП. У всех пациентов верифицирована УК. Категория Tis выявлена в 4,0 %, Ta — в 35,7 %, T1 — в 60,3 % случаев. УК имела высокую степень злокачественности (HG) в 60,1 % образцов. В группу промежуточного риска EORTC классифицированы 93 (23,2 %), высокого риска — 308 (76,8 %) пациентов (см. табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Группа 1 (n = 100) Group 1 (n = 100)	Группа 2 (n = 92) Group 2 (n = 92)	Группа 3 (n = 109) Group 3 (n = 109)	Группа 4 (n = 100) Group 4 (n = 100)	Все пациенты (n = 401) All patients (n = 401)
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	68,2 (37–86)	69,1 (33–87)	65,3 (36–86)	63,3 (31–80)	66,4 (31–95)
Мужской пол, n (%) Male sex, n (%)	71 (71,0)	69 (75,0)	73 (67,0)	79 (79,0)	292 (72,8)
Первичная локализация уротелиального рака, n (%): Primary site of urothelial carcinoma, n (%):					
мочевой пузырь bladder	97 (97,0)	91 (98,9)	106 (97,2)	98 (98,0)	392 (97,8)
верхние мочевые пути upper urinary tract	3 (3,0)	1 (1,1)	3 (2,8)	2 (2,0)	9 (2,2)
Опухоль мочевого пузыря, n (%): Bladder cancer, n (%):					
первичная primary	40 (40,0)	43 (46,7)	37 (33,9)	32 (32,0)	152 (37,9)
рецидивная recurrent	60 (60,0)	49 (53,3)	72 (66,1)	68 (68,0)	249 (62,1)
Рецидив в течение последних 12 мес, n (%): Recurrence in the last 12 months, n (%):	43 (43,0)	37 (40,2)	43 (39,5)	45 (45,0)	168 (41,8)
1	36 (36,0)	31 (33,7)	34 (31,2)	34 (34,0)	135 (33,7)
2	5 (5,0)	5 (5,4)	5 (4,6)	8 (8,0)	23 (5,7)
3	2 (2,0)	1 (1,1)	4 (3,7)	2 (2,0)	9 (2,2)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,2)
Мультифокальные опухоли, n (%) Multifocal tumors, n (%)	28 (28,0)	34 (36,9)	36 (33,0)	38 (38,0)	136 (33,9)
Диаметр наибольшей опухоли ≥3 см, n (%) Largest tumor diameter ≥3 cm, n (%)	20 (20,0)	17 (18,5)	27 (24,7)	16 (16,0)	80 (20,0)
Категория T, n (%) T category, n (%)					
Tis	5 (5,0)	5 (5,4)	2 (1,8)	4 (4,0)	16 (4,0)
Ta	34 (34,0)	30 (32,6)	43 (39,4)	36 (36,0)	143 (35,7)
T1	61 (61,0)	57 (62,0)	64 (58,8)	60 (60,0)	242 (60,3)
CIS с или без папиллярной опухоли, n (%) CIS with or without papillary tumor, n (%)	13 (13,0)	12 (13,0)	11 (10,1)	12 (12,0)	48 (12,0)
Grade, n (%):					
низкая low	37 (37,0)	38 (41,3)	49 (45,0)	36 (36,0)	160 (39,9)
высокая high	63 (63,0)	54 (58,7)	60 (55,0)	64 (64,0)	241 (60,1)
Группа риска EORTC, n (%): EORTC risk group, n (%):					
промежуточный intermediate	19 (19,0)	20 (21,7)	29 (26,6)	25 (25,0)	93 (23,2)
высокий high	81 (81,0)	72 (79,3)	80 (73,4)	75 (75,0)	308 (76,8)

Примечание. EORTC – Европейская организация по исследованию и лечению рака.
Note. EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Всем больным проводилась БЦЖ-терапия в режиме, соответствовавшем группе рандомизации. После отзыва согласия 1 пациентом из группы 1, 1 пациентом из группы 4 и 8 пациентами из группы 3 в группу 1 вошли 100 (24,9 %), в группу 2 — 92 (23,0 %), в группу 3 — 109 (27,2 %), в группу 4 — 100 (24,9 %) пациентов. Лечебные группы были сбалансированы по демографическим признакам, характеристикам опухолевого процесса, группам риска EORTC и медианам наблюдения (см. табл. 1; $p > 0,05$ для всех при попарном сравнении).

Индукционную БЦЖ-терапию в полном объеме получили 96,8 %, поддерживающая терапия проводилась 86,0 % пациентов. Полный запланированный курс лечения завершили пациенты групп 1 (24,0 %) и 3 (43,1 %). В 46,1 % наблюдений поддерживающая терапия продолжается (табл. 2).

Эффективность БЦЖ-терапии во всей популяции исследования

В данной статье приведены краткосрочные онкологические результаты, полученные во всей популяции клинического исследования с попарным сравнением показателей эффективности в лечебных группах; когортах больных, получавших БЦЖ в разовой дозе 50 мг (группы 1, 2) или 100 мг (группы 3, 4); когортах пациентов, которым поддерживающие инстилляции проводились ежемесячно до 1 года (группы 1, 3) или еженедельно в течение 3 нед каждые 3–6 мес до 3 лет (группы 2, 4). Проводился подгрупповой анализ результатов в зависимости от группы риска (промежуточный или высокий).

В 385 (96,0 %) наблюдениях ТУРМП с внутривузырной БЦЖ-терапией позволила достичь полного

Таблица 2. Внутривузырная БЦЖ-терапия

Table 2. Intravesical BCG therapy

Внутривузырная БЦЖ-терапия Intravesical BCG therapy	Группа 1 ($n = 100$) Group 1 ($n = 100$)	Группа 2 ($n = 92$) Group 2 ($n = 92$)	Группа 3 ($n = 109$) Group 3 ($n = 109$)	Группа 4 ($n = 100$) Group 4 ($n = 100$)	Все пациенты ($n = 401$) All patients ($n = 401$)
Полный объем индукционной терапии завершен, n (%) Full induction course completed, n (%)	94 (94,0)	89 (96,7)	108 (99,1)	97 (97,0)	388 (96,8)
Поддерживающая терапия проводилась, n (%) Maintenance therapy administered, n (%)	84 (84,0)	77 (83,6)	104 (95,4)	80 (80,0)	345 (86,0)
Полный объем поддерживающей терапии завершен, n (%) Full maintenance course completed, n (%)	24 (24,0)	0 (0)	47 (43,1)	0 (0)	71 (17,7)
Статус БЦЖ-терапии, n (%): BCG therapy status, n (%):					
продолжается ongoing	39 (39,0)	52 (56,5)	35 (32,2)	59 (59,0)	185 (46,1)
завершена: completed:	61 (61,0)	40 (43,5)	74 (67,8)	41 (41,0)	216 (53,9)
по плану as planned	24 (24,0)	0 (0)	42 (38,5)	0 (0)	66 (16,5)
из-за прогрессирования due to progression	15 (15,0)	14 (15,2)	14 (12,8)	18 (18,0)	61 (15,2)
из-за токсичности due to toxicity	15 (15,0)	14 (15,2)	16 (14,7)	15 (15,0)	60 (15,0)
из-за другого заболевания due to another disease	3 (3,0)	6 (6,6)	0 (0)	3 (3,0)	12 (3,0)
из-за смерти due to death	2 (2,0)	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)	4 (1,0)
из-за отказа пациента due to patient's refusal	2 (2,0)	4 (4,3)	2 (1,8)	5 (5,0)	13 (3,2)
Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	15,5 (3,0–30,1)	15,4 (2,8–29,8)	18,3 (3,1–33,5)	17,3 (2,5–28,7)	16,7 (2,5–33,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3: БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена.

Note. Here and in table 3: BCG — *Bacillus Calmette–Guérin*.

эффекта, в 11 (2,7 %) случаях у пациентов с CIS зарегистрирован неполный эффект, у 5 (1,3 %) больных с CIS мочевого пузыря оценка эффекта была расценена как неадекватная. Значимых различий частоты полного эффекта между лечебными группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех попарных сравнений). Также не отмечено достоверных различий при сравнении когорт пациентов, получавших БЦЖ в разовой дозе 50 мг или 100 мг и поддерживающую терапию в 1-месячном или 3-месячном режимах, в том числе, при стратификации по группам риска ($p > 0,05$ для всех).

Среди 385 больных с полным эффектом местный рецидив УК в течение 12 мес после ТУРМП развился в 12,5 % случаев. Зрелость данных по длительности наблюдения для первичной конечной точки — 69,5 % (279 из 401 наблюдения), зрелость данных по запланированному количеству исходов (80 рецидивов в течение 1 года после ТУРМП) — 58,8 %. При анализе данных «по протоколу» ВГ 99 % ДИ для ОР между группами 1 vs. 4 и группами 2 vs. 4 составила $< 1,35$. ОР между группами 3 vs. 4 равнялось 0,813 (99 % ДИ 0,349–1,893) в пользу исследуемого режима; ВГ 99 % ДИ $> 1,35$ (рис. 1). Не выявлено значимых различий между когортами, получавшими БЦЖ в разовой дозе 50 мг или 100 мг и поддерживающую терапию в 1-месячном или 3-месячном режимах, в том числе, при стратификации по группам риска ($p > 0,05$ для всех).

При медиане наблюдения 16,7 (2,5–33,6) мес любой рецидив УК после ТУРМП развился у 16,6 % из 385 пациентов, достигших полного эффекта. Медиана времени до рецидива составила 5,7 (2,9–12,0) мес. Местный немышечно-инвазивный рецидив реализо-

вался у 13,8 %, мышечно-инвазивный местный рецидив — у 2,1 %, метастазы — у 2,1 % больных. Рецидивный НМИРМП HG зарегистрирован в 5,5 % наблюдений. Метастазы локализовались в лимфатических узлах (1,0 %), паренхиматозных органах (1,6 %) и костях скелета (0,5 %). Висцеральные метастазы развились в печени (1,0 %) и легких (0,8 %). У 1 (0,3 %) больного появилась диссеминация по брюшине. В 6 (1,6 %) наблюдениях развились метастазы > 1 локализации. Метастазы сочетались с местным рецидивом у 5 (1,3 %) пациентов, в 3 (0,8 %) случаях диссеминация опухолевого процесса реализовалась при сохранении полного ответа в мочевом пузыре. Между лечебными группами не выявлено значимых различий частоты и времени до рецидивов, местных рецидивов, немышечно-инвазивных местных рецидивов, немышечно-инвазивных местных рецидивов HG, мышечно-инвазивных местных рецидивов и метастазов УК ($p > 0,05$ для всех попарных сравнений). Также не отмечено достоверных различий вышеперечисленных показателей при сравнении когорт пациентов, получавших БЦЖ в разовой дозе 50 мг или 100 мг и поддерживающую терапию в 1-месячном или 3-месячном режимах, в том числе при стратификации по группам риска ($p > 0,05$ для всех) (табл. 3).

Из 401 пациента 391 (97,5 %) больной жив (376 (93,8 %) — без признаков болезни, 9 (2,2 %) — с опухолью в мочевом пузыре, 6 (1,5 %) — с метастазами), 10 (2,5 %) больных умерли (2 (0,5 %) — от прогрессирования УК, 1 (0,3 %) — от другой причины с опухолью, 7 (1,7 %) — от другой причины без опухоли).

Сравниваемые группы / Compared groups	ОР для 1-летней частоты местных рецидивов / HR for 1-year local recurrence rate	99 % доверительный интервал / 99 % confidence interval	
		НГ / LL	ВГ / UL
Группы 1 vs. 4 / Group 1 vs. 4	1,029	0,916	1,156
Группы 2 vs. 4 / Group 2 vs. 4	1,114	0,850	1,125
Группы 3 vs. 4 / Group 3 vs. 4	0,813	0,349	1,893

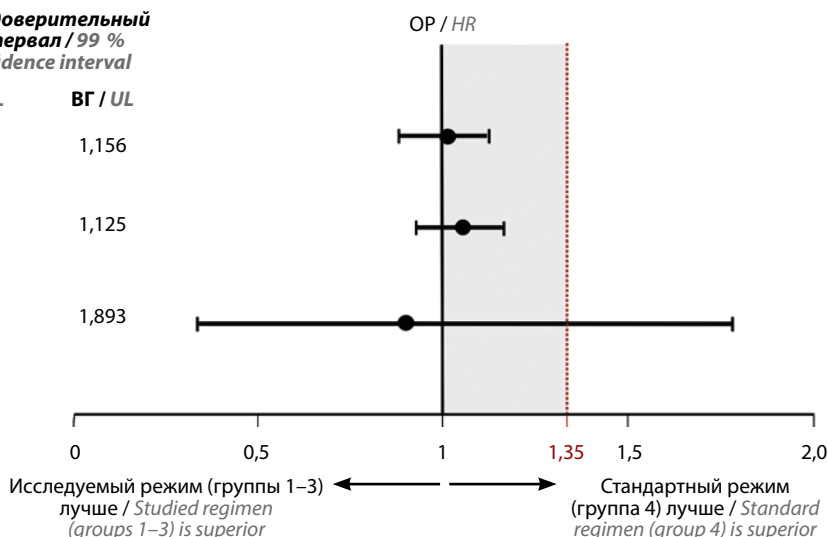


Рис. 1. Отношение рисков (ОР) для 1-летней частоты местных рецидивов между группами исследуемых режимов (группы 1–3) и режимом SWOG (группа 4). НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница
Fig. 1. Hazard ratio (HR) for 1-year local recurrence rate between the studied regimen groups (groups 1–3) and SWOG regimen (group 4). LL — lower limit; UL — upper limit

Таблица 3. Рецидивы немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП) с внутривузырной БЦЖ-терапией во всей популяции

Table 3. Recurrences of non-muscle-invasive bladder cancer after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) with intravesical BCG therapy in the total population

Рецидивы после полного эффекта ТУРМП и БЦЖ-терапии Recurrences after complete effect of TURBT and BCG therapy	Группа 1 (n = 96) Group 1 (n = 96)	Группа 2 (n = 89) Group 2 (n = 89)	Группа 3 (n = 104) Group 3 (n = 104)	Группа 4 (n = 96) Group 4 (n = 96)	Все пациенты (n = 385) All patients (n = 385)
Любой рецидив Any recurrence	15 (15,5)	17 (19,0)	13 (12,6)	19 (20,0)	64 (16,6)
Местный рецидив* Local recurrence*	14 (14,6)	16 (17,9)	13 (12,6)	18 (18,8)	61 (15,9)
Ta/T1LG	6 (6,3)	9 (10,1)	6 (5,8)	6 (6,3)	27 (7,0)
Ta/T1HG	4 (4,1)	5 (5,6)	5 (4,8)	7 (7,3)	21 (5,5)
CIS с/без папиллярной опухоли Ta/T1	2 (2,1)	0 (0)	1 (1,0)	2 (2,1)	5 (1,3)
CIS with/without Ta/T1 papillary tumor T>T1	2 (2,1)	2 (2,2)	1 (1,0)	3 (3,1)	8 (2,1)
Метастазы** Metastases**	3 (3,1)	1 (1,1)	1 (1,0)	3 (3,1)	8 (2,1)
Метастазы в регионарных лимфатических узлах	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (0,5)
Metastases in regional lymph nodes					
Метастазы в нерегионарных лимфатических узлах	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	2 (0,5)
Metastases in non-regional lymph nodes					
Висцеральные метастазы*** Visceral metastases***	3 (3,1)	0 (0)	1 (1,0)	2 (2,1)	6 (1,6)
Костные метастазы Bone metastases	2 (2,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)
Медиана времени до рецидива (min–max), мес Median time to recurrence (min–max), months	5,6 (2,9–11,8)	5,7 (3,2–10,3)	6,2 (3,8–9,9)	4,9 (3,7–11,1)	5,7 (2,9–11,8)
Рецидив в течение 12 мес после ТУРМП Recurrence in 12 months after TURBT	14 (14,6)	12 (13,5)	10 (9,6)	12 (12,5)	48 (12,5)
Местный рецидив Local recurrence	13 (13,5)	12 (13,5)	10 (9,6)	12 (12,5)	47 (12,2)
Местный рецидив Tis и/или Ta/T1HG Local recurrence Tis and/or Ta/T1HG	5 (5,2)	5 (5,6)	5 (4,8)	6 (6,3)	21 (5,5)
Местный рецидив T>T1 Local recurrence T>T1	2 (2,1)	2 (2,2)	1 (1,0)	3 (3,1)	8 (2,1)
Метастазы* Metastases*	3 (3,1)	0 (0)	1 (1,0)	2 (2,1)	6 (1,6)

*В 5 случаях местный рецидив сочетался с метастазами.

**В 6 случаях метастазы >1 локализации.

***Метастазы в печени – 4, легких – 3, брюшине – 1.

*In 5 cases local recurrence was accompanied by metastases.

**In 6 cases metastases in >1 site.

***Liver metastases – 4, lung – 3, peritoneum – 1.

Во всей популяции исследования 1-летняя БРВ составила 86,0 %, БРВ_{HG} – 92,0 %, ВБОП – 97,5 %, ВБМ – 97,7 %, ОВ – 98,3 %. Однолетняя БРВ в группах 1, 2, 3 и 4 составила 89,2; 83,5; 92,6 и 84,0 %; 1-летняя БРВ_{HG} – 90,2; 91,2; 96,7 и 92,0 %; 1-летняя ВБОП – 96,5; 95,9; 97,9 и 97,8 %; 1-летняя ВБМ – 95,5; 98,2;

98,9 и 96,4 %; 1-летняя ОВ – 95,1; 97,2; 100 и 98,8 % соответственно. Не отмечено достоверных различий при сравнении когорт пациентов, получавших БЦЖ в разовой дозе 50 мг или 100 мг и поддерживающую терапию в 1-месячном или 3-месячном режимах, в том числе при стратификации по группам риска ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Несмотря на многочисленные попытки разработать режимы высокоэффективной терапии после ТУРМП при НМИРМП у пациентов с промежуточным и высоким риском рецидива и опухолевой прогрессии, внутрипузырная БЦЖ-терапия в течение долгих лет остается стандартным подходом к лечению этой категории больных [1, 8]. Эффективность противоопухолевой вакцины БЦЖ доказана в многочисленных исследованиях. Метаанализ 25 РКИ ($n = 4767$), сравнивавших ТУРМП без и с индукционной БЦЖ-терапией с или без поддерживающего курса, показал, что применение БЦЖ в любом режиме снижает риск местного рецидива РМП на 39 % ($p < 0,0001$), при этом поддерживающая БЦЖ-терапия значимо увеличивает клинический выигрыш от лечения по сравнению с индукционной ($p = 0,004$) [9]. Метаанализ 24 РКИ со средним периодом наблюдения 2,5 года продемонстрировал уменьшение риска опухолевой прогрессии на 27 % у пациентов, получавших вакцину БЦЖ, по сравнению с наблюдением или ХТ ($p = 0,001$) [10]. В РКИ III фазы поддерживающая БЦЖ-терапия по сравнению с ХТ у больных НМИРМП групп промежуточного и высокого риска снижала риск опухолевой прогрессии и метастазов на 37 % ($p = 0,031$), смерти от РМП – на 53 % ($p = 0,026$), а также риск смерти от любой причины – на 24 % ($p = 0,023$) [11].

Оптимальные дозы, схемы и длительность БЦЖ-терапии остаются предметом обсуждения, однако стандартный режим лечения основан на использовании разовой дозы БЦЖ 100 мг в течение 3 лет. Интенсивная БЦЖ-терапия связана с высокой частотой нежелательных явлений (НЯ), требующих перерывов и преждевременной отмены лечения [4, 5]. Данные о влиянии снижения дозы и сокращения длительности терапии вакциной БЦЖ на онкологические результаты и профиль безопасности лечения неоднозначны [2, 3, 5, 9–16]. Нами выдвинута гипотеза о возможности улучшения переносимости БЦЖ-терапии без ущерба ее эффективности путем снижения интенсивности лечебного режима. Для подтверждения этой гипотезы нами проводится 4-рукавное РКИ II фазы в дизайне non-inferiority, сравнивающее 1- и 3-летнюю терапию БЦЖ в дозе 50 мг, 1-летнюю терапию БЦЖ в дозе 100 мг и классический режим SWOG (3-летняя терапия БЦЖ в дозе 100 мг) у пациентов с НМИРМП групп промежуточного и высокого риска [6]. Основанием для сокращения курса терапии до 1 года является метаанализ 19 РКИ ($n = 3957$), не выявивший различий частоты рецидивов НМИРМП при использовании 1- и 3-летней БЦЖ-терапии после ТУРМП [12]. Доза 50 мг выбрана в связи с наличием данных об увеличении частоты рецидивов у больных группы высокого риска, получивших сокращенный до года курс БЦЖ-терапии с разовой дозой вакцины БЦЖ 30 мг [3].

В популяции исследования, включившей 401 больного, преобладали мужчины (72,8 %) пожилого возраста с рецидивными (62,1 %) опухолями мочевого пузыря категории T1 (60,3 %) высокой степени злокачественности (61,1 %), относящиеся к группе высокого риска (76,8 %). Группы исследования были хорошо сбалансированы по основным характеристикам. Все пациенты после ТУРМП получали БЦЖ-терапию в соответствии с группой рандомизации. Частота завершенности индукционной БЦЖ-терапии составила 96,8 %, и 46,1 % больных на момент проведения анализа продолжают лечение. Первый промежуточный анализ продемонстрировал отсутствие различий профиля безопасности между лечебными группами [6].

Данные по первичной конечной точке незрелые, однако на момент среза данных для второго промежуточного анализа продемонстрирована меньшая эффективность режимов БЦЖ-терапии с использованием разовой дозы вакцины 50 мг по сравнению со стандартным режимом SWOG (ВГ 99 % ДИ для ОР 12-месячной частоты местных рецидивов между группами 1 и 2 vs. группа 4 $< 1,35$); для 1-летнего режима БЦЖ-терапии с дозой 100 мг меньшая эффективность пока не подтверждена. Полученные данные позволяют продолжать РКИ.

Во втором промежуточном анализе результатов при медиане наблюдения 16,7 мес во всей популяции исследования частота местных рецидивов НМИРМП после ТУРМП с БЦЖ-терапией составила 15,9 % (1-летняя – 12,5 % при медиане времени до местного рецидива 5,7 мес), опухолевой прогрессии – 2,1 %, метастазов – 2,1 %. Рецидивы НМИРМП НГ зарегистрированы в 5,5 % наблюдений. Продemonстрировано отсутствие разницы результатов между лечебными группами по медиане времени до развития и частоте рецидивов, местных рецидивов НГ, опухолевой прогрессии, метастазов, 1-летней БРВ, БРВ_{НГ}, ВБОП, ВБМ и ОВ ($p > 0,05$ для всех).

Полученные нами краткосрочные результаты лечения всей популяции исследования соответствуют ранее опубликованным данным. Так, в последнем метаанализе клинических исследований БЦЖ-терапии с или без изониазида у больных НМИРМП среди пациентов, получавших лечение без антибактериальной профилактики и имевших завершенность индукции на уровне 70,6 %, 1-летняя частота рецидивов составила 19,4 %, а частота опухолевой прогрессии – 6,4 % [13].

Схемы лечения в ранее проведенных исследованиях существенно различались. Использовались режимы, предполагавшие введение БЦЖ 1 раз в 3 мес или 1 раз в месяц, а также 3- и 6-недельные графики инстилляций [2, 3, 5, 9, 10, 14]. На сегодняшний день самые убедительные данные подтверждают эффективность 3-недельного режима БЦЖ, использованного

в исследовании SWOG [2]. Однако в крупном ретроспективном исследовании ($n = 723$) различий частоты отклонений от графика инстилляций, рецидивов и опухолевой прогрессии при использовании режима SWOG и ежемесячного режима поддерживающей БЦЖ-терапии не выявлено [14]. В нашем исследовании при медиане наблюдения 16,7 мес применение ежемесячного режима поддерживающей БЦЖ-терапии не привело к увеличению 1-летней частоты местных рецидивов НМИРМП групп промежуточного и высокого риска после ТУРМП по сравнению с режимом SWOG.

Внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ ассоциирована с риском развития НЯ, которые нередко служат причиной преждевременной отмены лечения. Данные о влиянии снижения дозы на улучшение переносимости БЦЖ-терапии противоречивы. Так, в РКИ EORTC GU NCT 00002990 снижение дозы вакцины БЦЖ до 30 мг не приводило к редукции частоты НЯ, но и не оказывало влияния на показатели эффективности [3]. В других работах, напротив, снижение дозы БЦЖ до 75 мг [15], 40 мг [5] и 28 мг [16] приводило к уменьшению частоты побочных эффектов лечения. В РКИ с медианой наблюдения 61 мес ($n = 155$) БЦЖ-терапия с разовой дозой вакцины 28 мг по сравнению со стандартной не снижала время до прогрессирования ($p = 0,799$) и специфическую выживаемость, а также не увеличивала частоту радикальных цистэктомий (16,4 и 12,2 % соответственно) [16]. В нашем исследовании снижение дозы вакцины БЦЖ в 2 раза не привело к увеличению частоты местных рецидивов НМИРМП групп промежуточного и высокого риска после ТУРМП.

Наиболее убедительные данные получены в отношении клинического выигрыша, предоставляемого

3-летней поддерживающей БЦЖ-терапией. Доказательная база, подтверждающая эффективность 1-летнего курса лечения, мала [4]. РКИ EORTC GU NCT 00002990 ($n = 1355$) с медианой наблюдения 7,1 года не выявило преимуществ 3-летней по сравнению с 1-летней поддерживающей БЦЖ-терапией для пациентов с промежуточным риском. Напротив, при высоком риске 3-летняя поддерживающая БЦЖ-терапия снижала частоту рецидивов по сравнению с 1-летним курсом лечения, не влияя на риск опухолевой прогрессии и выживаемость [3]. Срок наблюдения за пациентами в нашем клиническом исследовании пока недостаточен для сравнения результатов 1- и 3-летней поддерживающей БЦЖ-терапии.

Заключение

Проведен второй промежуточный анализ 4-рукавного РКИ II фазы, разработанного в дизайне non-inferiority и направленного на сравнение эффективности и безопасности низкоинтенсивных и стандартного режимов БЦЖ-терапии у больных НМИРМП групп промежуточного и высокого риска. При медиане наблюдения 16,7 мес и зрелости данных по первичной конечной точке 69,5 % получены данные, свидетельствующие о неменьшей эффективности применения противоопухолевой вакцины в разовой дозе 50 мг в течение 1 года или 3 лет по сравнению с классическим режимом SWOG (3-летняя БЦЖ-терапия в дозе 100 мг). Для 1-летнего режима БЦЖ-терапии в дозе 100 мг не меньшая эффективность по сравнению с классическим пока не подтверждена. Краткосрочные результаты позволяют продолжать РКИ II фазы до финального анализа первичной конечной точки при сроке наблюдения за всеми включенными пациентами не менее 12 мес и/или регистрации 80 местных рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):229–50. Rumyantsev A.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. RUSSCO clinical guidelines, part 1.2. Zlokoachestvennyye opukholi = Malignant Neoplasms 2025;15(3s2):229–50. (In Russ.).
2. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D. et al. Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163(4):1124–9.
3. Brausi M., Oddens J., Sylvester R. et al. Side effects of bacillus Calmette–Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol 2014;65:69–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.021
4. Ehdaie B., Sylvester R., Herr H.W. Maintenance bacillus Calmette–Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. Eur Urol 2013;64:579–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.027
5. Mugiya S., Ozono S., Nagata M. et al. Long-term outcome of a low-dose intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy for carcinoma in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG. Jpn J Clin Oncol 2005;35:395–9. DOI: 10.1093/jjco/hyi111
6. Волкова М.И., Баймашев А.Ш., Колдакова Е.М., Гриднева Я.В. Результаты промежуточного анализа безопасности адъювантной внутрипузырной терапии вакциной БЦЖ после трансуретральной резекции мочевого пузыря у больных немышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря (рандомизированное клиническое исследование II фазы). Здоровье мегаполиса 2025;6(2):41. Volkova M.I., Baimashev A.Sh., Koldakova E.M., Gridneva Ya.V. Results of an interim analysis of the safety of adjuvant intravesical therapy with BCG vaccine after transurethral resection of the bladder in patients with non-muscle-invasive urothelial bladder cancer (a randomized phase II clinical trial). Zdorovye megapolisa = Health of the Metropolis 2025;6(2):41. (In Russ.).

7. 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):466–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
8. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Bladder Cancer. Version 1.2026.
9. Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216–23. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014
10. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–70. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64273-5
11. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J. et al.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guérin, and bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.024
12. Moon Y.J., Cho K.S., Jeong J.Y. et al. Effects of intravesical BCG maintenance therapy duration on recurrence rate in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): systematic review and network meta-analysis according to EAU COVID-19 recommendations. *PLoS One* 2022;17(9):e0273733. DOI: 10.1371/journal.pone.0273733
13. Wöng C.H., Ko I.C., Leung D.K. et al. A systematic review and meta-analysis of the clinical impact of prophylactic quinolones with adjuvant bacillus Calmette–Guérin instillation for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Oncol* 2025;8(2):571–80. DOI: 10.1016/j.euo.2024.12.013
14. Nurminen P., Nummi A., Kesti O. et al. Comparison of bacillus Calmette–Guérin maintenance therapy with monthly instillations and the Southwest Oncology Group Protocol in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2023;9(6):1000–7. DOI: 10.1016/j.euf.2023.04.012
15. Lebre T., Bohin D., Kassardjian Z. et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette–Guerin instillations. *J Urol* 2000;163:63–7.
16. Martínez-Piñero J.A., Martínez-Piñero L., Solsona E. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette–Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000173919.28835.aa

Вклад авторов

М.И. Волкова: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования, статистическая обработка материала, написание текста статьи;
 Я.В. Гриднева, А.Ш. Баймашев, О.Р. Сеницына, А.В. Оскарев, О.А. Стативко, И.А. Покатаев, Е.М. Колдакова, Т.Р. Умяров, М.Т. Айвазов, О.Н. Абудуев: обзор литературы, проведение исследования;
 А.А. Воронцова, К.О. Цеденова, К.С. Немцева, Е.В. Черненко, А.А. Быстров, Л.А. Некрасова, И.Н. Наумова, В.Н. Галкин: проведение исследования, статистическая обработка материала.

Authors' contributions

M.I. Volkova: reviewing of publications, developing the research design, conducting research, statistical processing of material, article writing;
 Ya.V. Gridneva, A.Sh. Baymashev, O.R. Sinitsyna, A.V. Oskarev, O.A. Stativko, I.A. Pokataev, E.M. Koldakova, T.R. Umyarov, M.T. Ayvazov, O.N. Abuduev: reviewing of publications, conducting research;
 A.A. Vorontsova, K.O. Tsedenova, K.S. Nemtseva, E.V. Chernenko, A.A. Bystrov, L.A. Nekrasova, I.N. Naumova, V.N. Galkin: conducting research, statistical processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
 Я.В. Гриднева / Ya.V. Gridneva: <https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>
 А.Ш. Баймашев / A.Sh. Baymashev: <https://orcid.org/0000-0002-0299-7794>
 О.Р. Сеницына / O.R. Sinitsyna: <https://orcid.org/0009-0003-7184-0410>
 А.В. Оскарев / A.V. Oskarev: <https://orcid.org/0000-0003-0847-4449>
 О.А. Стативко / O.A. Stativko: <https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
 И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
 Е.М. Колдакова / E.M. Koldakova: <https://orcid.org/0009-0006-7356-6779>
 М.Т. Айвазов / M.T. Ayvazov: <https://orcid.org/0000-0003-3293-1697>
 К.О. Цеденова / K.O. Tsedenova: <https://orcid.org/0000-0002-5734-7318>
 К.С. Немцева / K.S. Nemtseva: <https://orcid.org/0000-0002-1002-161X>
 Е.В. Черненко / E.V. Chernenko: <https://orcid.org/0009-0002-0467-3483>
 В.Н. Галкин / V.N. Galkin: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

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

Статья поступила: 10.05.2026. **Принята к публикации:** 24.07.2026. **Опубликована онлайн:** 29.09.2026.

Article submitted: 10.05.2026. **Accepted for publication:** 24.07.2026. **Published online:** 29.09.2026.

Динамическое наблюдение и забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии у больных с семиномами герминогенными опухолями яичка с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах: сравнительный анализ

Е.М. Николаева, Э.Р. Израелян, Г.А. Аракелян, И.Я. Скворцов, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Екатерина Михайловна Николаева kat7499@yandex.ru

Введение. У 60–80 % больных с семиномами герминогенными опухолями яичка (СГОЯ) с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах (ЗЛУ) после проведения 1-й линии химиотерапии сохраняются резидуальные забрюшинные опухолевые массы. Тактика ведения подобных пациентов – динамическое наблюдение или забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) – остается предметом дискуссии.

Цель исследования – сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) при динамическом наблюдении и ЗЛАЭ у больных с СГОЯ с метастазами в ЗЛУ и неполным ответом на индукционную химиотерапию.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены больные с СГОЯ с метастазами в ЗЛУ, получившие 1-ю линию химиотерапии в 2001–2025 гг.; одни из пациентов оставлены под динамическое наблюдение, другим выполнена ЗЛАЭ. Для сопоставления групп выполнен анализ методом псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) с формированием однородной подгруппы. Первичная конечная точка – ВБП, вторичная – ОВ.

Результаты. В анализ включены 74 больных: в группу наблюдения – 51, в группу ЗЛАЭ – 23. В группе ЗЛАЭ 5 пациентов с гистологически подтвержденной семиномой и уровнем опухолевых маркеров (α -фетопротеин ≥ 20 МЕ/мл и/или β -субъединица хорионического гонадотропина человека > 1000 мМЕ/мл), соответствовавшим критериям несеминозного варианта по классификации IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group), были исключены из анализа. Таким образом, основной анализ проведен в группах наблюдения ($n = 51$) и ЗЛАЭ ($n = 18$). Группы были сопоставимы по большинству исходных характеристик; отдаленные метастазы (M1) статистически значимо чаще встречались в группе ЗЛАЭ (27,8 % против 7,8 %; $p = 0,045$). ЗЛАЭ характеризовалась радикальностью (R0) в 94,4 % случаев и частотой осложнений 5,6 % (без осложнений $\geq$ IIIa степени тяжести по классификации Clavien–Dindo); жизнеспособная опухолевая ткань или тератома выявлены у 38,9 % оперированных пациентов. ВБП в группах статистически не различалась: в группе ЗЛАЭ – 88,9 %, в группе наблюдения – 96,1 % ($p = 0,277$); медиана ВБП не достигнута. Различий не получено и в однородной подгруппе после псевдорандомизации (прогрессирование 1/8 против 0/17; $p = 0,29$).

Заключение. У российской популяции больных с СГОЯ с неполным ответом на индукционную химиотерапию не выявлено статистически значимых различий в ВБП и ОВ между пациентами, оставленными под динамическое наблюдение и подвергнутыми ЗЛАЭ. У больных с благоприятным прогнозом и резидуальными образованиями динамическое наблюдение представляется обоснованной тактикой.

Ключевые слова: семинозная герминогенная опухоль яичка, забрюшинные лимфатические узлы, резидуальная опухоль, динамическое наблюдение, забрюшинная лимфаденэктомия

Для цитирования: Николаева Е.М., Израелян Э.Р., Аракелян Г.А. и др. Динамическое наблюдение и забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии у больных с семиномами герминогенными опухолями яичка с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах: сравнительный анализ. Онкоурология 2026;22(2):77–86.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-77-86>

Surveillance versus retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy in patients with seminomatous testicular germ cell tumours metastatic to retroperitoneal lymph nodes: a comparative analysis

E.M. Nikolaeva, E.R. Israelyan, G.A. Arakelyan, I.Ya. Skvortsov, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Ekaterina Mikhaylovna Nikolaeva kat7499@yandex.ru

Background. In 60–80 % of patients with seminomatous testicular germ cell tumours (STGCT) metastatic to the retroperitoneal lymph nodes (RPLN), residual retroperitoneal masses persist after first-line chemotherapy. The optimal management of such patients – surveillance or retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) – remains a matter of debate.

Aim. To compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between surveillance and RPLND in patients with STGCT metastatic to RPLN with an incomplete response to induction chemotherapy.

Materials and methods. This retrospective single-centre study included patients with STGCT metastatic to RPLN who received first-line chemotherapy between 2001 and 2025; patients were either kept under surveillance or underwent RPLND. To compare the groups, propensity score matching (PSM) was performed to form a homogeneous subgroup. The primary endpoint was PFS; the secondary endpoint was OS.

Results. The analysis included 74 patients: 51 in the surveillance group and 23 in the RPLND group, of whom 5 patients with histologically confirmed seminoma but marker levels (alpha-fetoprotein ≥ 20 IU/mL and/or β -subunit of human chorionic gonadotropin > 1000 mIU/mL) meeting IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) criteria for a non-seminomatous tumour were excluded from the analysis; the main analysis therefore comprised 51 patients under surveillance and 18 who underwent RPLND. The groups were comparable for most baseline characteristics; distant metastases (M1) were significantly more common in the RPLND group (27.8 % vs 7.8 %; $p = 0.045$). RPLND achieved complete resection (R0) in 94.4 % of cases with a complication rate of 5.6 % (no complications $\geq$ Clavien–Dindo IIIa); viable tumour or teratoma was found in 38.9 % of operated patients. PFS did not differ significantly between the groups: the proportion of progression-free patients was 88.9 % in the RPLND group and 96.1 % in the surveillance group ($p = 0.277$); median PFS was not reached. No difference was observed in the matched subgroup after PSM either (progression 1/8 vs 0/17; $p = 0.29$).

Conclusion. In this Russian cohort of STGCT patients with an incomplete response to induction chemotherapy, no significant differences in PFS or OS were found between patients managed with surveillance and those who underwent RPLND. In patients with a favourable prognosis and residual masses, surveillance appears to be a reasonable management strategy.

Keywords: seminomatous testicular germ cell tumour, retroperitoneal lymph nodes, residual tumour, surveillance, retroperitoneal lymph node dissection

For citation: Nikolaeva E.M., Israelyan E.R., Arakelyan G.A. et al. Surveillance versus retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy in patients with seminomatous testicular germ cell tumours metastatic to retroperitoneal lymph nodes: a comparative analysis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(2):77–86. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-77-86>

Введение

Герминогенные опухоли яичка относятся к высокочувствительным к химиотерапии новообразованиям, что обеспечивает высокие показатели излечения даже при метастатических стадиях [1, 2]. Согласно последнему обновлению классификации IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group), семинозные опухоли характеризуются более благоприятным прогнозом по сравнению с несеминозными [3, 4].

После 1-й линии платиносодержащей химиотерапии (ХТ) у значительной части больных сохраняются

резидуальные образования в забрюшинном пространстве. Внедрение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволило выделить группу больных, которым хирургическое вмешательство не требуется, тем самым давая возможность избежать забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) — технически сложной операции, сопряженной с риском осложнений [5, 6]. В то же время риск наличия жизнеспособной резидуальной опухоли, как установлено в проспективном исследовании SEMPET, определяется прежде всего

размером остаточного образования и метаболической активностью: при резидуальных образованиях более 3 см с положительным результатом по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (максимальное стандартизированное значение поглощения, maximum standardized uptake value (SUVmax) ≥ 3) риск жизнеспособной опухоли максимален, тогда как при размере менее 3 см — существенно ниже [5]. По данным Н.В. Негг и соавт., при хирургическом исследовании резидуальных образований ≥ 3 см у 8 (30 %) из 27 больных обнаружена жизнеспособная опухолевая ткань (семинома или тератома), тогда как среди пациентов с образованиями < 3 см патологических находок не было; при этом часть таких образований представлена зрелой тератомой, при которой эффективен только хирургический подход [7].

Прямые сравнительные исследования динамического наблюдения и ЗЛАЭ у больных с СГОЯ немногочисленны, а отечественные данные практически отсутствуют. Накопленный в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина опыт позволяет сравнить эти 2 тактики на российской популяции больных.

Цель исследования — сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) при динамическом наблюдении и ЗЛАЭ у больных с СГОЯ с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах (ЗЛУ) после завершения 1-й линии ХТ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. В анализ включали больных с гистологически подтвержденной чистой семиномой яичка и метастазами в ЗЛУ, получивших 1-ю линию платиносодержащей ХТ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2001 по 2025 г.

Отдельную подгруппу составили 5 больных, которым выполнена ЗЛАЭ по поводу гистологически верифицированной семиномы яичка, однако послеоперационный уровень опухолевых маркеров (α -фетопroteина (АФП) и/или β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ)) соответствовал критериям несеминомного варианта по классификации IGCCCG. При патоморфологическом исследовании ЗЛУ у 4 из 5 выявлен некроз/фиброз, у 1 — сочетание тератомы и некроза. Данные 5 пациентов исключены из основного сравнительного анализа ЗЛАЭ vs наблюдение.

Критерии включения: гистологически подтвержденная чистая семинома, наличие резидуальных образований в ЗЛУ после индукционной ХТ, отрицательные маркеры после окончания ХТ, полная медицинская документация. Больные с гистологически чистой семиномой, но уровнем АФП > 20 МЕ/мл либо уровнем β -ХГЧ > 1000 мМЕ/мл до начала ХТ расценивались как имеющие несеминомную опухоль и в исследование не включались.

В зависимости от тактики ведения после завершения 1-й линии ХТ больные были разделены на 2 группы: динамического наблюдения и ЗЛАЭ. Во всех случаях в группе ЗЛАЭ выполнялась полная двусторонняя ЗЛАЭ открытым доступом в стандартных анатомических границах.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выполнялась больным с СГОЯ после завершения ХТ при размере резидуальных ЗЛУ > 3 см по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Во избежание ложноположительных результатов ПЭТ/КТ проводили не ранее чем через 8 нед после завершения ХТ, что соответствует действующим клиническим рекомендациям [8, 9].

Первичная конечная точка — ВБП; вторичная — ОВ.

Статистический анализ выполнен в программе StatTech v.4.14.2 (Статтех, Россия). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро—Уилка ($n < 50$) или Колмогорова—Смирнова ($n > 50$). Количественные данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медиана и квартили ($Me [Q_1-Q_3]$). Категориальные данные представлены абсолютными значениями и долями (%). Сравнение групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента/Уэлча, U-критерия Манна—Уитни или W-критерия Бруннера—Мюнцеля; долей — с использованием χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Для сопоставления исходно неоднородных групп применен анализ методом псевдорандомизации (propensity score matching, PSM), методом ближайшего соседа по следующим ковариатам: отсутствие висцеральных метастазов, благоприятный прогноз по IGCCCG и размер резидуального образования. Ввиду небольшого числа сопоставленных пар результаты анализа PSM носят преимущественно иллюстративный характер. ВБП и ОВ оценивали методом Каплана—Майера с *log-rank*-критерием; влияние факторов на риск прогрессирования — однофакторной регрессией Кокса (отношение рисков с 95 % доверительным интервалом (ДИ)). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика больных

В исследование включены 74 больных: 51 (68,9 %) — в группу динамического наблюдения и 23 — в группу ЗЛАЭ. Из 23 пациентов 5 имели гистологически подтвержденную семиному после орхофуникулэктомии, однако по уровню опухолевых маркеров после операции (АФП ≥ 20 МЕ/мл и/или β -ХГЧ > 1000 мМЕ/мл) соответствовали критериям несеминомного варианта по классификации IGCCCG. Эти 5 пациентов выделены в отдельную подгруппу и исключены из основ-

ного сравнительного анализа. Таким образом, основная группа ЗЛАЭ включила 18 пациентов с чистой семиномой. Благоприятный прогноз по IGCCCG имели 50 (98,0 %) больных группы наблюдения и 16 (88,9 %) больных группы ЗЛАЭ; промежуточный прогноз — 1 (2,0 %) и 2 (11,1 %) больных соответственно ($p = 0,160$).

Средний возраст составил $40,4 \pm 9,1$ года в группе наблюдения и $38,3 \pm 7,8$ года в группе ЗЛАЭ ($p = 0,342$). Распределение по категории N статистически значимо не различалось ($p = 0,827$): в группе наблюдения N0 — 16 (31,4 %), N1 — 2 (3,9 %), N2 — 7 (13,7 %), N3 — 26 (51,0 %); в группе ЗЛАЭ N0 — 5 (27,8 %), N2 — 3 (16,7 %), N3 — 10 (55,6 %). В группе ЗЛАЭ 5 больных с исходной категорией N0 имели метастатический процесс в ЗЛУ как результат последующего прогрессирования заболевания.

Висцеральные метастазы (легкие, печень) статистически значимо чаще встречались в группе ЗЛАЭ — 4 (22,2 %) против 0 (0 %) в группе наблюдения ($p = 0,004$). Метастазы в легких выявлены у 3 (16,7 %), в печени — у 2 (11,1 %) больных группы ЗЛАЭ (у 1 больного — обе локализации одновременно). По категории M1 группы также статистически значимо различались: 5 (27,8 %) в группе ЗЛАЭ против 4 (7,8 %) в группе наблюдения ($p = 0,045$).

Уровни опухолевых маркеров до лечения между группами статистически значимо не различались: АФП — 1,7 [1,3–8,9] и 2,3 [1,6–3,0] МЕ/мл ($p = 0,977$); β -ХГЧ — 11,0 [0,2–84,8] и 2,0 [0,5–22,5] мМЕ/мл ($p = 0,712$); лактатдегидрогеназа — 497,0 [180,8–727,8] и 560,0 [280,5–1374,8] Ед/л ($p = 0,331$). Максимальный размер пораженных ЗЛУ до ХТ в группе ЗЛАЭ ($7,8 \pm 3,0$ см) не различался статистически значимо с группой наблюдения ($9,5 \pm 5,1$ см; $p = 0,068$). Распределение больных по размеру резидуальных ЗЛУ после ХТ между группами не различалось ($p = 0,131$): образования <2 см — 3 (16,7 %) и 16 (31,4 %), 2–5 см — 11 (61,1 %) и 17 (33,3 %), >5 см — 4 (22,2 %) и 16 (31,4 %) в группах ЗЛАЭ и наблюдения соответственно.

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Временные периоды лечения

Распределение больных по периодам начала лечения (данные доступны у 17 из 18 больных группы ЗЛАЭ): 2010–2015 гг. — 12 (23,5 %) в группе наблюдения и 7 (41,2 %) в группе ЗЛАЭ; 2016–2020 гг. — 13 (25,5 %) и 7 (41,2 %); 2021–2025 гг. — 18 (35,3 %) и 2 (11,8 %) соответственно. Таким образом, относительная доля хирургических вмешательств была выше в более ранние периоды — преимущественно до рутинного внедрения ПЭТ/КТ в клиническую практику центра (приблизительно с 2018–2020 гг.).

Химиотерапия и ответ на лечение

Режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) применялся у 13 (72,2 %) больных группы ЗЛАЭ и у 19 (37,3 %) больных группы наблюдения ($p = 0,014$). Медиана числа курсов ХТ составила 4,0 [3,5–4,0] и 4,0 [3,0–4,0] соответственно ($p = 0,173$).

Объективный ответ по критериям RECIST различался между группами ($p = 0,014$). В группе наблюдения (данные доступны у 49 больных) уменьшение метастатических образований более чем на 90 % достигнуто у 10 (20,4 %) больных, на 50–90 % — у 26 (53,1 %), менее чем на 50 % — у 13 (26,5 %); прогрессирования не зарегистрировано. В группе ЗЛАЭ уменьшение более чем на 90 % не отмечено ни у одного больного; уменьшение на 50–90 % наблюдалось у 8 (44,4 %) пациентов, менее чем на 50 % — у 8 (44,4 %), прогрессирование (увеличение размеров ЗЛУ) — у 2 (11,1 %).

ПЭТ/КТ после завершения ХТ выполнена у 7 (38,9 %) больных группы ЗЛАЭ и у 25 (49,0 %) больных группы наблюдения ($p = 0,585$).

Результаты хирургического лечения

Показания к выполнению ЗЛАЭ в группе оперированных больных с чистой семиномой ($n = 18$) были неоднородными и отражают хронологическую эволюцию хирургической тактики за период наблюдения с 2007 по 2025 г. Ретроспективный анализ клинических данных позволил выделить следующие группы показаний. У 3 (16,7 %) больных хирургическое вмешательство выполнено по поводу ПЭТ-положительного резидуального образования ≥ 3 см (SUV_{max} 1,98–5,00); у 2 из них при патоморфологическом исследовании выявлены жизнеспособная семинома и зрелая тератома соответственно, у 1 — некроз/фиброз (ложноположительный результат ПЭТ/КТ). У 4 (22,2 %) больных показанием послужило прогрессирование или рецидив заболевания: у 2 — прогрессирование непосредственно на фоне ХТ (рост ЗЛУ по критериям RECIST) с последующим рецидивом через 7–8 мес, у 1 — рецидив через 11 мес после окончания 1-й линии ХТ с ПЭТ-положительным результатом ($SUV_{max} = 5,93$, жизнеспособная семинома), у 1 — поздний рецидив через 67 мес (жизнеспособная семинома). У 2 (11,1 %) больных показанием к ЗЛАЭ явилось наличие крупного резидуального образования >5 см при недоступности ПЭТ/КТ (7,8 и 5,0 см; при гистологическом исследовании — некроз/фиброз). У 3 (16,7 %) больных с висцеральными метастазами (в легких — у 3, в печени — у 1) ЗЛАЭ выполнена в рамках мультифокальной резекции всех резидуальных очагов; в 2 из 3 наблюдений в ЗЛУ выявлена жизнеспособная/тератомная ткань. Наконец, у 6 (33,3 %) больных, оперированных преимущест-

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Показатель Characteristic	Наблюдение (n = 51) Observation (n = 51)	Забрюшинная лимфаден- эктомия (n = 18) Retroperitoneal lymph node dissection (n = 18)	p
Возраст, M ± SD, лет Age, M ± SD, years	40,4 ± 9,1	38,3 ± 7,8	0,342
Прогноз IGCCCG, n (%): IGCCCG prognosis, n (%):			
благоприятный favorable	50 (98,0)	16 (88,9)	0,165
промежуточный intermediate	1 (2,0)	2 (11,1)	
Категория N, n (%): N category, n (%):			
N0	16 (31,4)	5 (27,8)	0,827
N1–N2	9 (17,6)	3 (16,7)	
N3	26 (51,0)	10 (55,6)	
Метастазы, n (%): Metastases, n (%):			
висцеральные (легкие/печень) visceral (lungs/liver)	0	4 (22,2)	0,004
отдаленные (M1) в целом distant (M1) in general	4 (7,8)	5 (27,8)	0,045
Максимальный размер забрюшинных лимфатических узлов до химиотерапии, M ± SD, см Maximal size of retroperitoneal lymph nodes before chemotherapy, M ± SD, cm	9,5 ± 5,1	7,8 ± 3,0	0,100
Режим 1-й линии ХТ, n (%): 1 st line CT regimen, n (%):			
ВЕР	19 (37,3)	13 (72,2)	0,014
ЕР и другие EP and others	32 (62,7)	5 (27,8)	

Примечание. M ± SD – среднее значение ± стандартное отклонение; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group; ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин; ЕР – этопозид, цисплатин.

Note. M ± SD – mean ± standard deviation; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group; ВЕР – bleomycin, etoposide, cisplatin; ЕР – etoposide, cisplatin.

венно в период до широкого внедрения ПЭТ/КТ (2007–2022 гг.), показанием служило клиническое решение лечащей бригады при наличии резидуального образования >3 см на фоне неполного ответа на ХТ без возможности адекватной оценки метаболической активности; у 1 из них при гистологическом исследовании обнаружена жизнеспособная или тератомная ткань.

Всем больным группы ЗЛАЭ выполнена полная двусторонняя ЗЛАЭ открытым трансабдоминальным доступом. Медиана продолжительности операции составила 240 [180–292,5] мин (диапазон 90–570), медиана объема кровопотери – 800 [277,5–1500] мл. Расширенные и/или комбинированные вмешательства, включая резекцию или протезирование магистральных сосудов, нефрэктомия, перевязку нижней брыжеечной

артерии и резекцию смежных органов, потребовались у 6 (33,3 %) больных.

Радикальность R0 достигнута у 17 (94,4 %) больных; в 1 наблюдении констатирована R1. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 1 (5,6 %) больного (II степени по классификации Clavien–Dindo); тяжелых осложнений (≥IIIa степени) в группе чистой семиномы не зарегистрировано. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

Патоморфологическое исследование выявило некроз/фиброз (полный морфологический ответ) у 11 (61,1 %) больных, жизнеспособную семиному – у 4 (22,2 %), зрелую тератому – у 2 (11,1 %), тератому в сочетании с некрозом – у 1 (5,6 %). Жизнеспособная опухолевая ткань или тератома обнаружены суммарно у 7 (38,9 %) больных (табл. 2).

Таблица 2. Хирургические и патоморфологические результаты (группа забрюшинной лимфаденэктомии, $n = 18$)

Table 2. Surgical and pathomorphological results (retroperitoneal lymph node dissection group, $n = 18$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Длительность операции, Ме $[Q_1-Q_3]$, мин Operative time, Me $[Q_1-Q_3]$, min	240 [180–292,5]
Объем кровопотери, Ме $[Q_1-Q_3]$, мл Blood loss volume, Me $[Q_1-Q_3]$, mL	800 [277,5–1500]
Радикальность R0, n (%) Radicality R0, n (%)	17 (94,4)
Расширенные/комбинированные операции, n (%) Extended/combination surgeries, n (%)	6 (33,3)
Осложнения степени II/IIIb по классификации Clavien–Dindo, n Grade II/IIIb complications per the Clavien–Dindo classification, n	1 / 0
Патоморфология удаленной ткани, n (%) Pathomorphology of the resected tissue, n (%)	
Некроз/фиброз Necrosis/fibrosis	11 (61,1)
Жизнеспособная семинома Viable seminoma	4 (22,2)
Зрелая тератома Mature teratoma	2 (11,1)
Тератома + некроз Teratoma + necrosis	1 (5,6)
Любая жизнеспособная/тератомная ткань Any viable/teratoma tissue	7 (38,9)

Примечание. Ме $[Q_1-Q_3]$ – медиана и квартили; R0 – отсутствие резидуальной опухоли по краю резекции.
Note. Me $[Q_1-Q_3]$ – median and quartiles; R0 – absence of residual tumor at resection margin.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

В группах ВБП статистически не различалась: 88,9 % в группе ЗЛАЭ и 96,1 % в группе наблюдения ($p = 0,277$). Расчетная 5-летняя ВБП по методу Каплана–Майера составила 75,0 % (95 % ДИ 46,3–89,8) в группе ЗЛАЭ и 91,7 % (95 % ДИ 53,9–98,8) в группе наблюдения. Медиана безрецидивной выживаемости – 45,5 [13,5–95,3] мес в группе ЗЛАЭ, 24,0 [10,0–57,0] мес в группе наблюдения ($p = 0,312$). Прогрессирование в течение первых 2 лет наблюдения отмечено у 5 больных группы ЗЛАЭ (4 – с четко документированной локализацией рецидива в сроки до 13 мес; у 1 больного с исходно жизнеспособной семиномой в резецированном материале заболевание носило характер продолженного роста с летальным исходом через 15 мес после операции без отдельно документированной даты рецидива) и не зарегистрировано ни у одного больного группы наблюдения; единственный рецидив в группе наблюдения возник на 60-м месяце. С учетом

того что в группе наблюдения 8 больных достигли полного объективного ответа на ХТ (в группе ЗЛАЭ – ни одного), для корректного сопоставления частота прогрессирования рассчитана среди больных с неполным ответом на ХТ: 5/18 (27,8 %) в группе ЗЛАЭ против 1/43 (2,3 %) в группе наблюдения ($p = 0,007$). Рецидивы в группе ЗЛАЭ с документированной локализацией отмечены в ЗЛУ (3) и медиастинальных лимфатических узлах (1) в пределах либо за границами выполненной лимфаденэктомии и носили характер истинного прогрессирования семиномы.

В группах ОВ также значимо не различалась с поправкой на длительность наблюдения. Живы без признаков болезни 15/18 (83,3 %) больных группы ЗЛАЭ и 9/51 (17,6 %) больных группы наблюдения; жив с метастазами 1 (5,6 %) больной группы ЗЛАЭ и 41 (80,4 %) больной группы наблюдения; умер от прогрессирования 1 (5,6 %) больной группы ЗЛАЭ и 1 (2,0 %) больной группы наблюдения; 1 (5,6 %) больной группы ЗЛАЭ умер от причины, не связанной с опухолью.

Таблица 3. Сравнение однородных групп после псевдорандомизации (без висцеральных метастазов, благоприятный прогноз по IGCCCG, резидуальный узел 2–5 см)

Table 3. Comparison of homogenous groups after pseudorandomization (no visceral metastases, favorable prognosis per IGCCCG, residual node 2–5 cm)

Показатель Characteristic	Забрюшинная лимфаден- эктомия (n = 8) Retroperitoneal lymph node dissection (n = 8)	Наблюдение (n = 17) Observation (n = 17)	p
Возраст, Ме, лет Age, Me, years	42	44	0,64
Размер забрюшинных лимфатических узлов до химиотерапии, Ме, см Size of retroperitoneal lymph nodes before chemotherapy, Me, cm	7,7	8,0	1,00
Резидуальный узел после химиотерапии, Ме, см Residual node after chemotherapy, Me, cm	4,1	4,2	—
Режим ВЕР, n (%) BER regimen, n (%)	5 (62,5)	6 (35,3)	0,39
Число курсов химиотерапии, Ме Number of chemotherapy courses, Me	4	4	0,65
Жизнеспособная/тератомная ткань, n Viable/teratoma tissue, n	2/8	—	—
Прогрессирование, n Progression, n	1/8	0/17	0,29
Летальность, n Mortality, n	1/8	0/17	0,32

Примечание. IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group; Ме – медиана; ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин; «—» – показатель неприменим для группы наблюдения/сравнение не выполнялось.

Note. IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group; Me – median; ВЕР – bleomycin, etoposide, cisplatin; “—” – characteristic inapplicable for observation group/comparison was not performed.

Различие медиан ОБ (80,5 [50,3–119,5] мес против 23,5 [7,3–55,8] мес; $p < 0,001$) обусловлено более длительным сроком наблюдения за хирургической группой, оперированной преимущественно в ранние периоды.

Сравнение однородных групп (анализ методом псевдорандомизации)

Для нивелирования исходной неоднородности групп выполнен анализ PSM. Сформирована однородная по основным прогностическим факторам популяция: больные без висцеральных метастазов, с благоприятным прогнозом по IGCCCG и размером резидуального забрюшинного образования 2–5 см. В нее вошли 8 больных группы ЗЛАЭ и 17 больных группы наблюдения; по этим характеристикам группа ЗЛАЭ оказалась однородной с группой наблюдения.

Подгруппы были сопоставимы: медиана возраста – 42 и 44 года; медиана исходного размера ЗЛУ –

7,7 и 8,0 см; медиана резидуального узла после ХТ – 4,1 и 4,2 см; доля ВЕР – 62,5 и 35,3 %; медиана числа курсов ХТ – 4 в обеих подгруппах (все $p > 0,3$). При патоморфологическом исследовании жизнеспособная/тератомная ткань в подгруппе ЗЛАЭ обнаружена у 2 из 8 больных. Прогрессирование зарегистрировано у 1 из 8 больных подгруппы ЗЛАЭ и ни у одного из 17 больных подгруппы наблюдения ($p = 0,29$); летальный исход в подгруппах 1 и 0 соответственно ($p = 0,32$). Таким образом, в условиях сопоставимых исходных характеристик статистически значимых различий в ВБП и ОБ между двумя вариантами лечения не выявлено (табл. 3).

Обсуждение

Настоящее исследование – одно из немногих отечественных, осуществивших прямое сравнение динамического наблюдения и ЗЛАЭ у больных с СГОЯ после индукционной ХТ. Основной резуль-

тат состоит в том, что на российской популяции больных показатели ВБП и ОВ при 2 тактических подходах статистически не различались, в однородной после псевдорандомизации популяции различий в исходах между наблюдением и операцией также не получено.

Группа ЗЛАЭ изначально отличалась от группы наблюдения по ряду параметров: статистически значимо чаще встречались висцеральные метастазы в легких (16,7 % против 0,0 %; $p = 0,016$) и отдаленные метастазы М1 (27,8 % против 7,8 %; $p = 0,045$) — известные негативные прогностические факторы, а также прогрессирование заболевания до ЗЛАЭ (22,2 % против 0 %; $p = 0,004$). Эти различия отражают сложившуюся практику направления на операцию больных с менее выраженным ответом на индукционную терапию и худшим прогнозом; именно они, а не проведение самого хирургического вмешательства, объясняют нумерически большую частоту прогрессирования в хирургической группе. После псевдорандомизации, устраняющей этот селекционный сдвиг, различие в частоте прогрессирования исчезало.

Полученные результаты согласуются с данными крупного глобального ретроспективного анализа исходов при метастатической семиноме [4], в котором показано, что динамическое наблюдение допустимо у больных с резидуальными ПЭТ-негативными образованиями независимо от их размера, а также у больных с образованиями <3 см при отсутствии признаков ПЭТ-активности, а хирургическое лечение целесообразно резервировать для тех, у кого развивается прогрессирование. Высокая радикальность R0 (94,4 %) в нашей серии сопоставима с международными данными, а обнаружение жизнеспособной опухолевой или тератомной ткани у 38,9 % оперированных подтверждает невозможность надежного неинвазивного прогнозирования морфологии резидуальных масс [5, 6]. Наличие зрелой тератомы, нечувствительной к ХТ и лучевой терапии, остается самостоятельным аргументом в пользу хирургического подхода у части больных [10].

Более частое применение хирургического лечения в ранние периоды наблюдения отражает эволюцию диагностической тактики: рутинное использование ПЭТ/КТ для оценки резидуальных масс при семиноме внедрено в практику центра сравнительно недавно (приблизительно с 2018–2020 гг.). Внедрение ПЭТ/КТ при размере резидуальных образований ≥ 3 см позволяет более точно отбирать больных, действительно нуждающихся в операции [5].

Особого внимания заслуживает корреляция между результатами ПЭТ/КТ и морфологическим строением удаленных резидуальных масс. ПЭТ/КТ после завершения ХТ была выполнена у 7 (38,9 %) из 18 оперированных больных с чистой семиномой: преимущественно у пациентов, получавших лечение после 2018 г.,

когда ПЭТ/КТ вошла в рутинную практику центра. Из 7 больных, у которых при морфологическом исследовании выявлена жизнеспособная опухолевая или тератомная ткань, ПЭТ/КТ была выполнена лишь у 3: у 2 из них получен ПЭТ-положительный результат ($SUV_{max} = 1,98$ — зрелая тератома; $SUV_{max} = 5,93$ — жизнеспособная семинома), у 1 — ПЭТ-отрицательный ($SUV_{max} = 0$ при сочетании тератомы с некрозом), что соответствует ложноотрицательному заключению. Среди 11 больных с некрозом/фиброзом ПЭТ/КТ выполнена у 4: у 2 получен ПЭТ-положительный результат ($SUV_{max} = 3,00$ и $SUV_{max} = 5,00$), что является ложноположительным заключением, у 2 — данные SUV_{max} отсутствуют. У 4 больных с жизнеспособной/тератомной тканью и у 7 с некрозом ПЭТ/КТ не выполнялась (все оперированы преимущественно до 2018 г.). Таким образом, из 5 наблюдений с известным SUV_{max} ПЭТ-положительный результат был верным в 2 случаях (жизнеспособная/тератомная ткань) и ложноположительным в 2 случаях (некроз); единственный ПЭТ-отрицательный результат оказался ложноотрицательным. Полученные данные отражают известные ограничения ПЭТ/КТ при семиноме — в первую очередь риск ложноположительных результатов вследствие поствоспалительных изменений — и согласуются с данными литературы о том, что ПЭТ/КТ не позволяет полностью исключить жизнеспособную ткань при ПЭТ-отрицательном результате [5]. Перспективным направлением повышения точности неинвазивного прогнозирования морфологии резидуальных масс является определение уровня сывороточных биомаркеров, в частности микроРНК-371a-3p, продемонстрировавшей высокую диагностическую точность в выявлении жизнеспособной опухолевой ткани [11].

В однородной подгруппе после псевдорандомизации (ЗЛАЭ, $n = 8$; наблюдение, $n = 17$) ПЭТ/КТ была выполнена у 3 из 8 больных подгруппы ЗЛАЭ. Из них у 1 пациента с ПЭТ-положительным результатом ($SUV_{max} = 1,98$) при гистологическом исследовании обнаружена зрелая тератома; у 1 пациента с ПЭТ-положительным результатом ($SUV_{max} = 5,00$) и у 1 с неизвестным SUV_{max} выявлен некроз/фиброз. Среди 5 больных этой подгруппы без выполненного ПЭТ-исследования у 1 при морфологическом анализе обнаружена жизнеспособная семинома — случай, который не мог быть выявлен неинвазивно. Таким образом, в сопоставимых по исходным характеристикам подгруппах ПЭТ/КТ позволила верифицировать жизнеспособную/тератомную ткань лишь у 1 из 3 обследованных, тогда как у пациентов без ПЭТ/КТ доля жизнеспособной ткани составила 1/5. Это подчеркивает, что отсутствие ПЭТ-позитивности не исключает необходимости хирургического лечения при наличии клинических факторов риска.

Ограничениями исследования являются ретроспективный дизайн, небольшое число больных в группе ЗЛАЭ и малое число событий, что не позволило построить многофакторную модель и обусловило широкие доверительные интервалы. Анализ корреляции ПЭТ/КТ и гистологии носит описательный характер ввиду малого числа пациентов с выполненным ПЭТ-исследованием. Тем не менее анализ PSM позволил частично компенсировать исходную неоднородность групп и получить более корректную оценку сравнительной эффективности.

Заключение

На российской популяции больных с СГОЯ с метастазами в ЗЛУ показатели ВБП и ОВ при динамическом наблюдении и ЗЛАЭ статистически не различались, в том числе в однородной после псевдорандомизации популяции. У больных с благоприятным прогнозом и резидуальными образованиями динамическое наблюдение является обоснованной тактикой, а ЗЛАЭ целесообразна при прогрессировании и подозрении на жизнеопасную опухоль или терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oldenburg J., Berney D.M., Bokemeyer C. et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(4):362–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.002
2. McHugh D.J., Gleeson J.P., Feldman D.R. Testicular cancer in 2023: Current status and recent progress. *CA Cancer J Clin* 2024;74(2):167–86. DOI: 10.3322/caac.21819
3. Gillessen S., Sauv  N., Collette L. et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
4. Beyer J., Collette L., Sauv  N. et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1553–62. DOI: 10.1200/JCO.20.03292
5. De Santis M., Becherer A., Bokemeyer C. et al. 2-18Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1034–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.188
6. Flechon A., Bompas E., Biron P., Droz J.P. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002;168(5):1975–9. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64277-9
7. Herr H.W., Sheinfeld J., Puc H.S. et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;157(3):860–2. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65065-1
8. Nicol D., Berney D.M., Boormans J.L. et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. *European Association of Urology*; 2025.
9. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Трякин А.А. и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей яичка. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):485–505. Matveev V.B., Volkova M.I., Tryakin A.A. et al. Practical recommendations for the treatment of testicular germ cell tumors. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):485–505. (In Russ.).
10. Rice K.R., Beck S.D.W., Bihle R. et al. Survival analysis of pure seminoma at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2014;192(5):1397–402. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.100
11. Dieckmann K.P., Klemke M., Grobelyny F. et al. Serum levels of microRNA-371a-3p (M371) can predict absence or presence of vital disease in residual masses after chemotherapy of metastatic seminoma. *Front Oncol* 2022;12:889624. DOI: 10.3389/fonc.2022.889624

Вклад авторов

Е.М. Николаева: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, статистическая обработка, написание текста рукописи;
Э.Р. Израелян: разработка дизайна статьи, написание текста статьи;
Г.А. Аракелян: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи;
И.Я. Скворцов: обзор публикаций по теме статьи;
В.Б. Матвеев: научное руководство, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Authors' contributions

E.M. Nikolaeva: research design development, data collection and analysis, statistical processing, article writing;
E.R. Israelyan: research design development, article writing;
G.A. Arakelyan: collection of clinical data, review of publications on the topic of the article;
I.Y. Skvortsov: review of publications on the topic of the article;
V.B. Matveev: scientific guidance, development of the research concept and design, article editing, final approval of the manuscript for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.М. Николаева / E.M. Nikolaeva: <https://orcid.org/0009-0006-3340-2905>
Э.Р. Израелян / E.R. Israelyan: <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>
Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>
И.Я. Скворцов / I. Ya. Skvortsov: <https://orcid.org/0000-0002-5209-7313>
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

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.

Редкий вариант метастазирования рака предстательной железы в придаток яичка

Клиническое наблюдение

Д.М. Ягудаев, В.А. Беженар, В.С. Остапчук

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

Контакты: Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

Метастазирование рака предстательной железы (РПЖ) в придаток яичка – крайне редкое явление, описанное лишь в 23 случаях в мировой литературе. Данное наблюдение демонстрирует уникальный клинический случай, подчеркивающий диагностические сложности и роль современных методов визуализации в выявлении нетипичных очагов. В статье представлен клинический случай метастазирования ацинарной аденокарциномы предстательной железы в придаток левого яичка, проанализированы патогенез, диагностические подходы и терапевтические стратегии при подобных редких локализациях.

У пациента 67 лет с раком предстательной железы (исходно cT2cN0M0, сумма баллов по шкале Глисона 8) после радикальной лапароскопической простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией (21.09.2023) при гистологическом исследовании выявлены прогрессирование до стадии pT3bN1 (3/24 лимфатического узла), сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5), положительный край резекции (R1). Проведена адъювантная лучевая терапия (суммарная очаговая доза 70,8 Гр) и андрогендепривационная терапия (гозерелин). При биохимическом рецидиве (уровень простатического специфического антигена (ПСА) >2 нг/мл) выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), выявившая очаги в придатке левого яичка, легком и костях. Для верификации проведена двусторонняя орхидэктомия. Гистологическое исследование выявило в придатке левого яичка рост ацинарной аденокарциномы с васкулярной и перинеуральной инвазией, идентичной по строению с карциномой предстательной железы; в краях резекции опухолевого роста нет. ПЭТ/КТ с ПСМА выявила интенсивный захват в придатке левого яичка (максимальная интенсивность накопления радиофармпрепарата 12,7), левом легком (очаг 6 мм) и костях. Орхидэктомия подтвердила метастатическую аденокарциному в придатке с васкулярной и перинеуральной инвазией, идентичной первичной опухоли предстательной железы. Результат иммуногистохимического исследования: экспрессия ПСА (+++), ПСМА (+++), отсутствие экспрессии PLAP и OCT3/4, что исключило герминогенную опухоль. Результат молекулярного тестирования (HRR-гены): без мутаций. На фоне прогрессирования назначен энзалутамид (160 мг/сут).

Метастазы рака предстательной железы в придаток яичка – казуистика (0,01 % случаев), требующая дифференциации с первичными опухолями яичка. ПЭТ/КТ с ПСМА – ключевой метод диагностики при биохимическом рецидиве, особенно для редких локализаций (чувствительность 85–92 % уровне при ПСА >0,5 нг/мл). Агрессивное течение (сумма баллов по шкале Глисона 9, R1, ранний рецидив) предопределяет мультифокальное прогрессирование, включая нетипичные очаги. Орхидэктомия сочетает лечебную (андрогенная депривация) и диагностическую роль. Описание подобных случаев необходимо для разработки оптимальных алгоритмов ведения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастаз в придатке яичка, редкая локализация метастазов, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с простатическим специфическим мембранным антигеном, биохимический рецидив, ацинарная аденокарцинома, положительный хирургический край, орхидэктомия, андрогендепривационная терапия

Для цитирования: Ягудаев Д.М., Беженар В.А., Остапчук В.С. Редкий вариант метастазирования рака предстательной железы в придаток яичка. Клиническое наблюдение. Онкоурология 2026;22(2):87–94.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-87-94>

A rare variant of prostate cancer metastasis to the epididymis: a clinical observation

D.M. Yagudaev, V.A. Bezhenar, V.S. Ostapchuk

Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia

Contacts: Daniel Meerovich Yagudaev y.d.m.21@mail.ru

Metastasis of prostate cancer to the epididymis is exceptionally rare, with only 23 cases reported. This case highlights diagnostic challenges and underscores the role of advanced imaging in detecting atypical metastases.

Aim. To present a case of acinar adenocarcinoma metastatic to the left epididymis, analyzing pathogenesis, diagnostic approaches, and management strategies.

A 67-year-old male with prostate cancer (initial cT2cN0M0, Gleason 8) underwent laparoscopic radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy (21.09.2023). Histopathology revealed pT3bN1 (3/24 nodes), Gleason 9 (4 + 5), positive surgical margin (R1). Adjuvant radiotherapy (total dose 70.8 Gy) and androgen deprivation therapy (goserelin) were administered. Upon biochemical recurrence (prostate-specific antigen (PSA) >2 ng/mL), positron emission tomography combined with computed tomography, with prostate-specific membrane antigen (PSMA-PET/CT) detected lesions in the left epididymis, lung, and bones. Bilateral orchiectomy was performed. Histological examination included morphology and immunohistochemical study (PSA, PSMA, NKX3.1). PSMA-PET/CT showed intense uptake in the left epididymis (standardized uptake value maximum 12.7), left lung (6 mm nodule), and bones. Orchiectomy confirmed metastatic adenocarcinoma in the epididymis with vascular/perineural invasion, morphologically identical to primary prostate cancer. IHC: PSA (+++), PSMA (+++), PLAP (–), OCT3/4 (–), excluding germ cell tumor. HRR gene testing revealed no mutations. Enzalutamide (160 mg/day) was initiated due to progression.

Epididymal metastases from prostate cancer are anecdotal (0.01 %), requiring differentiation from primary testicular tumors. PSMA-PET/CT is pivotal for detecting atypical recurrences (sensitivity 85–92 % at PSA >0.5 ng/mL). Aggressive features (Gleason 9, R1, early recurrence) predict multifocal progression, including rare sites. Orchiectomy serves dual diagnostic and therapeutic purposes (androgen deprivation). Reporting such cases is crucial for optimizing management algorithms.

Keywords: prostate cancer, epididymal metastasis, rare metastatic location, positron emission tomography combined with computed tomography, with prostate-specific membrane antigen, biochemical recurrence, acinar adenocarcinoma, positive surgical margin, orchiectomy, androgen deprivation therapy

For citation: Yagudaev D.M., Bezhenar V.A., Ostapchuk V.S. A rare variant of prostate cancer metastasis to the epididymis: a clinical observation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(2):87–94. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-87-94>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является основной причиной заболеваемости и смертности среди мужчин. Ежегодно выявляют 1,6 млн случаев заболевания РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно умирают от него [1]. В то время как большинство случаев протекает без угрозы смертности, многие пациенты обращаются с локализованным, местно-распространенным или метастатическим раком среднего или высокого риска и, несмотря на лечение, умирают от прогрессирования заболевания [2]. По данным GLOBOCAN 2020 г., среди 1,4 млн пациентов с впервые выявленным РПЖ у 5–10 % уже имеется метастатический процесс. В странах с низким уровнем скрининга (например, в Азии и Африке) доля метастатических случаев при первичной диагностике может достигать 30–50 %. При метастатическом РПЖ 5-летняя выживаемость составляет около 30 % (данные American Cancer Society, 2023).

Часто РПЖ метастазирует в лимфатические узлы и кости, а реже — в легкие, печень и надпочечники [3].

Наиболее редко РПЖ метастазирует в яичко; в настоящее время опубликовано около 200 научных клинических наблюдений (по данным PubMed).

Представляем клиническое наблюдение о метастатическом поражении придатка левого яичка у пациента с РПЖ.

Клинический случай

Пациент Я., 67 лет, обратился к урологу в мае 2023 г. в связи с жалобами на затрудненное мочеиспускание. При обследовании выявлено повышение уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) до 23 нг/мл; по данным ультразвукового исследования объем предстательной железы 45 см³, объем остаточной мочи 150 мл. Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза с контрастным усилением (от 15.08.2023): размеры предстательной железы 47 × 33 × 36 см, центральная зона увеличена в размерах, пролабирует в мочевого пузырь, сигнал от нее неравномерно снижен на T2. После внутривенного контрастирования отмечаются очаги PI-RADS 5 в периферической зоне с обеих сторон.

В последующем пациент наблюдался в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина». 17.08.2023 выполнена мультифокальная биопсия предстательной железы. Данные гистологического исследования (от 21.08.2023): ацинарная аденокарцинома предстательной железы, максимальная сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8 (4 + 4), градирующая группа IV, с выраженным компонентом интрадуктальной карциномы, с периневральной инвазией в биоптатах № 6, 8 и 12; опухоль присутствует во всех биоптатах. Количество фрагментов с аденокарциномой — 12. Максимальный процент опухоли в биоптате 100 %.

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, органов брюшной полости с контрастным усилением и остеосцинтиграфии данных об отдаленном метастазировании не получено.

Установлен диагноз: РПЖ II стадии, сT2cN0M0, индекс Глисона 8 (4 + 4), ПВ клиническая группа.

Учитывая локализованный характер заболевания, отсутствие костных и висцеральных метастазов и соматической отягощенности пациента, на онкологическом консилиуме было принято решение о выполнении радикальной лапароскопической простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

21.09.2023 пациенту проведена операция в объеме радикальной лапароскопической простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии. Интраоперационно, во время выполнения задней диссекции предстательной железы было выявлено, что она интимно спаяна с передней стенкой прямой кишки. При выделении прямая кишка была вскрыта на протяжении 1 см. После выделения предстательной железы дефект был ушит двухрядным швом с помощью рассасывающегося шовного материала Vicryl 3.0.

Данные гистологического исследования (от 03.10.2023): ацинарная аденокарцинома предстательной железы, максимальный индекс Глисона 9 (4 + 5), прогностическая стадия IV, прогностическая группа V, с поражением правой и левой долей, периневральной и лимфоваскулярной инвазией, экстрапростатическим распространением, инвазией в левый семенной пузырек. В общей сложности исследовано 24 лимфатических узла, в 3 из которых метастазы аналогичного рака. Хирургический край резекции проходит по опухоли по передней части предстательной железы справа (протяженность положительного края 1,1 мм и 0,2 мм), передней части слева (протяженность положительного края 0,3 мм) и задней части слева (протяженность положительного края 1 мм). Стадия (по системе стадирования AJCC/TNM 8-го издания): pT3b pN1 (3/24) LVI, PnI, R1.

Установлен диагноз: РПЖ IV стадии, pT3bpN1cM1cLv1Pn1R1, индекс Глисона 9 (4 + 5), II клиническая группа. Хирургическое лечение: лапароскопическая радикальная простатэктомия, тазовая лимфодиссекция 21.09.2023.

Учитывая стадию заболевания, наличие положительного операционного края и риск прогрессирования,

на онкологическом консилиуме от 13.11.2023 рекомендовано выполнение дистанционной лучевой терапии по радикальной программе на ложе удаленной предстательной железы и зону регионарного лимфооттока и андрогендепривационной терапии до 2 лет.

Пациенту проведен курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе с 15.11.2023 по 03.01.2024 на область ложа удаленной предстательной железы (суммарная очаговая доза 70,8 Гр) и зону регионарного лимфооттока (суммарная очаговая доза 50 Гр). Андрогендепривационная терапия (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней) начата с 08.11.2023.

Пациент регулярно проходил контрольные обследования, по результатам которых от апреля и июля 2024 г. данных о наличии рецидива/отдаленного метастазирования не выявлено.

В связи с повышением уровня общего ПСА >2 нг/мл от надир (надир 0,062 нг/мл) после проведения радикальной лапароскопической простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и дистанционной лучевой терапии пациенту 24.01.2025 выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСАМ): признаков локального рецидива не выявлено, обнаружен солидный очаг с выраженной гиперэкспрессией в левом яичке, единичный очаг в левом легком, V ребре слева, подвздошной левой лобковой кости.

Результат анализа крови на тестискулярные онкомаркеры и тестостерон общий (от 07.02.2025): тестостерон общий 0,15 нг/мл, альфа-фетопrotein 5 МЕ/мл, бета-хорионический гонадотропин человека 0,1 мМЕ/мл, лактатдегидрогеназа 172 ед/л.

Установлен диагноз: РПЖ IV стадии, pT3bpN1cM1cLv1Pn1R1, индекс Глисона 9 (4 + 5); прогрессирование онкологического процесса от января 2025 г. (метастатическое поражение левого легкого, костей скелета, левого яичка); IV клиническая группа.

В целях удаления новообразования в яичке и эндогенной андрогенной депривации 10.02.2025 пациенту была выполнена двусторонняя орхидэктомия.

Данные гистологического исследования (от 14.02.2025): 1) в придатке левого яичка (рис. 1) обнаружен рост ацинарной аденокарциномы (рис. 2) с васкулярной (рис. 3) и периневральной (рис. 4) инвазией, идентичной по строению с карциномой предстательной железы; в краях резекции опухолевого роста нет; в левом яичке атрофия семенных канальцев с отсутствием сперматогенеза; 2) в правом яичке атрофия семенных канальцев с отсутствием сперматогенеза; в левом придатке фиброз стромы и расширение просветов семявыносящих протоков (рис. 5, 6).

Для определения возможностей для целевой терапии был проведен анализ на наличие патогенных мутаций в генах системы репарации ДНК (HRR). Исследование выполнено методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на панели, включающей гены BRCA1,



Рис. 1. Макрофотография. Левое яичко
Fig. 1. Macro photograph. Left testicle

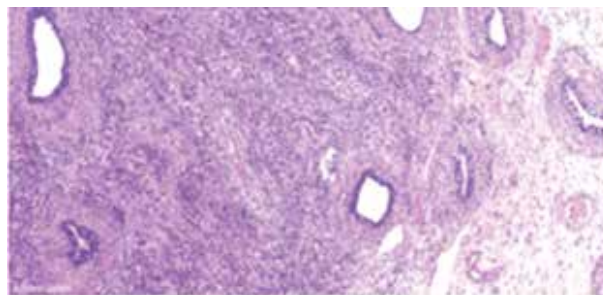


Рис. 2. Гистологическое исследование. Придаток левого яичка (окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 2. Histological examination. Epididymis of the left testicle (hematoxylin and eosin staining)

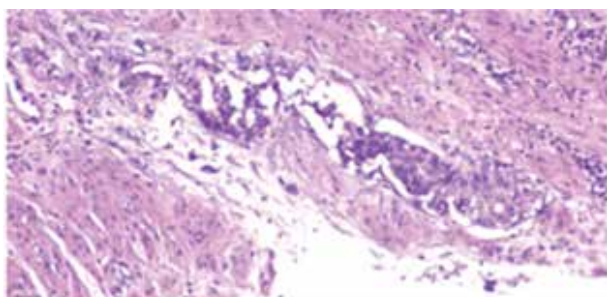


Рис. 3. Гистологическое исследование. Опухолевые эмболы (окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 3. Histological examination. Tumor emboli (hematoxylin and eosin staining)

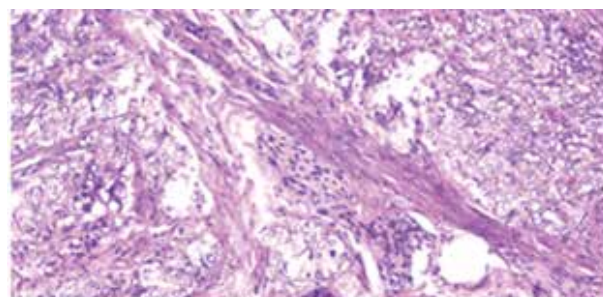


Рис. 4. Гистологическое исследование. Периневральный рост (окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 4. Histological examination. Perineural growth (hematoxylin and eosin staining)



Рис. 5. Макрофотография. Правое яичко
Fig. 5. Macro photograph. Right testicle

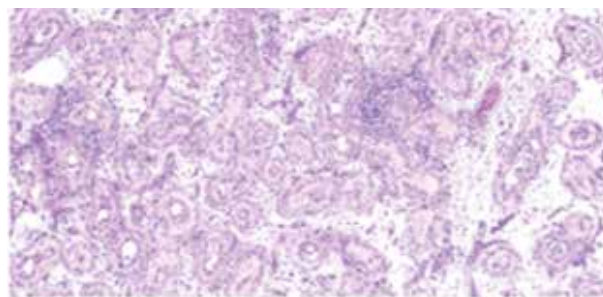


Рис. 6. Гистологическое исследование. Атрофия семенных канальцев (окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 6. Histological examination. Atrophy of the seminiferous tubules (hematoxylin and eosin staining)

BRCA2, ATM, CHEK2, CDK12 и др. Биологическим материалом для исследования послужил образец ткани метастаза в придатке яичка, полученный в ходе орхидэктомии. По результатам анализа патогенных мутаций в генах HRR не выявлено. Данный результат позволил исключить терапию ингибиторами PARP на текущем этапе и стал дополнительным обоснованием для назначения энзалутамида.

24.02.2025 проведен онкологический консилиум. С учетом прогрессирования опухолевого процесса с висцеральным метастазированием (левое легкое, придаток левого яичка), множественного метастазирования в кости скелета (очаги в V ребре, левой подвздошной и лобковой кости), высокого индекса Глисона (9 (4 + 5)), возраста пациента, его соматического статуса (ECOG 1 (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная

группа исследования рака)), стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли, ранее проведенного лечения, отсутствия мутации в генах *HRR* было принято решение о прекращении гормональной терапии аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и начале терапии ингибитором андрогенных рецепторов энзалутамидом в дозе 160 мг/сут длительно.

В настоящее время пациент принимает энзалутамид в дозе 160 мг/сут. Пациент находится под динамическим наблюдением.

Обзор литературы

Наиболее часто РПЖ метастазирует в кости, легкие, печень и органы центральной нервной системы. По данным PubMed, описано около 200 клинических наблюдений по поводу метастазирования РПЖ в яичко, а в придаток яичка представлено только 23 клинических наблюдения [4–26]. Помимо метастазирования РПЖ в придаток яичка в современной литературе также описаны редкие случаи метастазирования в щитовидную железу [27, 28] или в уже существующий узел щитовидной железы [29].

Так, в клиническом наблюдении S. Serfling и соавт. у 73-летнего мужчины с РПЖ (pT3bN0; индекс Глисона 7) через 8 лет после радикальной простатэктомии и лучевой терапией развился биохимический рецидив (уровень ПСА 1,1 нг/мл). Через 4 года пациенту выполнена субкапсулярная орхидэктомия с эндогенной андрогенной депривацией. Левый придаток яичка был удален, и по данным патоморфологического исследования метастатическое поражение было подтверждено [4].

О метастазировании РПЖ в придаток яичка также сообщается S. Santos-Lopes и соавт. В работе описан случай мужчины 69 лет европеоидной расы, имевшего в анамнезе колоректальную аденокарциному в возрасте 37 лет, который в возрасте 63 лет был подвергнут радикальной простатэктомии и адъювантной лучевой терапии в связи с РПЖ (pT3N0M0R1, индекс Глисона 8 (5 + 3)). Через 5 лет после лечения РПЖ был выявлен биохимический рецидив. Сканирование костей и компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза не выявили метастатического поражения или местного рецидива. Поскольку уровень ПСА в сыворотке крови продолжал повышаться, достигнув 20 нг/мл, была проведена ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, показавшая высокий захват в левом яичке и ретровезикальном пространстве. Магнитно-резонансная томография органов малого таза подтвердила наличие твердого гетерогенного узелка размером 2,2 см, гипointенсивного в последовательности T2, с артериальной васкуляризацией. В связи с неопределенностью в отношении опухолевого или воспалительного происхождения узла была выполнена радикальная орхидэктомия слева. Поражение было ограничено придатком яичка, за исключением паренхимы яичка.

При гистологическом исследовании поражение состояло из злокачественных желез, инфильтрирующих вокруг придатков яичка, а также жировой ткани и нервно-сосудистых структур. Иммуногистохимическое окрашивание на ПСА продемонстрировало сильную диффузную цитоплазматическую иммунореактивность в опухолевых железах [5].

J. Zhang и соавт. представили клиническое наблюдение метастазирования РПЖ в яичко и придаток яичка до проведения радикального лечения. В июле 2012 г. 69-летний мужчина был госпитализирован в Первую больницу Шицзячжуана (Китай) с 2-летним анамнезом симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, включая повышенную частоту мочеиспускания, ноктурию и слабую струю мочи, без дизурии и гематурии. При плановом осмотре за 1 мес до госпитализации было установлено, что уровень ПСА в сыворотке крови составлял >100 нг/мл. Физикальный осмотр показал, что правое яичко немного увеличено и жесткое, без болезненности. Аномалий в семенном канатике и левом яичке не обнаружено. При магнитно-резонансной томографии выявлена карцинома предстательной железы с поражением семенных пузырьков. При биопсии предстательной железы выявлена аденокарцинома предстательной железы с индексом Глисона 3 + 3. Иммуногистохимическое исследование показало сильное положительное окрашивание простатической кислотой фосфатазы (PAP) (+++), ПСА (+++) и P504s (+++), но не p63 (–) и CK34βE12 (–). Метастатическая оценка грудной клетки, брюшной полости, таза, костей, почек, мочеточников, мочевого пузыря, печени и селезенки была отрицательной. Пациенту проведена двусторонняя орхидэктомия. Патоморфологическое исследование яичек показало, что правое яичко, белочная оболочка и придаток яичка были инфильтрированы метастатической аденокарциномой. Под микроскопом злокачественные клетки опухолей наблюдались в пределах интерстиций паренхимы яичка под капсулой. Клетки проникли в семенные канальцы и продемонстрировали дискогезивный характер роста. Иммуногистохимическое исследование еще раз показало сильное положительное окрашивание на PAP (+++), ПСА (+++) и P504s (+++). Левое яичко и придаток яичка были в норме [6].

Отдельно нужно отметить частоту прогрессирования онкологического процесса после ранее проведенного радикального или нерадикального лечения. В исследовании I. Tomasković и соавт. проанализирована 371 история болезни пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, у 277 (74,6 %) из них диагностирован РПЖ pT2, у 94 (25,4 %) – местно-распространенный РПЖ pT3. Средний возраст пациентов составил 67,6 года, средний индекс Глисона – 6,78, средний уровень ПСА до операции – 11,45 нг/мл. Из 277 пациентов с pT2 у 233 (84 %) был отрицатель-

ный хирургический край, у 44 (16 %) — положительный хирургический край. Только у 3 % пациентов с отрицательным хирургическим краем выявлен биохимический рецидив. Среди пациентов с pT2 с положительным хирургическим краем у 18 (41 %) выявлен биохимический рецидив, в то время как у 26 через 3 года наблюдения рецидива не было. Авторы пришли к выводу, что положительный хирургический край оказал неблагоприятное влияние на выживаемость без биохимического прогрессирования (3 % «—» против 41 % «+»; $p < 0,001$). Не обнаружено различий в возрасте, дооперационном уровне ПСА, индексе Глисона и сроках наблюдения между пациентами без биохимического рецидива с положительным хирургическим краем и с биохимическим рецидивом с положительным хирургическим краем. Среднее время до рецидива у пациентов с pT2 с положительным хирургическим краем вмешательства составило 15,7 мес. Наличие положительного или отрицательного хирургического края у пациентов с pT2 влияет на биохимическое прогрессирование, но только у 41 % пациентов с хирургическим положительным краем наблюдается биохимический рецидив через 3 года наблюдения [30].

Z. Venclovas и соавт. выполнили систематический анализ 433 историй болезни мужчин, которым проводилось лечение с 2001 по 2017 г., и оценили время до биохимического рецидива после радикальной простатэктомии без нео- или адьювантного лечения и риск клинического прогрессирования и смертности, связанной с раком у пациентов с РПЖ высокого риска. Критериями включения в исследование были клиническая стадия $\geq T2c$, индекс Глисона ≥ 8 , уровень предоперационного ПСА ≥ 20 нг/мл. Критериями исключения — нео- или адьювантное лечение и неполные данные последующего наблюдения. Показатели биохимического рецидива, прогрессирования онкологического процесса и смертности, связанной с РПЖ, составили 47,8 % (207/433), 11,3 % (49/433) и 5,5 % (24/433) соответственно. Медиана времени наблюдения после радикальной простатэктомии составила 64 (40–110) мес. Десятилетний срок без биохимического рецидива составил 34,2 %, без прогрессирования — 81 %, выживаемость — 90,1 %. Мужчины с выявленным биохимическим рецидивом были проанализированы на предмет риска прогрессирования и смертности от РПЖ в зависимости от времени до наступления биохимического рецидива. Наиболее информативной отсечкой по времени от радикальной простатэктомии до прогрессирования онкологического процесса и смертности от РПЖ был ≤ 1 год ($p < 0,008$). Авторы сообщают, что согласно этому показателю, пациенты были разделены на 2 группы: биохимический рецидив выявлялся в течение 1 года и через 1 год после проведенного лечения. Показатель 10-летней выживаемости без прогрессирования составил 49,8 % у мужчин с ранним биохимическим реци-

дивом против 81,1 % у мужчин с поздним биохимическим рецидивом; выживаемость составила 70,9 % против 92,8 % ($p = 0,001$). Многофакторный анализ подтвердил, что время до биохимического рецидива в течение 1 года предсказывает клиническое прогрессирование ($p = 0,005$) и смерть от рака ($p = 0,03$) [31].

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение метастазирования РПЖ в придаток яичка является ценным дополнением к крайне ограниченному числу подобных случаев в литературе [4–26]. Его анализ позволяет обсудить несколько важных клинических и патогенетических аспектов.

Преобладающими локализациями метастазов РПЖ являются кости, регионарные и отдаленные лимфатические узлы, легкие, печень и надпочечники [3]. Метастазирование в яичко встречается редко (около 200 описаний), а в придаток яичка — исключительно редко (23 случая) [4–26]. Теоретическими путями диссеминации в придаток яичка могут быть ретроградное распространение по просвету семявыносящего протока, лимфогенный путь (через общие лимфатические коллекторы таза и паховой области) или гематогенный путь. Отсутствие поражения паренхимы яичка в нашем случае при наличии опухоли именно в придатке косвенно может указывать на ретроградный или лимфогенный механизм, хотя точно установить его не представляется возможным. Данный случай развился у пациента с исходно неблагоприятными прогностическими факторами: высокий уровень ПСА (23 нг/мл), высокий индекс Глисона (8, затем 9), стадия pT3b (экстрапростатическое распространение, инвазия в семенной пузырек), pN1 (метастазы в 3 из 24 лимфатических узлов) и положительный хирургический край (R1) после простатэктомии. Как показывают исследования [30, 31], наличие положительного края (R1) и короткий период до биохимического рецидива (менее 1 года) являются мощными предикторами раннего клинического прогрессирования и плохого онкологического исхода. Раннее мультифокальное прогрессирование, включая редкую локализацию в придатке яичка, полностью соответствует агрессивному биологическому поведению данной опухоли. Как и в ранее описанных случаях [4, 5, 18], ключевую роль в диагностике метастаза в придатке яичка сыграла ПЭТ/КТ с ПСМА. Этот метод продемонстрировал свою высокую чувствительность в выявлении очагов прогрессирования при низком уровне ПСА (2 нг/мл), включая нетипичные локализации, которые могли быть пропущены при стандартной компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Наблюдение S. Santos-Lopes и соавт. [5] также подчеркивает сложность дифференциальной диагностики между метастазом и воспалительным процессом в придатке даже при использовании магнитно-резонансной

томографии, делая ПЭТ/КТ с ПСМА незаменимым инструментом в подобных сомнительных ситуациях. Гистологическое исследование материала остается «золотым стандартом» подтверждения метастатического поражения. Двусторонняя орхидэктомия в данном случае была выполнена с 2 целями: 1) как метод максимальной андрогенной блокады в рамках лечения метастатического кастрационно-чувствительного РПЖ; 2) как диагностическая и потенциально лечебная процедура в отношении выявленного в придатке очага. Появление метастазов в нетипичных локализациях, таких как придаток яичка, часто ассоциировано с широкой диссеминацией заболевания и агрессивным течением, что подтверждается одновременным выявлением у нашего пациента метастазов в костях и легком. Раннее появление таких метастазов после комплексного лечения является крайне неблагоприятным прогностическим фактором [31].

Заключение

Данное клиническое наблюдение представляет редкий случай метастатического поражения придатка левого яичка ацинарной аденокарциномой предста-

тельной железы. Этот случай подчеркивает несколько ключевых аспектов:

- Редкость метастазирования. Метастазы РПЖ в придатке яичка остаются исключительно редким событием, что подтверждается ограниченным числом (23 случая) описанных в мировой литературе случаев.
- Роль современных методов визуализации. ПЭТ/КТ с ПСМА сыграла решающую роль в выявлении этого неочевидного очага метастатического поражения при биохимическом рецидиве.
- Агрессивность заболевания. раннее мультифокальное прогрессирование, несмотря на комплексное лечение, отражает высокую биологическую агрессивность опухоли (индекс Глисона 9 (4 + 5), стадия pT3bN1, положительный хирургический край R1).

Это наблюдение вносит вклад в накопление данных об экстраординарных путях метастазирования РПЖ и подчеркивает необходимость высокой настороженности в отношении нетипичных локализаций рецидива при использовании высокочувствительных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с ПСМА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang L., Lu B., He M. et al. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Front Public Health* 2022;10:811044 DOI: 10.3389/fpubh.2022.811044
2. Chu F., Chen L., Guan Q. et al. Global burden of prostate cancer: age-period-cohort analysis from 1990 to 2021 and projections until 2040. *World J Surg Oncol* 2025;23(1):98. DOI: 10.1186/s12957-025-03733-1
3. Gomez P. Prediction of metastatic site based on somatic gene mutations in primary tumors in prostate cancer. *Ann Urol Oncol* 2023. DOI: 10.1101/2023.12.01.23299298
4. Serfling S., Luther A., Kosmala A. et al. Epididymal metastasis of prostate cancer detected with 68Ga-PSMA-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41(10):792–3. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001302
5. Santos-Lopes S., Lobo J., Henrique R. et al. Epididymal metastasis from prostate adenocarcinoma: an unusual and challenging diagnosis suspected in gallium-68 prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography and histologically confirmed. *Urol Ann* 2017;9(1): 89–91. DOI: 10.4103/0974-7796.198886
6. Zhang J., Dong M., Hu X. et al. Prostatic adenocarcinoma presenting with metastases to the testis and epididymis: a case report. *Oncol Lett* 2015;11(1):792–4. DOI: 10.3892/ol.2015.3920
7. Markovic B. Metastasis of the epididymis disclosing cancer of the prostate. *Apropos of a case. Ann Urol (Paris)* 1988;22(2):143–5.
8. Mittal J., Dorairajan L.N., Manikandan R. et al. Testicular and epididymal metastasis from prostate carcinoma: a rare manifestation of common disease. *J Clin Diagn Res* 2017;11(9):PD01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2017/20526.10559
9. Heman-Ackah C., Fox A.T., El-Jabbour J. Epididymal metastasis from carcinoma of the prostate. *Sci World J* 2004;4:262–5. DOI: 10.1100/tsw.2004.61
10. Janssen S., Bernhards J., Anastasiadis A.G. et al. Solitary testicular metastasis from prostate cancer: a rare case of isolated recurrence after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2010;30(5):1747–50.
11. Puigvert A., Vázquez L., Santaularia, J.M. Metastasis of prostatic carcinoma in the epididymis. *Eur Urol* 1978;4(3):226–7. DOI: 10.1159/000473955
12. Sarma D.P., Weiner M., Weilbaeher T.G. Epididymal metastasis from prostatic cancer. *J Surg Oncol* 1983;24(4):323–4. DOI: 10.1002/jso.2930240416
13. Guajardo Guajardo J., Aguilo Lucia F., Serrallach Mila N., Bernat Landoni R. Metastasis to the testis and epididymis of a prostatic carcinoma: apropos of a case. *Actas Urol Esp* 1984;8(5):339–42.
14. Wiebe B., Warnøe H., Klarlund M. et al. Epididymal metastasis from prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27(1):139–40. DOI: 10.3109/00365599309182296
15. Bahnson R.R., Snopek T.J., Grayhack J.T. Epididymal metastasis from prostatic carcinoma. *Urology* 1985;26(1):71–3. DOI: 10.1016/0090-4295(85)90131-1
16. Kovi J., Jackson A.G., Jackson M.A. et al. Solitary epididymal metastasis from carcinoma of prostate. *Urology* 1974;4(1):95–8. DOI: 10.1016/s0090-4295(74)80269-4
17. Thon W., Mohr W., Altwein J.E. Testicular and epididymal metastasis of prostate cancer. *Urologe A* 1985;24(5):270–3.
18. Polverari G., Ceci F., Graziani T. et al. A rare case of epididymal metastasis after radical prostatectomy detected by 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Genitourinary Cancer* 2016. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.12.011

19. Talbot R.W., McCann B.G. Secondary prostatic tumour of the spermatic cord and epididymis 5 years after prostatectomy and vasectomy. *Br J Urol* 1979;51(5):11. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1979.tb04246.x
20. Addonizio J.C., Thelmo W. Epididymal metastasis from prostatic carcinoma. *Urology* 1981;18(1):80–1. DOI: 10.1016/0090-4295(81)90299-5
21. Anastasiadis A.G., Ebert T., Gerharz C.D. et al. Epididymal metastasis of a prostatic carcinoma. *Urol Int* 1998;61(1):62–4. DOI: 10.1159/000030226
22. Puigvert A., Vázquez L., Santaularia J.M. Metastasis of prostatic carcinoma to the epididymis. *Arch Esp Urol* 1978;31(5):469–74.
23. Rizk C.C., Scholes J., Chen S.K. et al. Epididymal metastasis from prostatic adenocarcinoma mimicking adenomatoid tumor. *Urology* 1990;36(6):519–22. DOI: 10.1016/0090-4295(90)80194-r
24. Wilenius R., Seppänen J. Two unusual cases of metastasis of prostatic cancer: metastases to the spermatic cord and the epididymis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1969;58(4):330–2.
25. Sneiders A., Heller J.E. Epididymal metastasis from prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1990;65(1):101–2. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1990.tb14941.x
26. Gaskin D.A., Shah D. Bilateral epididymal metastases from primary adenocarcinoma of the prostate. *West Indian Med J* 2003;52(4):341–2.
27. Selimoglu H., Duran C., Saraydaroglu O. et al. Prostate cancer metastasis to thyroid gland. *Tumori* 2007;93(2):214–6.
28. Eichhorn J., Nelson N., Raichandani S. et al. Prostate-specific membrane antigen PET/CT detection of prostate cancer metastasis to thyroid and cricoid cartilages. *Clin Nucl Med* 2024; 49(5):481–3. DOI: 10.1097/RLU.0000000000005111
29. Chalker C., Yilmaz B., Trone K. et al. Use of PSMA PET/CT to detect prostate cancer metastatic to a preexisting thyroid nodule. *NPJ Precis Oncol* 2024;8(1):132. DOI: 10.1038/s41698-024-00619-5
30. Tomasković I., Milčić V., Tomić M. et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy on disease progression and adjuvant treatment in pathologically localized prostate cancer. *Coll Antropol* 2015;39(4):811–6.
31. Venclovas Ž., Jievaltas M., Milonas D. Significance of time until PSA recurrence after radical prostatectomy without neo- or adjuvant treatment to clinical progression and cancer-related death in high-risk prostate cancer patients. *Front Oncol* 2019;9:1286. DOI: 10.3389/fonc.2019.01286

Вклад авторов

Д.М. Ягудаев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

В.А. Беженар: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

В.С. Остапчук: написание текста рукописи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.M. Yagudaev: developing the research design, article writing;

V.A. Bezhenar: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

V.S. Ostapchuk: article writing, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

В.С. Остапчук / V.S. Ostapchuk: <https://orcid.org/0009-0001-7079-6775>

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: 29.04.2026. Принята к публикации: 24.07.2026. Опубликовано онлайн: 29.09.2026.

Article submitted: 29.04.2026. Accepted for publication: 24.07.2026. Published online: 29.09.2026.

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей после радикальной цистэктомии: первичный очаг, рецидив рака мочевого пузыря или *de novo* опухоль Хирургическое лечение

Д.В. Перлин^{1,2}, А.О. Шманев^{1,2}, Ш.Н. Шамхалов¹, В.П. Зипунников^{1,2}

¹ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волжский, ул. им. Генерала Карбышева, 86;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Контакты: Артем Олегович Шманев sparta238@yandex.ru

Рецидивы уротелиального рака в верхних мочевыводящих путях (ВМП) после радикальной цистэктомии наблюдаются у 0,9–9,8 % пациентов. В связи с относительно невысокой частотой встречаемости не разработано рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению рецидивов уротелиального рака в верхних отделах мочевого тракта после радикальной цистэктомии.

Цель работы – представить оригинальный опыт оперативного лечения рецидива рака мочевого пузыря после радикальной цистэктомии в ВМП.

У пациента 69 лет через 24 мес после лапароскопической радикальной цистпростатэктомии с уретрэктомией развился гидронефроз левой почки, при компьютерной томографии обнаружено образование в лоханке. При нефроскопии выявлена опухоль лоханки и чашечек, гистологически – уротелиальная карцинома G₂.

Пациенту выполнена нефруретерэктомия полностью экстраперитонеально. При гистологическом исследовании удаленного препарата подтверждена уротелиальная карцинома в лоханке, pT2N0M0. Через 36 мес после операции уровень креатинина сыворотки составлял 132 мкмоль/л, признаков рецидивов заболевания не отмечено.

Показана эффективность выполнения радикальной нефруретерэктомии с иссечением прилежащего фрагмента кишечного сегмента ретроперитонеоскопическим доступом в качестве хирургического лечения рецидива уротелиального рака в ВМП после радикальной цистэктомии. Выполнение отдельных анастомозов мочеточников с кишечным кондуитом при радикальной цистэктомии облегчает лечение в случаях возникающих осложнений со стороны ВМП. Показана необходимость разработки протоколов выявления первичных уротелиальных опухолей ВМП перед радикальной цистэктомией. Требуется дальнейшие исследования для определения алгоритма раннего выявления и лечения такого рода относительно редких осложнений.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, рецидив уротелиального рака, опухоль верхних мочевыводящих путей

Для цитирования: Перлин Д.В., Шманев А.О., Шамхалов Ш.Н., Зипунников В.П. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей после радикальной цистэктомии: первичный очаг, рецидив рака мочевого пузыря или *de novo* опухоль. Хирургическое лечение. Онкоурология 2026;22(2):95–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-95-99>

Urothelial cancer of the upper urinary tract after radical cystectomy: primary focus, recurrence of bladder cancer or *de novo* tumor. Surgical treatment

D.V. Perlin^{1,2}, A.O. Shmanev^{1,2}, Sh.N. Shamkhalov¹, V.P. Zipunnikov^{1,2}

¹Volgograd Regional Urology Center; 86 im. Generala Karbysheva St., Volgzhsky 404120, Russia;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Palshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Contacts: Artem Olegovich Shmanev sparta238@yandex.ru

Recurrence of urothelial carcinoma in the upper urinary tract after radical cystectomy is observed in 0.9–9.8 % of patients. Due to the relatively low incidence of cancer, there are no clear recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of recurrence of urothelial cancer in the upper urinary tract after radical cystectomy.

The aim of the work is to present the original experience of surgical treatment of relapsed bladder cancer after radical cystectomy in the upper urinary tract.

Patient, 69 years 24 months after laparoscopic radical cystoprostatectomy with urethrectomy, developed hydronephrosis of the left kidney, computed tomography revealed a formation in the pelvis. Nephroscopy revealed a tumor of the pelvis and calyces, histologically - transitional cell carcinoma G₂.

Nephruerectomy was performed completely extraperitoneally. Histological examination of the removed specimen confirmed transitional cell carcinoma in the pelvis: pT2N0M0. 36 months after surgery, serum creatinine was 132 µmol/L, and there were no signs of disease recurrence.

The efficacy of radical nephruerectomy with excision of the adjacent fragment of the intestinal segment in recurrences of urothelial carcinoma in the upper urinary tract after radical cystectomy has been shown. Separate ureteral anastomoses with intestinal conduit during radical cystectomy are facilitates treatment in cases of complications from the upper urinary tract. The need to develop protocol for the detection of primary urothelial tumors of the upper urinary tract during preoperative examination before radical cystectomy is shown. Further research is needed to determine an algorithm for the early detection and treatment of this kind of relatively rare complications.

Keywords: radical cystectomy, recurrence of urothelial cancer, tumor of the upper urinary tract

For citation: Perlin D.V., Shmanev A.O., Shamkhalov Sh.N., Zipunnikov V.P. Urothelial cancer of the upper urinary tract after radical cystectomy: primary focus, recurrence of bladder cancer or *de novo* tumor. Surgical treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(2):95–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-95-99>

Введение

Рецидивы уротелиального рака в верхних мочевыводящих путях (ВМП) после радикальной цистэктомии встречаются довольно редко. По некоторым данным, они наблюдаются у 0,9–9,8 % пациентов [1]. Однако их развитие сопровождается плохим прогнозом, что отчасти объясняется поздней диагностикой [2].

В связи с относительно невысокой частотой встречаемости не разработано четких рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению рецидивов уротелиального рака в верхних отделах мочевого тракта после радикальной цистэктомии [3].

Цель работы – представить оригинальный опыт оперативного лечения рецидива рака мочевого пузыря (РМП) после радикальной цистэктомии в ВМП.

Клинический случай

Пациент Л., 69 лет, обратился с рецидивом уротелиального рака через 2 года после ранее выполненной в другой клинике секторальной резекции мочевого пузыря. По данным гистологического исследования после диагностической трансуретральной резекции мочевого пузыря была подтверждена мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома G₂, в том числе в области задней уретры. Выполнена лапароскопическая радикальная цистпростатэктомия с интракорпоральным формированием илеум-кондуита с раздельными уретероилоанастомозами. Через 10 дней отсрочено была выполнена уретрэктомия.

Через 24 мес во время планового обследования при ультразвуковом исследовании обнаружена каликозктазия слева. При компьютерной томографии выявлено образование в лоханке левой почки, выполнены перкутанная нефроскопия, биопсия (рис. 1). По данным гистологиче-



Рис. 1. Перкутанная нефроскопия
Fig. 1. Percutaneous nephroscopy

ского исследования подтверждена уротелиальная карцинома G₂. Опухоль распространялась на лоханку и шейку нижней и средней чашечки. При эндоскопическом осмотре кондуита патологических изменений не выявлено.

Принято решение о выполнении нефруреректомии. С учетом ранее проведенных операций на органах брюшной полости, в том числе открытых, операцию решили выполнить экстраперитонеально.

Первая часть вмешательства представляла собой относительно стандартную процедуру. Осуществлен стандартный ретроперитонеоскопический доступ слева. Выделены, дважды клипированы и пересечены почечная артерия и вена, выполнена парааортальная лимфодиссекция от почечной артерии до общих подвздошных сосудов (ниже паравазальная клетчатка практически отсутствовала, вероятно, вследствие ранее выполненной радикальной цистэктомии).

Выделен проксимальный отдел мочеточника и тут же клипирован (рис. 2). Основная сложность состояла в мо-



Рис. 2. Компьютерная томография, сагитальный срез. Опухоли левой почки обозначены стрелками
Fig. 2. Computed tomography, sagittal section. Arrows show tumors of the left kidney



Рис. 3. Компьютерная томография, аксиальные срезы. Опухоли правой почки обозначены стрелками
Fig. 3. Computed tomography, axial section. Arrows show tumors of the right kidney

На 2-м этапе лечения после динамического наблюдения и подтверждения стабильности образований левой почки при контрольной МСКТ пациентке 24.09.2024 выполнена плановая лапароскопическая парциальная нефрэктомия слева. Интраоперационно удалены все 5 визуа-

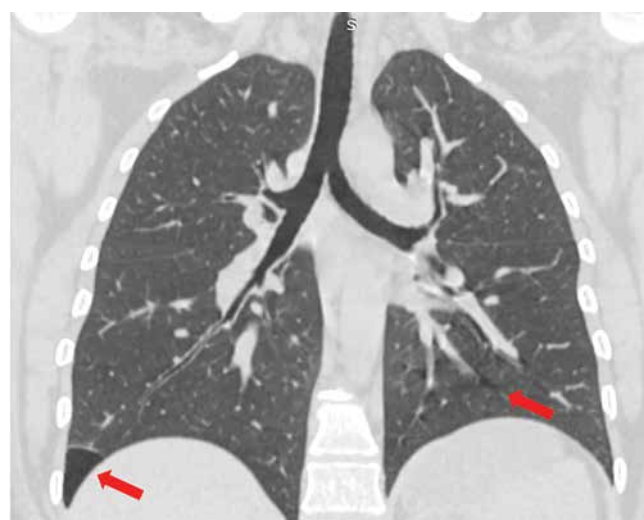
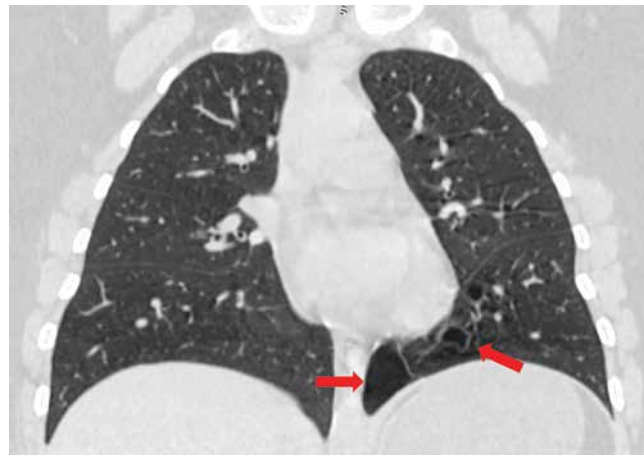


Рис. 4. Компьютерная томография, фронтальные срезы. Пневмокисты обоих легких обозначены стрелками
Fig. 4. Computed tomography, frontal section. Arrows show pulmonary cysts in both lungs

лизированных опухолевых узлов. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований материала правой почки: выявлены множественные опухолевые узлы, морфологически и иммунофенотипически. Из удаленных 11 узлов в 6 опухолевые клетки демонстрировали диффузную цитоплазматическую и мембранную экспрессию E-кадгерина, CD117, EMA и очаговую — PAX8 и CK7, что соответствует иммунофенотипу хромобластного ПКР. В 5 опухолевых узлах гистологическая и иммунофенотипическая картина соответствует онкоцитомам (рис. 6, 7). Заключение патоморфолога содержало рекомендацию об исключении BHDS.

Результаты молекулярно-генетического тестирования. В образце периферической крови пациентки при секвенировании гена *FLCN* обнаружена патогенная герминативная мутация. Заключение врача-генетика: выявлен гетерозиготный вариант *c.1285dupC (p.His429ProfsTer27)*

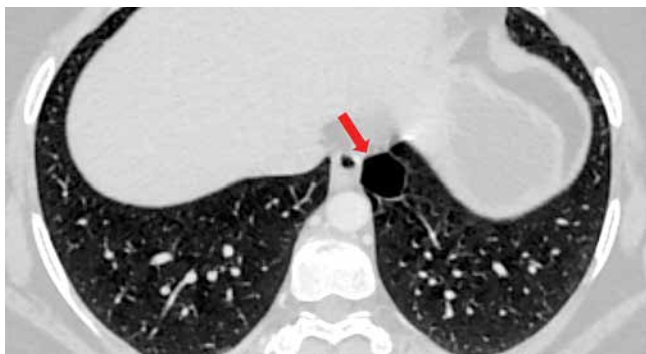


Рис. 5. Компьютерная томография, поперечный срез. множественные пневмокисты обоих легких обозначены стрелками
Fig. 5. Computed tomography, transverse section. Arrows show multiple pulmonary cysts in both lungs

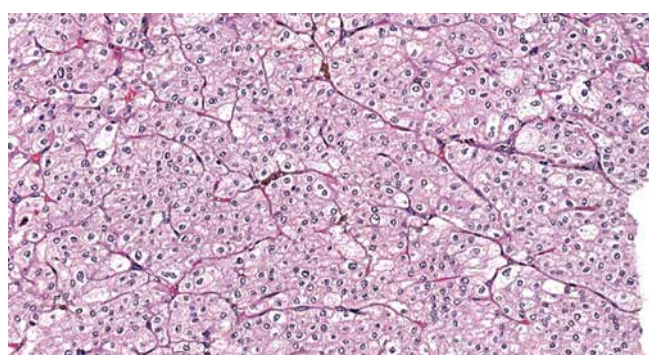
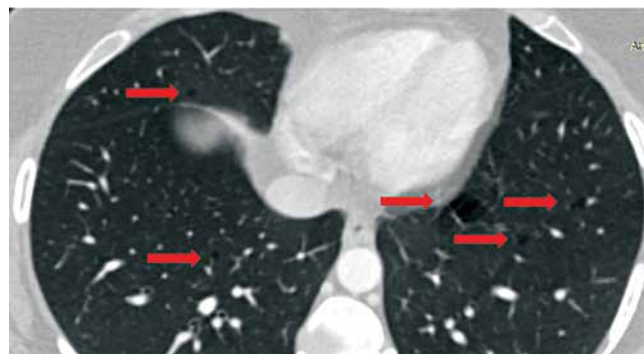


Рис. 6. Гистологическая картина хромофобного рака
Fig. 6. Histological picture of chromophobe cancer

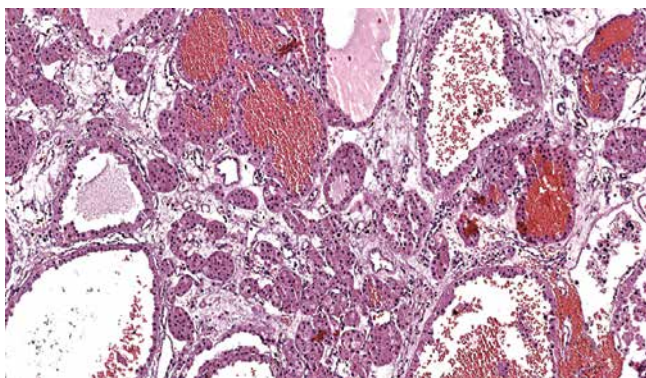


Рис. 7. Гистологическая картина онкоцитомы
Fig. 7. Histological picture of oncocytoma

в гене *FLCN*, классифицированный как патогенный согласно рекомендациям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics, Американский колледж медицинской генетики и геномики). Наличие данной мутации является молекулярно-генетическим подтверждением диагноза *BHDS*. Рекомендовано каскадное генетическое тестирование родственников 1-й степени родства.

При первичном осмотре кожные проявления синдрома (фиброфолликуломы) не были идентифицированы. Однако после получения результатов генетического ана-



Рис. 8. Фиброфолликуломы кожи (обозначены стрелками)
Fig. 8. Skin fibrofolliculomas (arrows)

лиза и целенаправленного повторного дерматологического осмотра на коже лица пациентки были выявлены характерные для *BHDS* фиброфолликуломы (рис. 8).

Пациентке выполнены двусторонние органосохраняющие вмешательства. Функция почек сохранена. Установлен диагноз: *BHDS*, подтвержденный генетически. Пациентке рекомендованы пожизненное динамическое наблюдение с ежегодной МСКТ почек и легких, а также генетическое консультирование членов семьи.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует типичные диагностические трудности и оптимальный алгоритм ведения пациента с *BHDS*, манифестировавшим изолированным почечным поражением.

Диагностические аспекты. Хотя заболевание дебютировало с почечных симптомов, комплексное обследование позволило выявить у пациентки все компоненты

классической триады BHDS: фиброфолликуломы кожи, хромофобный рак почки в сочетании с онкоцитомами и кисты легких. Ключевую роль в формировании подозрения на наследственный синдром сыграла комбинация 2 факторов: 1) лучевых «красных флагов» — билатеральность и мультифокальность поражения почек, а также выявление множественных легочных кист, которые являются патогномичным признаком поражения легких при BHDS и значительно повышают риск спонтанного пневмоторакса [6, 7]; 2) специфического гистологического спектра — сочетание онкоцитомы и хромофобного ПКР. Последнее особенно важно, так как белок фолликулин, кодируемый геном *FLCN*, выполняет функцию супрессора опухолевого роста [13–16], а его инактивация приводит к характерному спектру почечных новообразований [8]. Именно гистологическое заключение стало прямым показанием к углубленному генетическому тестированию.

Роль генетического тестирования. Верификация мутации в гене *FLCN* является «золотым стандартом»

диагностики [1–3]. Она не только подтверждает диагноз, но и имеет непосредственные клинические последствия: обосновывает выбор органосохраняющей тактики, инициирует пожизненный скрининг (почки, легкие) и делает обязательным каскадное генетическое тестирование родственников, что было продемонстрировано в крупных сериях случаев [9].

Хирургическая тактика. Выполнение двусторонней лапароскопической парциальной нефрэктомии полностью соответствует принципам лечения наследственных ПКР. При BHDS риск метакронных опухолей высок [8], что делает радикальную нефрэктомию недопустимой в плановой ситуации. Наш опыт подтверждает безопасность и эффективность этапного малоинвазивного органосохраняющего подхода.

Ограничения исследования. Работа представляет описание единичного клинического случая. Для определения точной частоты BHDS среди пациентов со «спорадическим» ПКР в регионе необходимы проспективные скрининговые исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R. et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002;2(2):157–64. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00104-6
- Kunogi M., Kurihara M., Ikegami T.S. et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet* 2010;47(4):281–7. DOI: 10.1136/jmg.2009.070565
- Lim D.H., Rehal P.K., Nahorski M.S. et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (*FLCN*) gene. *Human Mutat* 2010;31(1):E1043–51. DOI: 10.1002/humu.21130
- Birt A.R., Hogg G.R., Dubé W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113(12):1674–77. DOI: 10.1001/archderm.1977.01640120042005
- Misago N., Kimura T., Narisawa Y. Fibrofolliculoma/trichodiscoma and fibrous papule (perifollicular fibroma/angiofibroma): a revaluation of the histopathological and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol* 2009;36(9):943–51. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2009.01196.x
- Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M. et al. Pulmonary features of Birt-Hogg-Dube syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir Med* 2011;105(5):768–74. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.12.015
- Fröhlich B., Zeitz C., Matyas G. et al. Novel mutations in the folliculin gene associated with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2008;32(5):1316–20. DOI: 10.1183/09031936.00133207
- Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarker Prevent* 2002;11(4):393–400. Available at: <https://cebp.aacrjournals.org/content/11/4/393>. long (date of access: 19.12.2026).
- Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45(6):321–31. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304
- Ishii H., Oka H., Amemiya Y. et al. A Japanese family with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax: a possibility of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Int Med* 2009;48(16):1413–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1997
- Kim J., Yoo J.H., Kang D.Y. et al. Novel in-frame deletion mutation in *FLCN* gene in a Korean family with recurrent primary spontaneous pneumothorax. *Gene* 2012;499(2):339–42. DOI: 10.1016/j.gene.2012.02.047
- Published BHD Families by the BHD foundation. BHD Foundation, 2016. Available at: <https://www.bhdsyndrome.org/for-researchers/what-is-bhd/introduction/published-bhd-families/> (date of access: 19.12.2026).
- Hudon V., Sabourin S., Dydensborg A.B. et al. Renal tumour suppressor function of the Birt-Hogg-Dubé syndrome gene product folliculin. *J Med Genet* 2010;47(3):182–9. DOI: 10.1136/jmg.2009.072009
- Cash T., Gruber J., Hartman T. et al. Loss of the Birt-Hogg-Dubé tumor suppressor results in apoptotic resistance due to aberrant TGF-mediated transcription. *Oncogene* 2011;30(22):2534–46. DOI: 10.1038/onc.2010.627
- Hong S.B., Oh H., Valera V.A. et al. Inactivation of the *FLCN* tumor suppressor gene induces TFE3 transcriptional activity by increasing its nuclear localization. *PLoS One* 2010;5(12):e15793. DOI: 10.1371/journal.pone.0015793
- Furuya M., Hong S.B., Tanaka R. et al. Distinctive expression patterns of glycoprotein non-metastatic B and folliculin in renal tumors in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Sci* 2015;106(3):315–23. DOI: 10.1111/cas.12588

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность медицинскому персоналу, участвовавшему в обследовании и лечении пациентки, за их профессионализм и внимательное отношение. Особую признательность авторы выражают отделению лучевой диагностики за высококачественное выполнение мультиспиральной компьютерной томографии и точную интерпретацию результатов, а также хирургической команде за успешное проведение этапных лапароскопических органосохраняющих вмешательств.

Авторы также благодарят лаборатории гистологии, иммуногистохимии и молекулярной генетики за проведение генетического тестирования, позволившего установить наследственную природу заболевания.

Мы признательны пациентке за согласие на использование медицинских данных в научных целях и за ее вклад в развитие клинической практики и научного знания.

Acknowledgment

The authors sincerely thank medial staff who participated in examination and treatment of the patient for their professionalism and consideration. The authors want to specifically thank the Radiology Department for high-quality multislice computed tomography and accurate interpretation of the results, as well as the surgical team for successful staged laparoscopic organ-sparing interventions.

The authors also thank Histology, Immunohistochemistry and Molecular Genetics Laboratories for genetic testing which allowed to determine hereditary nature of the disease.

We thank the patient for agreeing to use her medical data for scientific purposes and her contribution to development of clinical practice and scientific knowledge.

Вклад авторов

Г.С. Петросян: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, выполнение оперативного вмешательства;

А.М. Грабский: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных;

А.В. Симонов: написание текста рукописи, выполнение гистологических, иммуногистохимических и генетических исследований;

Р.А. Амбарцумян: получение данных для анализа, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи;

К.Г. Арзуманян: обзор публикаций по теме статьи; выполнение оперативного вмешательства.

Authors' contributions

G.S. Petrosyan: development of the concept and design of the study, article writing, performance of surgical intervention;

A.M. Grabsky: development of the study concept and design, analysis of the obtained data;

A.V. Simonov: article writing, performing histological, immunohistochemical, and genetic studies;

R.A. Hambardzumyan: data collection for analysis, statistical analysis of the obtained data, article writing;

K.G. Arzumanyan: literature review on the topic of the article, performance of surgical intervention.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.С. Петросян / G.S. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0001-6079-0727>

А.М. Грабский / A.M. Grabsky: <https://orcid.org/0000-0001-9617-9073>

А.В. Симонов / A.V. Simonov: <https://orcid.org/0000-0001-8627-2469>

Р.А. Амбарцумян / R.A. Hambardzumyan: <https://orcid.org/0009-0008-8783-9090>

К.Г. Арзуманян / K.G. Arzumanyan: <https://orcid.org/0009-0008-1766-3093>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка предоставила информированное добровольное согласие на использование ее обезличенных медицинских данных в научных целях.

Compliance with patient rights. The patient provided informed voluntary consent for the use of her anonymized medical data for scientific purposes.

Статья поступила: 25.02.2026. Принята к публикации: 24.07.2026. Опубликовано онлайн: 29.09.2026.

Article submitted: 25.02.2026. Accepted for publication: 24.07.2026. Published online: 29.09.2026.

Заболеваемость и годовичная летальность больных раком полового члена в Российской Федерации Часть 1

В.М. Мерабишвили, М.В. Беркут, П.М. Горлин, А.К. Носов

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Рак полового члена относится к редким злокачественным опухолям: его распространенность колеблется от 0,1 до 5,9 случая на 100 тыс. мужчин. Данный вид рака часто остается в стороне из-за редко правильно диагностируемого заболевания и отсутствия осведомленности мужского населения о необходимости регулярных профилактических осмотров у врачей-урологов. Показатели существенно зависят от региона, однако в менее населенных субъектах заболеваемость и летальность значительно ниже, чем в крупных городах ввиду отсутствия диагностических мероприятий и низкой частоты обращения в случае проявления клинической симптоматики.

Цель исследования – первый на популяционном уровне анализ динамики показателей заболеваемости раком полового члена и смертности от него в Российской Федерации, а также оценка качества регистрации пациентов с данной патологией. Дополнительно изучены особенности годичной заболеваемости и летальности на основании данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа.

Материалы и методы. В работе использованы данные Международного агентства по изучению рака, популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа, а также НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Для углубленного анализа эпидемиологических характеристик, включая показатели годичной заболеваемости и летальности больных раком полового члена, применялась база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. Общая выборка исследования составила 2728 зарегистрированных случаев рака полового члена.

Результаты и заключение. В интервале с 2000 по 2023 г. в России зафиксирован рост как общего количества случаев, так и стандартизированного показателя заболеваемости раком полового члена, который увеличился с 0,54 до 0,98 на 100 тыс. населения. Начиная с 2019 г. отмечается тенденция к снижению уровня стандартизированного показателя.

Ключевые слова: рак полового члена, заболеваемость, раковый регистр федерального округа, Россия, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации, Санкт-Петербург, Международное агентство по изучению рака

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Беркут М.В., Горлин П.М., Носов А.К. Заболеваемость и годовичная летальность больных раком полового члена в Российской Федерации. Часть 1. Онкоурология 2026;22(2):106–15.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-106-115>

Incidence and one-year mortality of penile cancer in the Russian Federation. Part 1

V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, P.M. Gorlin, A.K. Nosov

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

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Background. Penile cancer is a rare malignant tumor: its prevalence ranges from 0.1 to 5.9 cases per 100,000 men. This type of cancer is very often left out due to the rarely correctly diagnosed disease and the lack of awareness among the male population about the need to regularly prevent checkups with an urologist. The rates depend significantly on the region, but in less populated regions, morbidity and mortality are significantly lower than in large cities due to the lack of diagnostic measures and the low frequency of treatment in case of clinical symptoms.

Aim. To perform the population-level analysis of temporal trends in the incidence and mortality of penile cancer in the Russian Federation, as well as to evaluate the completeness and quality of case registration for this malignancy. Additionally, patterns of one-year incidence and mortality were examined using data from the population-based cancer registry of the Northwestern Federal District.

Materials and methods. Data were obtained from the International Agency for Research on Cancer, the population-based cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, and the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Saint Petersburg). For detailed assessment of epidemiological characteristics, including one-year incidence and mortality among patients with penile cancer, the database of the Northwestern Federal District population-based cancer registry was analyzed. The overall study cohort comprised 2,728 registered cases of penile cancer.

Results and conclusion. From 2000 to 2023, both the absolute number of cases and the age-standardized incidence rate of penile cancer in the Russian Federation demonstrated an increasing trend, with the age-standardized incidence rate rising from 0.54 to 0.98 per 100,000 population. However, since 2019, a declining trend in the age-standardized incidence rate has been observed.

Keywords: penile cancer, morbidity, cancer registry of the Federal District, Russia, Northwestern Federal District, Saint Petersburg, International Agency for Research on Cancer

For citation: Merabishvili V.M., Berkut M.V., Gorlin P.M., Nosov A.K. Incidence and one-year mortality of penile cancer in the Russian Federation. Part 1. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2026;22(2):106–15. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-106-115>

Введение

Наиболее достоверные сведения о показателях заболеваемости и распространенности рака полового члена (РПЧ) **С60** в мировом масштабе представлены в серии монографий «Рак на пяти континентах», выпускаемой Международным агентством по изучению рака (МАИР) с 5-летней периодичностью. Согласно данным XII тома данного издания, максимальные стандартизированные уровни заболеваемости РПЧ отмечены среди мужского населения Зимбабве (5,9 случая на 100 тыс. населения), Индии (1,3), а также Латвии и Дании (по 1,2). Несколько более низкие, но сопоставимые показатели зафиксированы в Германии, Великобритании, Норвегии и Швеции (1,1 случая на 100 тыс. населения), тогда как в Беларуси и Ирландии данный показатель составляет 1 случай на 100 тыс. населения. В России и Бразилии стандартизированный уровень заболеваемости РПЧ оценивается в 0,9 случая на 100 тыс. мужского населения [1]. В Европе заболеваемость РПЧ составляет 1,0–1,2 случая на 100 тыс. населения, в США — 0,5 [1, 2]. Наибольшие значения отмечаются в странах Азии, Африки, где частота достигает в стандартизованных показателях до 5,9 случая на 100 тыс. мужского населения. В государствах с преобладанием мусульманского населения данная патология встречается крайне редко (рис. 1) ввиду отсутствия самых частых этиологических первопричин — рецидивирующего баланопостита и фимоза [1, 2].

По результатам эпидемиологических исследований установлено, что начиная с 1980-х годов и вплоть до начала 2000-х годов в ряде стран отмечались неоднородные возрастные тенденции заболеваемости РПЧ, характеризующиеся различной направленностью изменений показателей в отдельных возрастных группах [1].

Однако можно точно сказать, что с течением времени увеличение роста заболеваемости фиксировалось повсеместно. Около 40 % новых случаев РПЧ были связаны с эпидемиологическими факторами и неблагоприятной динамикой распространения курения и инфекций полового члена. Возрастная структура заболеваемости демонстрирует, что до 40 лет РПЧ регистрируется крайне редко даже в странах с высоким уровнем диагностики, таких как США и Россия. Далее до 70-летнего возраста каждые 5 лет уровень заболеваемости удваивается, достигая максимальных значений у лиц старше 80–85 лет [1, 2].

В странах с высоким уровнем экономического развития заболеваемость РПЧ выше, чем в регионах с низким уровнем экономического развития. Это объясняется урбанизацией, индустриализацией, лучшей диагностикой и исторически высоким уровнем курения. Прогностические оценки свидетельствуют о неблагоприятном развитии ситуации: по прогнозам, к 2040 г. ежегодное число впервые выявленных случаев РПЧ в мире может увеличиться почти на 80 % и достигнуть порядка 65 тыс., тогда как уровень смертности возрастет на аналогичную величину, составив около 23,4 тыс. летальных исходов в год. Для достижения снижения данных показателей по сравнению с уровнем 2020 г. требуется устойчивое ежегодное сокращение заболеваемости не менее чем на 3 %, а смертности — не менее чем на 4 %. В этих условиях особую значимость приобретают региональные эпидемиологические исследования, направленные на выявление территориальных особенностей распространенности заболевания и формирование адаптированных мер профилактики, ранней диагностики и лечения. Реализация подобных подходов имеет принципиальное значение

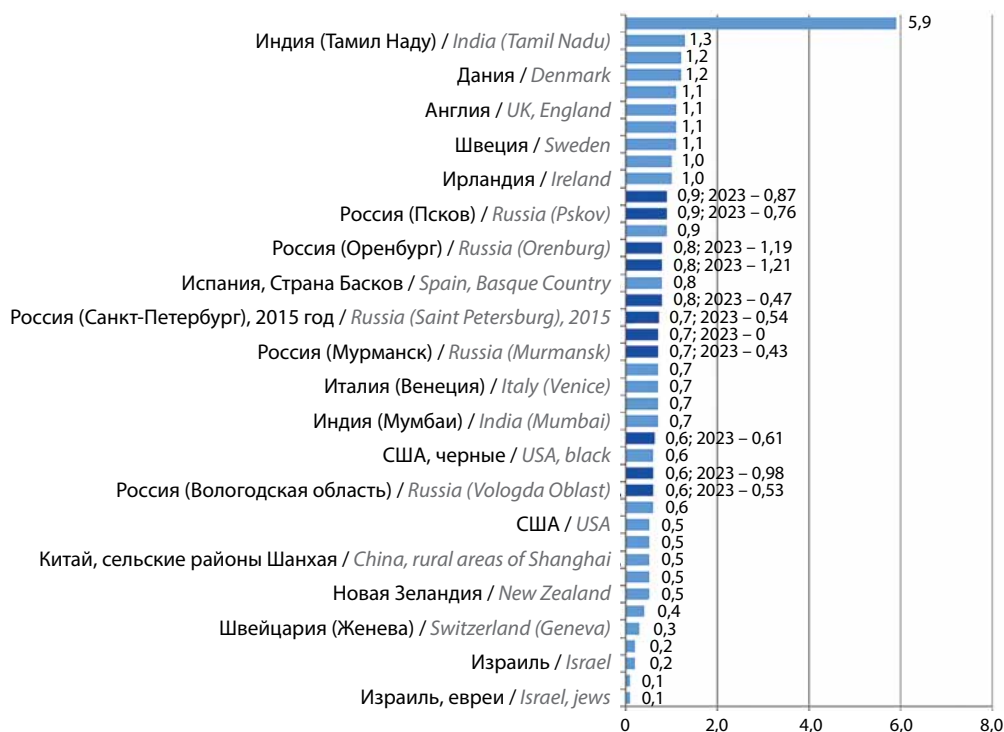


Рис. 1. Заболеваемость раком полового члена (С60) в некоторых странах мира в 2013–2017 гг. («Рак на пяти континентах», XII том, Международное агентство по изучению рака)
Fig. 1. The incidence of penile cancer (C60) in some countries around the world in 2013–2017 (“Cancer in Five Continents”, Vol. XII, International Agency for Research on Cancer)

для уменьшения глобального бремени РПЧ и снижения выраженности межрегиональных различий в показателях заболеваемости и смертности.

Цель исследования — анализ динамики показателей заболеваемости РПЧ и смертности от него в России, а также оценка качества регистрации пациентов с данной патологией.

Материалы и методы

Сравнение заболеваемости злокачественными новообразованиями полового члена проводилось как между разными возрастными группами населения, так и внутри одной возрастной категории в динамике за период 2000–2023 гг. Для этого применялся метод прямой стандартизации. В качестве эталонного стандарта использовались возрастные коэффициенты, представленные в монографии МАИР «Рак на пяти континентах» и данные GLOBOCAN [1, 2]. Для углубленного анализа эпидемиологических характеристик, включая показатели годичной заболеваемости и летальности больных РПЧ, применялась база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. Общая выборка исследования составила 2728 зарегистрированных случаев РПЧ.

Заболеваемость РПЧ определялась как сумма всех впервые выявленных случаев болезни в конкретной

популяции. Грубый (обычный) показатель рассчитывался делением числа новых случаев (или смертей) на среднюю численность населения за год с последующим пересчетом на 100 тыс. человек.

Отдельно оценивалось качество учета данных. Для этого использовали индекс достоверности учета, который представляет собой отношение числа умерших пациентов к числу больных с впервые зарегистрированным заболеванием. Обработка данных (ввод, накопление, хранение и первичная сортировка) выполнялась с использованием табличного редактора Microsoft Excel v.16.78.3 (Microsoft Corporation).

Результаты

Средний возраст пациентов — 55–58 лет, однако заболевание встречается и у более молодых мужчин (30–40 лет) (табл. 1). В России в 2023 г. было зарегистрировано 665 случаев, стандартизованный показатель составил 0,61 на 100 тыс. мужчин. [3] За период с 2000 по 2023 г. заболеваемость выросла на 81,61 %, при среднем ежегодном приросте 3,54 %. Тенденция к увеличению зарегистрированных случаев заболевания не дает полноценной возможности аргументировать рост этого заболевания ввиду нескольких факторов: очень низкой заболеваемости и сложности сбора репрезентативной выборки в не эндемичных районах,

Таблица 1. Заболеваемость раком полового члена (C60) в некоторых странах мира в 2013–2023 гг. («Рак на пяти континентах», XII том, Международное агентство по изучению рака)

Table 1. The incidence of penile cancer (C60) in some countries around the world in 2013–2017 (“Cancer in Five Continents”, Vol. XII, International Agency for Research on Cancer)

Страна Country	0–15 лет 0–15 years	20 лет 20 years	25 лет 25 years	30 лет 30 years	35 лет 35 years	40 лет 40 years	45 лет 45 years	50 лет 50 years	55 лет 55 years	60 лет 60 years	65 лет 65 years	70 лет 70 years	75 лет 75 years	80 лет 80 years	85+ лет 85+ years
США USA	0	0	0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,9	1,2	1,8	2,6	3,8	5,4	6,4	7,7
Белоруссия Belarus		0	0,1	0,4	0,2	0,9	1,1	2	3,3	3,3	5,8	6,8	8,8	10,9	7,7
Россия, 2015 г. Russia, 2015		0,02	0,05	0,25	0,37	0,53	0,73	1,44	1,92	2,54	3,03	4,12	4,2	4,48	5,28
Россия, 2023 г. Russia, 2023		0,05	0,03	0,29	0,36	0,46	0,65	1,11	1,93	2,17	3,13	4,97	4,31	4,36	4,87
Китай, Шанхай China, Shanghai		0	0	0	0	0,5	0,3	0,3	1,3	1,3	1,4	2,1	3,3	2,3	1,8
Индия, Мумбаи India, Mumbai		0	0	0,1	0,4	0,7	1,1	1,2	1,6	2,8	3,9	5,1	5,6		

значимого влияния социокультурных факторов, а также стигматизации заболеваний аногенитальной области, что способствует поздней обращаемости пациентов.

Анализ структуры онкологической патологии в России показывает, что РПЧ вносит минимальный вклад в общую заболеваемость злокачественными новообразованиями. В течение 2020–2023 гг. зафиксировано увеличение количества впервые выявленных случаев данной нозологии, однако даже на фоне отмеченного роста она сохраняет маргинальное положение и не относится к числу приоритетных онкологических причин как по уровню заболеваемости, так и по показателям смертности (табл. 2) [3–9].

В России за период 2000–2023 гг. отмечался выраженный рост заболеваемости РПЧ (см. табл. 2). Абсолютное число случаев увеличилось с 366 в 2000 г. до 665 в 2023 г., что соответствует приросту на 81,7 %. Аналогичная динамика наблюдалась по грубому показателю: его значение возросло с 0,54 до 0,98 на 100 тыс. мужского населения (прирост 81,5 %). При этом стандартизованный показатель увеличился более умеренно — с 0,45 до 0,61 (прирост 35,6 %), что указывает на существенное влияние демографических факторов, в частности старения населения, а также на общий рост заболеваемости. В 2020 г. зафиксировано временное снижение показателей: абсолютное число случаев уменьшилось на 7,6 %, грубый показатель — на 6,9 %, а стандартизованный — на 8,8 % по сравнению с 2019 г. В последующие годы наблюдалось восстановление уровня заболеваемости, однако к 2023 г. стандартизо-

ванный показатель несколько снизился, что может свидетельствовать о стабилизации истинного уровня риска. В Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации рост абсолютных чисел и грубого показателя сочетается со снижением стандартизованного показателя, что указывает на отсутствие увеличения истинного риска заболевания. В Санкт-Петербурге фиксируется наиболее выраженный рост заболеваемости, однако и здесь стандартизованный показатель увеличивался значительно медленнее, чем абсолютные значения, что также свидетельствует о влиянии возрастной структуры населения. При этом возрастная структура заболеваемости РПЧ в целом оставалась стабильной и не демонстрировала выраженных изменений, за исключением группы мужчин в возрасте 75–79 лет, где были отмечены определенные отклонения от ранее наблюдаемых тенденций (рис. 2).

Территориальный анализ заболеваемости РПЧ в России показывает выраженную неоднородность показателей между административными субъектами. По итогам 2023 г. наибольший уровень заболеваемости был зарегистрирован в Забайкальском крае и составил 1,53 случая на 100 тыс. населения, что существенно превышает среднероссийское значение (0,9 на 100 тыс.). Повышенные показатели также отмечены в ряде регионов, включая Ивановскую область (не менее 1,42 на 100 тыс.), Орловскую область (от 1,34 на 100 тыс.), Хабаровский край (1,24 на 100 тыс.), Владимирскую область (1,23 на 100 тыс.), Смоленскую область (1,22 на 100 тыс.) и Оренбургскую область (1,19 на 100 тыс.). Минимальный уровень заболеваемости зафиксирован

Таблица 2. Динамика заболеваемости раком полового члена (С60) в 2000–2023 гг. [3–8]
Table 2. Dynamics of penile cancer incidence (C60) in 2000–2023 [3–8]

Территория Territory	Показатель Indicator	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	2022	2023	Прирост/убыль, 2000–2023 гг., % Increase/decrease, 2000–2023, %	Прирост/убыль, 2019–2020, % Increase/decrease, 2019–2020, %
Россия Russia	Абсолютное число Absolute number	366	442	499	606	689	637	646	661	665	81,69	– 7,55
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	0,54	0,67	0,76	0,89	1,01	0,94	0,95	0,97	0,98	81,48	– 6,93
	Стандартизованный показатель, на 100 тыс. населения Standardized index, per 100,000 population	0,45	0,53	0,59	0,63	0,68	0,62	0,63	0,62	0,61	35,56	– 8,82
Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации Northwestern Federal District of Russia	Абсолютное число Absolute number	–	–	48	65	75	81	65	74	61	27,08	8,00
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	–	–	0,78	1,02	1,16	1,26	1,01	1,16	0,96	23,08	8,62
	Стандартизованный показатель, на 100 тыс. населения Standardized index, per 100,000 population	–	–	0,62	0,73	0,77	0,83	0,63	0,71	0,56	–9,68	7,79
Санкт-Петербург Saint Petersburg	Абсолютное число Absolute number	12,00	17,00	18	21	24	28	25	30	25	108,33	16,67
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	0,57	0,83	0,87	0,89	0,98	1,15	1,03	1,19	0,99	73,68	17,35
	Стандартизованный показатель, на 100 тыс. населения Standardized index, per 100,000 population	0,41	0,59	0,65	0,58	0,65	0,75	0,59	0,73	0,54	31,71	15,38

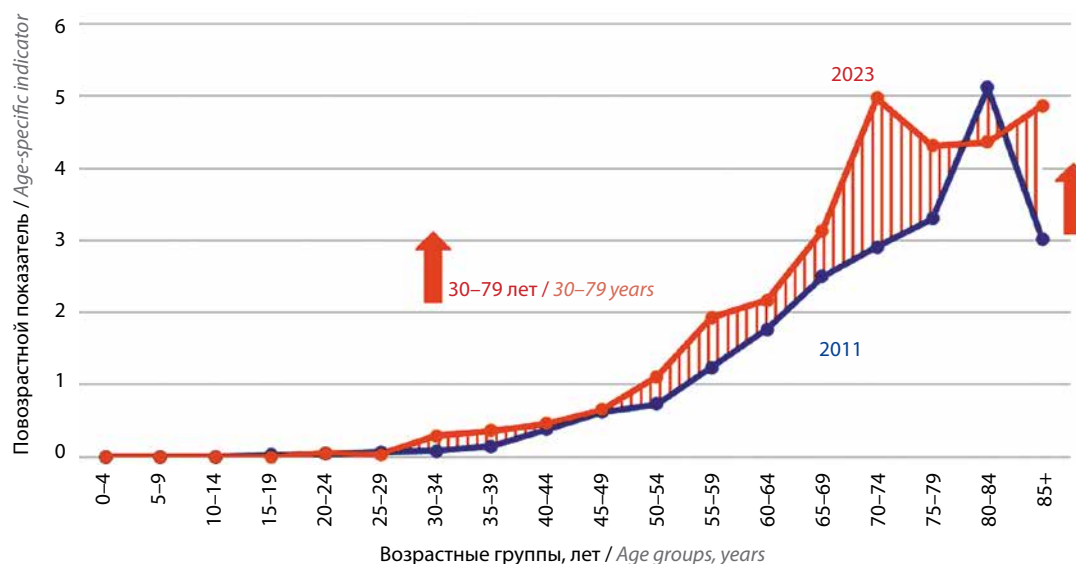


Рис. 2. Динамика по возрасту показателей заболеваемости раком полового члена (C60) [3, 4]
Fig. 2. Dynamic of age-related indicators of penile cancer incidence (C60) [3, 4]

в Республике Дагестан, где показатель составил 0,17 случая на 100 тыс. населения.

В мировом масштабе годовичная летальность от РПЧ в 2020 г. составила 36,62 %, что соответствует 13 211 летальным исходам из 36 068 зарегистрированных случаев заболевания. В России в тот же период от РПЧ умерли 550 пациентов, тогда как к 2023 г. число летальных исходов снизилось до 469, что соответствует уменьшению показателя на 15 %. При этом прогноз заболевания в значительной степени определяется стадией опухолевого процесса на момент постановки диагноза: при раннем выявлении 5-летняя выживаемость может варьировать в пределах 70–100 %, тогда как при запущенных формах заболевания (IV стадия) данный показатель снижается до уровня менее 5 % [10–12].

Обсуждение

Первичный очаг опухоли при данной патологии в большинстве случаев локализуется на головке полового члена (85 %), реже — на крайней плоти (15 %), одновременно в этих зонах — в 9 % случаев. В области венечной борозды рак выявляется у 6 %, на теле полового члена — менее чем у 2 % пациентов. Увеличение регионарных лимфатических узлов определяется у 58 % больных, однако истинное метастатическое поражение подтверждается лишь в 17–45 % случаев; у остальных увеличение связано с воспалением. При этом примерно у 20 % пациентов выявляются микрометастазы в паховых узлах при отсутствии их пальпируемого увеличения. Вероятность метастазирования зависит от глубины инвазии опухоли, степени ее дифференцировки, поражения сосудов, рас-

пространения в кавернозные тела и ряда биологических факторов.

У 2/3 пациентов на момент первичной диагностики заболевание ограничено органом. Для РПЧ наиболее характерным является лимфогенный путь метастазирования: опухолевые эмболы фиксируются в регионарных узлах. Поэтому первичными метастатическими очагами являются регионарные паховые лимфатические узлы (до 45 %, в зависимости от гистологического варианта), и только затем — тазовые лимфатические узлы [13]. Поэтому тщательное обследование состояния паховых лимфатических узлов уже на первичном приеме имеет решающее значение для оценки прогноза и общей выживаемости.

Пятилетняя общая выживаемость вне зависимости от стадии заболевания составляет 50 %, однако лишь 27 % пациентов с метастазами в лимфатических узлах переживают первые 5 лет после постановки диагноза. Выявляемые отдаленные метастазы (в легких, печени, костях или головном мозге) встречаются редко и возникают при поздних стадиях заболевания. РПЧ характеризуется постоянным прогрессирующим течением, которое приводит к смерти в течение 2 лет у большинства нелеченых пациентов [13]. Спонтанные ремиссии в литературе не описаны. При вовлечении внутрибрюшных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость колеблется от 0 до 35 %. Основными причинами смерти при РПЧ становятся осложнения — присоединение инфекции, кровотечения из поверхности опухоли или язвенных метастазов [14].

К развитию РПЧ предрасполагают такие факторы, как фимоз, нарушения мочеиспускания и связанное с ними недостаточное соблюдение интимной гигиены.

Установлена связь заболевания с вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го типов: он обнаруживается у половины пациентов, а при базалоидной и веррукозной формах опухоли — почти у 90 %.

С диагнозом РПЧ в отдельных случаях ассоциируются такие патологические состояния, как кожный рог и бовеноидный папулез полового члена. У пациентов с облитерирующим баланитом риск развития злокачественной опухоли повышен, однако носит умеренный характер. Наибольшую онкологическую опасность представляют предраковые поражения, способные примерно в 30 % наблюдений трансформироваться в плоскоклеточный рак. К таким состояниям относятся интраэпителиальная неоплазия, эритроплазия Кейра и болезнь Боуэна. Указанные заболевания, наряду с отсутствием циркумцизии при наличии патологического фимоза, рассматриваются как ключевые факторы риска развития РПЧ [15].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о более высокой вероятности формирования злокачественных новообразований полового члена у мужчин, не прошедших процедуру циркумцизии. Данное обстоятельство связывают с длительным воздействием местных раздражающих факторов, включая накопление смегмы и продуктов микробного распада десквамированного эпителия. Неблагоприятное влияние указанных процессов значительно усиливается при наличии фимоза, который выявляется у 25–75 % пациентов с данной патологией. В результате показатели заболеваемости РПЧ существенно различаются между странами и регионами, что определяется уровнем личной гигиены, а также культурными и религиозными

традициями населения. В то же время для экономически развитых государств ведущим модифицируемым фактором риска развития РПЧ остается табакокурение, вклад которого оценивается примерно в треть всех зарегистрированных случаев заболевания [7]. При этом только 7 % случаев обусловлены наследственностью [16].

Есть еще один значимый и часто упускаемый этиологический фактор — ВПЧ. Это распространенная инфекция, передающаяся половым путем. Практически все люди, ведущие активную половую жизнь, в тот или иной момент жизни заражаются ВПЧ, и, как правило, инфекция у них протекает бессимптомно. Следует подчеркнуть, что ВПЧ-ассоциированные поражения полового члена нередко выявляются у мужчин молодого возраста, при этом наибольшая частота инфицирования приходится на 3-е десятилетие жизни. Распространенность данных инфекций остается высокой и демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, особенно в популяции мужчин, практикующих однополые половые контакты. Вместе с тем подавляющее большинство ВПЧ-инфекций не сопровождается формированием клинически выраженных наружных поражений и протекает бессимптомно, подвергаясь спонтанной иммунологической элиминации в течение приблизительно 1 года [8].

Научный интерес к изучению взаимосвязи ВПЧ и РПЧ начал формироваться с начала 1990-х годов. В 1991 г. V.A. Varma и соавт. впервые продемонстрировали присутствие ДНК ВПЧ 6, 16, и 30-го типов в опухолевой ткани полового члена (рис. 3, 4). В последующие годы было опубликовано значительное количество

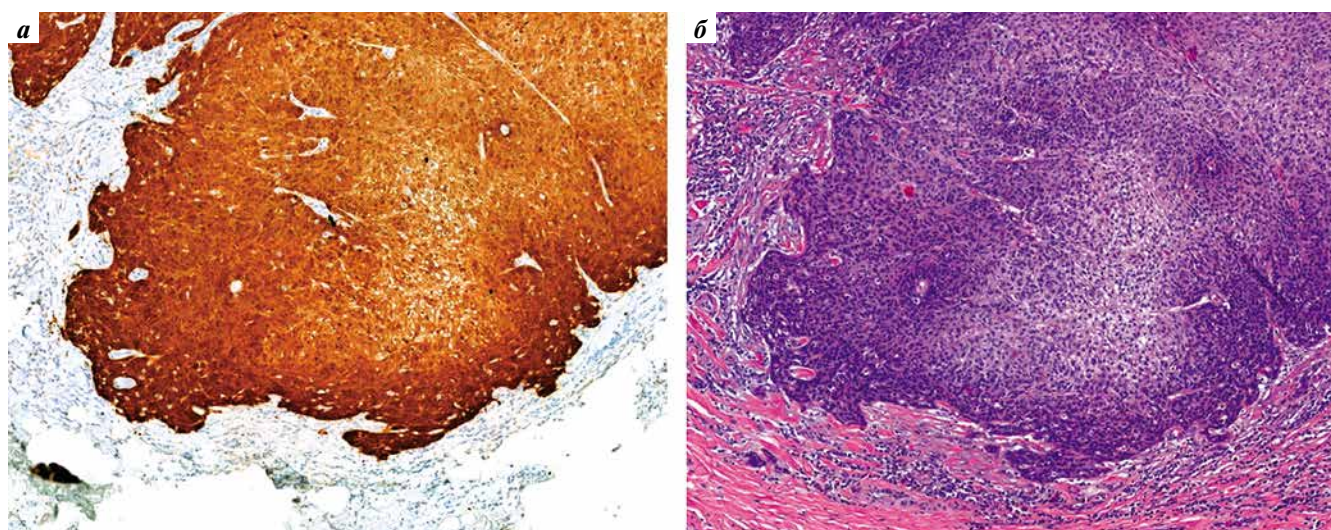


Рис. 3. Плоскоклеточная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека: а — иммуногистохимическая реакция с антителом p16: block-типе экспрессия (цитоплазматическая и ядерная) в клетках инвазивной опухоли ($\times 10$); б — окраска гематоксилином и эозином члена, $\times 10$

Fig. 3. Squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus: a — immunohistochemical reaction with p16 antibody: block-type expression (cytoplasmic and nuclear) in the cells of the invasive tumor ($\times 10$); б — hematoxylin and eosin staining of the penis, $\times 10$

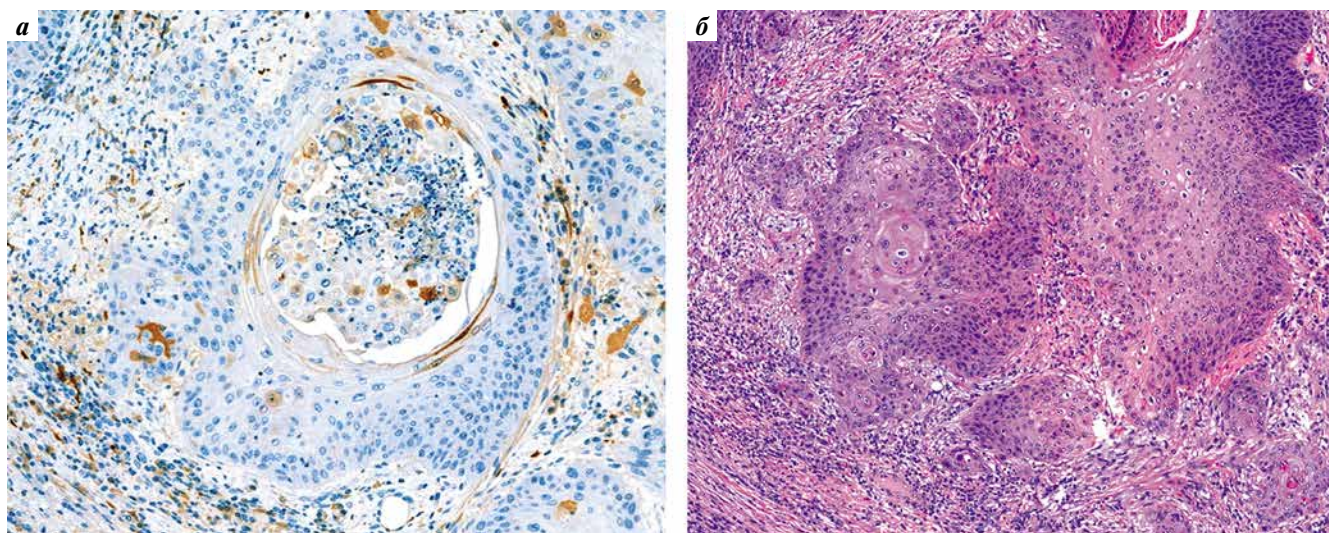


Рис. 4. ВПЧ-негативная плоскоклеточная карцинома: а — иммуногистохимическая реакция с антителом р16: физиологическая экспрессия (non block-type) в единичных клетках инвазивной опухоли ($\times 10$); б — окраска гематоксилином и эозином члена, $\times 10$. ВПЧ — вирус папилломы человека

Fig. 4. HPV-negative squamous cell carcinoma: а — immunohistochemical reaction with p16 antibody: physiological expression (non block-type) in single cells of the invasive tumor ($\times 10$); б — hematoxylin and eosin staining of the penis, $\times 10$. HPV — human papillomavirus

работ, посвященных анализу распространенности ВПЧ при злокачественных опухолях данной локализации. Наиболее часто в подобных исследованиях выявляются ВПЧ 6, 11, 16, 18 и 33-го типов, при этом наиболее убедительная ассоциация с развитием карциномы полового члена установлена для онкогенных типов 16 и 18. Согласно данным международных эпидемиологических обзоров, частота выявления ДНК ВПЧ у пациентов с РПЧ варьирует в широких пределах — от 22 до 72 % [16–18].

Так, по данным различных исследований, РПЧ демонстрирует выраженную ассоциацию с ВПЧ высокоонкогенных типов: ВПЧ 16-го типа выявляется в 25–94,7 % случаев, тогда как доля ВПЧ 18-го колеблется в пределах 10,5–55,4 %. Совокупность опубликованных данных убедительно подтверждает причинно-следственную связь между ВПЧ-инфекцией и развитием РПЧ [17]. В частности, в систематическом обзоре С. Miralles-Guri и соавт. установлено, что среди 1466 исследованных образцов опухолевой ткани 46,9 % оказались ВПЧ-положительными, при этом примерно у половины пациентов опухоли были ассоциированы с ВПЧ 16-го и 18-го типов [17, 18]. Сопоставимые результаты получены и в исследовании W. Gu и соавт., где наличие ВПЧ было подтверждено у 48,8 % больных РПЧ [19].

Ряд работ указывает также на возможную роль ВПЧ-инфекции в патогенезе веррукозной карциномы, являющейся одним из морфологических вариантов плоскоклеточного рака. В подобных случаях наиболее часто выявляются ВПЧ низкого онкогенного риска — типы 6 и 11, однако в ряде наблюдений обнаружены

и высокоонкогенные типы 16, 18, 31 и 33, ассоциированные с инвазивным характером опухолевого роста. Дополнительно установлено, что мутационные изменения гена опухолевого супрессора *p53* могут выступать как предиктор и ключевое биологическое событие, способствующее трансформации ВПЧ-ассоциированного новообразования из низкоонкогенного в высокоонкогенное. Нарушение экспрессии белка *p53* в сочетании с выявлением ВПЧ 6-го и 11-го типов описывается как фактор, связанный с развитием инвазивного плоскоклеточного РПЧ [19, 20].

В марте 2023 г. было опубликовано обновленное совместное клиническое руководство European Association of Urology и American Society of Clinical Oncology, посвященное РПЧ. В данном документе, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2022 г., гистологические подтипы карцином полового члена подразделены на 2 принципиальные группы: ВПЧ-независимые и ВПЧ-ассоциированные опухоли [21]. Таким образом, современная классификационная система основывается преимущественно на наличии либо отсутствии связи опухолевого процесса с инфекцией ВПЧ.

В отечественной работе Н.И. Брико и соавт. дана оценка распространенности тенденций многолетней динамики заболеваемости и смертности населения России, связанных с различными проявлениями ВПЧ-инфекции. Расчетный показатель заболеваемости ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями за рассматриваемый период (с 2007 по 2016 г.) увеличился на 10 % среди мужчин и на 22 % среди женщин. При этом уровень смертности от ВПЧ-

ассоциированных злокачественных новообразований оставался относительно стабильным и в 2016 г. составил 4,9 случая на 100 тыс. мужчин и 10,2 случая на 100 тыс. женщин [22]. На сегодняшний день очевидно, что наиболее эффективной мерой профилактики проявлений ВПЧ-инфекции является вакцинация, направленная против онкогенных подтипов ВПЧ. Демонстрируемое значительное бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний, затрагивающих не только женщин, но и мужчин, обуславливают необходимость более широкого внедрения вакцинации против ВПЧ в региональные программы и календари профилактических прививок не только среди девочек-подростков, но и среди мальчиков [22].

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили охарактеризовать особенности территориального распределения заболеваемости РПЧ в мировом масштабе, а также на уровне России и Северо-Западного федерального округа. В ходе анализа выявлены возрастные закономерности зарегистрированных случаев заболевания и проанализированы изменения показателей заболеваемости и смертности от РПЧ среди населения России и Северо-Западного федерального округа в динамике. Обобщение данных литературы отечественных и зарубежных источников показало, что ведущую роль в формировании риска развития РПЧ играет инфицирование ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Colombet M., Aitken J.F. et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XII. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2023. Available at: <https://ci5.iarc.who.int>
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. 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, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012. 201 с. *Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality)*. Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena Minzdravsozrazvitiya Rossii, 2012. 201 p. (In Russ.).
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. 250 с. *Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).
6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с. *Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 214 p. (In Russ.).
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с. *Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. *State of oncological care in Russia in 2021*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
9. 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. 390 с. *Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District of Russia (incidence, mortality, data reliability, patient survival)*. Express Information. Issue 6. Ed.: A.M. Belyaev. Saint Petersburg: Izdatelskiye tekhnologii, 2023. 390 p. (In Russ.).
10. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть I. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. 181 с. *Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. 2nd edn., revised. Part I*. Saint Petersburg: IPK “KOSTA”, 2015. 181 p. (In Russ.).
11. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть II. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. *Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. 2nd edn., revised. Part II*. Saint Petersburg: IPK “KOSTA”, 2015. 181 p. (In Russ.).
12. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных).

- Экспресс-информация. Вып. 5. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. СПб.: Издательские технологии, 2020. 176 с.
- Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District of Russia (incidence, mortality, data reliability, patient survival). Express Information. Issue 5. Ed.: A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. Saint Petersburg: Izdatelskiye tekhnologii, 2020. 176 p. (In Russ.).
13. Barski D., Georgas E., Gerullis H., Ecke T. Metastatic penile carcinoma - an update on the current diagnosis and treatment options. *Cent Eur J Urol* 2014;67(2):126–32. DOI: 10.5173/ceju.2014.02.art2
 14. Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A. et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health* 2021;8:1003. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028
 15. Glombik D., Oxelbark A., Sundqvist P. et al. Risk of second HPV-associated cancers in men with penile cancer. *Acta Oncologica* 2021;60(5):667–71. DOI: 10.1080/0284186x.2021.1885056
 16. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
 - Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
 17. Varma V.A., Sanchez-Lanier M., Unger E.R. et al. Association of human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polymerase chain reaction and *in situ* hybridization. *Human Pathology* 1991;22(9):908–13. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90181-n
 18. Miralles-Guri C., Bruni L., Cubilla A.L. et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62(10):870–8. DOI: 10.1136/jcp.2008.063149
 19. Yanagawa N., Osakabe M., Hayashi M. et al. Detection of HPV-DNA, p53alterations, and methylation in penile squamous cell carcinoma in Japanese men. *Pathol Int* 2008;58(8):477.
 20. Gu W., Zhang P., Zhang G. et al. Importance of HPV in chinese penile cancer: a contemporary multicenter study. *Front Oncol* 2020;10. DOI: 10.3389/fonc.2020.01521
 21. Brouwer O.R., Albersen M., Parnham A. et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology collaborative guideline on penile cancer: 2023 update. *Eur Urol* 2023;83(6):548–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.02.027
 22. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д. и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная онкология* 2019;21(1):45–50. DOI 10.26442/18151434.2019.190199
 - Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D. et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem's state. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(1):45–50. (In Russ.). DOI 10.26442/18151434.2019.190199

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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>

П.М. Горлин / P.M. Gorlin: <https://orcid.org/0009-0008-8245-6234>

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.

Статья поступила: 04.05.2026. **Принята к публикации:** 14.07.2026. **Опубликована онлайн:** 29.09.2026.

Article submitted: 04.05.2026. **Accepted for publication:** 14.07.2026. **Published online:** 29.09.2026.

Ферроптоз в онкоурологии: молекулярные механизмы, морфологическая верификация и терапевтический потенциал

А.О. Власова, В.С. Щекин, И.И. Терегулов, Т.И. Валинуров, В.Н. Павлов

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

Контакты: Ангелина Олеговна Власова angvlon@mail.ru

Ферроптоз – это вариант регулируемой железорзависимой гибели клеток, обусловленный накоплением продуктов перекисного окисления липидов и нарушением редокс-гомеостаза. В обзоре систематизированы актуальные данные о роли ферроптоза в патогенезе основных онкоурологических заболеваний: рака предстательной железы, почечно-клеточного рака и рака мочевого пузыря. Проанализирована взаимосвязь между специфическим метаболическим профилем опухолей мочеполовой системы и их чувствительностью к липидной перекисидации. Рассмотрены механизмы супрессии ферроптоза, ассоциированные с активностью андрогенового рецептора, особенностями метаболизма внутрицитоплазматических липидов и функционированием систем антиоксидантной защиты. Особое внимание уделено морфологическим критериям и ультраструктурным признакам, позволяющим верифицировать ферроптоз в опухолевой ткани.

Ключевые слова: ферроптоз, рак предстательной железы, светлоклеточный почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, липидный обмен, антиоксидантная защита

Для цитирования: Власова А.О., Щекин В.С., Терегулов И.И. и др. Ферроптоз в онкоурологии: молекулярные механизмы, морфологическая верификация и терапевтический потенциал. Онкоурология 2026;22(2):116–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-116-124>

Ferroptosis in urologic oncology: molecular mechanisms, morphological verification, and therapeutic potential

A.O. Vlasova, V.S. Shchekin, I.I. Teregulov, T.I. Valinurov, V.N. Pavlov

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

Contacts: Angelina Olegovna Vlasova angvlon@mail.ru

Ferroptosis is a form of regulated iron-dependent cell death driven by the accumulation of lipid peroxidation products and the disruption of redox homeostasis. This review systematizes current data on the role of ferroptosis in the pathogenesis of major urological malignancies, including prostate cancer, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma. The relationship between the specific metabolic profile of genitourinary tumors and their susceptibility to lipid peroxidation is analyzed. Mechanisms of ferroptosis suppression associated with androgen receptor activity, intracytoplasmic lipid metabolism, and the functioning of antioxidant defense systems are examined. Special emphasis is placed on the morphological criteria and ultrastructural features that enable the verification of ferroptosis in tumor tissue.

Keywords: ferroptosis, prostate cancer, clear cell renal cell carcinoma, bladder cancer, lipid metabolism, antioxidant defense

For citation: Vlasova A.O., Shchekin V.S., Teregulov I.I. et al. Ferroptosis in urologic oncology: molecular mechanisms, morphological verification, and therapeutic potential. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(2):116–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-116-124>

Введение

В современной клинической онкологии рак предстательной железы (РПЖ), почечно-клеточный рак и рак мочевого пузыря (РМП) вносят значимый вклад в структуру онкологической заболеваемости и смертности [1]. Несмотря на существенный прогресс таргетной и иммунотерапии, приобретенная резистентность к лечению остается важной клинической проблемой, особенно при распространенных и метастатических формах этих заболеваний. В этом контексте изучение альтернативных путей гибели клеток, отличных от классического апоптоза, приобретает критическое значение. Одним из наиболее многообещающих направлений последних лет стало исследование ферроптоза — уникальной формы регулируемой клеточной гибели, характеризующейся железозависимым перекисным окислением липидов [2].

Ферроптоз не просто является дополнительным механизмом элиминации поврежденных клеток, он глубоко интегрирован в метаболические сети клетки, включая обмен железа, синтез аминокислот и биогенез липидов [3]. В онкоурологии интерес к ферроптозу продиктован специфическим метаболическим ландшафтом урологических опухолей. Например, светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР) демонстрирует выраженную зависимость от путей антиоксидантной защиты, что делает его крайне уязвимым к индукции ферроптоза [4].

Цель обзора — освещение последних научных данных о ферроптотической гибели клеток в опухолях урологического профиля.

Ферроптоз как особая форма регулируемой клеточной гибели

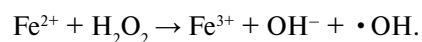
Ферроптоз — регулируемая форма клеточной гибели, принципиально отличная от апоптоза и некроптоза, характеризующаяся железозависимой перекисной окисляцией фосфолипидов мембран и коллапсом антиоксидантной защиты, прежде всего системы глутатионпероксидазы 4 (GPX4)—глутатион (GSH) [5]. В отличие от некроптоза или пироптоза, ферроптоз запускается при дисбалансе между окислительными и антиоксидантными системами (табл. 1).

Ферроптоз характеризуется накоплением фосфолипидных гидроперекисей до уровня, несовместимого с сохранением мембранной целостности. Для инициации процесса необходимы 3 условия:

1. Каталитически активное железо.

Железо является незаменимым элементом, и физиологическая концентрация железа играет множество ролей в метаболических процессах, таких как транспорт кислорода, транспорт электронов и синтез ДНК. Благодаря своей способности принимать и отдавать электроны, патологическое накопление железа может привести к окислительному повреждению и даже

гибели клеток. При ферроптозе избыток ионов двухвалентного железа (Fe^{2+}), находящихся в несвязанном с белками состоянии, запускает реакцию Фентона [6]:



Свободный гидроксильный радикал окисляет полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), являющиеся ключевыми компонентами фосфолипидов клеточных мембран [7, 8].

2. Наличие окисляемых ПНЖК-остатков в мембранных фосфолипидах.

Инициация перекисного окисления липидов при ферроптозе связана с окислением полиненасыщенных жирнокислотных остатков в составе мембранных фосфолипидов [9]. Наиболее уязвимыми являются ПНЖК, отщепление атома водорода от которых приводит к образованию углерод-центрированного радикала; его последующее взаимодействие с молекулярным кислородом запускает формирование липидных пероксильных радикалов и цепные реакции липопероксидации [10]. При недостаточности систем антиоксидантной защиты, прежде всего GPX4-зависимого восстановления липидных гидроперекисей до соответствующих спиртов, происходят накопление токсичных продуктов окисления, нарушение барьерных свойств мембран, повреждение органелл и в конечном счете утрата мембранной целостности клетки [11, 12]. Напротив, мононенасыщенные жирные кислоты оказывают защитное действие, ограничивая накопление перекисно-окисленных липидов в мембранах. В результате обогащение мембран мононенасыщенными жирными кислотами уменьшает долю окисляемых ПНЖК-содержащих фосфолипидов и снижает вероятность ферроптотической гибели клетки [13].

3. Недостаточность систем подавления липидных перекисей.

Основным механизмом защиты клеток от ферроптоза является ось System χ_c^- — GSH — GPX4. Транспортер System χ_c^- , состоящий из 2 субъединиц, кодируемых генами *SLC7A11* и *SLC3A2*, обеспечивает импорт цистина в клетку, где он восстанавливается до цистеина. Последний служит лимитирующим субстратом для синтеза GSH, необходимого для функционирования GPX4. GPX4 катализирует восстановление токсичных гидроперекисей фосфолипидов до соответствующих липидных спиртов, предотвращая накопление продуктов перекисного окисления липидов. Нарушение любого звена этой системы или истощение внутриклеточного пула GSH приводит к накоплению липидных перекисей и запуску ферроптотической гибели [13, 14].

Морфологический профиль ферроптоза

Ферроптоз представляет собой уникальную форму регулируемой клеточной гибели, которая принципи-

Таблица 1. Молекулярные механизмы и ключевые эффекторы различных путей гибели клеток

Table 1. Molecular mechanisms and key effectors of various cell death pathways

Тип клеточной гибели Cell death type	Ключевые молекулярные маркеры Key molecular markers	Краткая характеристика механизма Short characteristics of the mechanism
Ферроптоз Ferroptosis	GPX4, SLC7A11, SLC3A2, GSH, ACSL4, TFRC, липидные пероксиды, 4-HNE GPX4, SLC7A11, SLC3A2, GSH, ACSL4, TFRC, lipid peroxides, 4-HNE	Железозависимая пероксидация фосфолипидов при несостоятельности антиоксидантной защиты Iron-dependent phospholipid peroxidation when antioxidant defense is compromised
Апоптоз: внешний путь Apoptosis: external pathway	FAS/CD95, FADD, CASP8, CASP3/7, c-PARP	Активация рецепторов смерти с последующим каспазным каскадом Activation of death receptors with subsequent caspase cascade
Апоптоз: внутренний путь Apoptosis: internal pathway	BAX, BAK, CYCS, APAF1, CASP9, CASP3/7, c-PARP	Митохондриальная пермеабилзация и активация апоптосома Mitochondrial permeabilization and apoptosome activation
Некроптоз Necroptosis	RIPK1, RIPK3, p-MLKL	Некросома-опосредованное повреждение мембраны Necrosome-mediated membrane damage
Пироптоз Pyroptosis	NLRP3, CASP1, GSDMD-N, IL-1 β , IL-18	Газдерминзависимое порообразование и воспалительный лизис Gasdermin-dependent pore formation and inflammatory lysis

ально отличается от некроптоза, апоптоза и аутофагии как по своим морфологическим признакам, так и по лежащим в его основе биохимическим и генетическим механизмам (табл. 2) [15].

Верификация ферроптоза в клинических и экспериментальных условиях осложняется отсутствием единого специфического маркера. Согласно современным рекомендациям, морфологические признаки, включая характерные изменения митохондрий при трансмиссионной электронной микроскопии, не должны использоваться изолированно. Подтверждение ферроптоза требует совокупности функциональных и биохимических критериев, включая железозависимую липидную пероксидацию и, в экспериментальных моделях, подавление клеточной гибели валидированными ингибиторами ферроптоза [16].

Митохондрии участвуют в метаболизме железа, окислительном метаболизме и формировании активных форм кислорода, поэтому их состояние тесно связано с ферроптотической гибелью. При трансмиссионной электронной микроскопии в ряде моделей ферроптоза выявляют уменьшение объема митохондрий, повышение электронной плотности мембран, редукцию или исчезновение крист и, на поздних стадиях, повреждение наружной митохондриальной мембраны [17, 18]. Эти изменения существенно отличаются от классической апототической морфологии, однако сами по себе не являются специфическим доказательством ферроптоза и должны интерпретироваться вместе с функциональными и биохимическими критериями [16–18].

Эндоплазматическая сеть играет важную роль в регуляции ферроптоза, поскольку в ее мембранах протекают ключевые этапы синтеза и ремоделирования фосфолипидов, содержащих ПНЖК. Липидная пероксидация может инициироваться и распространяться в мембранах эндоплазматической сети, а возникающий окислительный стресс функционально сопряжен с реакцией на стресс эндоплазматической сети. Аппарат Гольджи также вовлечен в регуляцию чувствительности клеток к ферроптозу, однако его структурные изменения не рассматриваются как специфический морфологический критерий ферроптотической гибели [18].

Лизосомы являются важными регуляторами внутриклеточного пула железа через ферритинофагию — селективную аутофагическую деградацию ферритина. Белок-рецептор NCOA4 распознает ферритин и направляет его в лизосомы; деградация ферритина увеличивает лабильный пул Fe²⁺ и тем самым может усиливать железозависимую липопероксидацию [19]. Функциональная значимость лизосом подтверждается тем, что нарушение их функции или закисления способно подавлять ферроптоз в экспериментальных моделях [20]. Следовательно, изменения лизосомального компартмента следует рассматривать прежде всего как компонент механизма ферроптоза, а не как самостоятельный специфический ультраструктурный критерий.

Одним из наиболее важных морфологических аспектов ферроптоза является сохранность структуры ядра [21]. Хотя при ферроптозе могут возникать повреждения ДНК, они не приводят к формированию

Таблица 2. Сравнительная морфологическая и ультраструктурная характеристика различных типов клеточной гибели
Table 2. Comparative morphological and ultrastructural characteristics of various types of cell death

Морфологический признак Morphological sign	Ферроптоз Ferroptosis	Апоптоз Apoptosis	Некроптоз Necroptosis	Пироптоз Pyroptosis
Объем и форма клетки Cell volume and shape	Специфические изменения формы клетки нехарактерны; на поздних стадиях возможны набухание и лизис Specific changes in cell shape are not characteristic; swelling and lysis are possible in later stages	Сморщивание, фрагментация на апоптотические тельца Shriveling, fragmentation into apoptotic bodies	Выраженное набухание клетки и органелл (онкоз) Marked swelling of cells and organelles (oncosis)	Массивное набухание, формирование крупных цитоплазматических выпячиваний Massive swelling, formation of large cytoplasmic protrusions
Состояние митохондрий Condition of mitochondria	Уменьшение объема, повышение плотности мембран, редукция или исчезновение крист Decreased volume, increased membrane density, reduction or disappearance of cristae	Пермеабиллизация наружной митохондриальной мембраны и потеря мембранного потенциала; ультраструктурные изменения варьируемы Permeabilization of the outer mitochondrial membrane and loss of membrane potential; ultrastructural changes are variable	Массивный отек, деструкция крист и матрикса, митохондриальный лизис Massive edema, destruction of cristae and matrix, mitochondrial lysis	Неспецифические стресс-изменения Non-specific stress changes
Ядерные изменения Nuclear changes	Ядро морфологически сохранено; отсутствие маргинации хроматина Nucleus is morphologically preserved; absence of chromatin margination	Кариопикноз и кариорексис (интенсивная фрагментация хроматина) Karyopyknosis and karyorrhexis (intense chromatin fragmentation)	Кариолизис (растворение хроматина), потеря четких контуров ядра Karyolysis (chromatin dissolution), loss of distinct nuclear borders	Ядро сохраняет целостность до момента лизиса плазмолеммы; фрагментация ДНК выражена слабо Nucleus retains integrity up to plasmalemma lysis; DNA fragmentation is not pronounced
Плазматическая мембрана Plasma membrane	На ранних стадиях относительно сохранена; на терминальной стадии развивается потеря целостности In the early stages it is relatively preserved; in the terminal stage, loss of integrity develops	«Блеббинг» (пузырение) при сохранении общей целостности Blebbing with preservation of general integrity	Ранний механический разрыв и выход содержимого (DAMPs) Early mechanical rupture and content release (DAMPs)	Формирование регулируемых газдерминовых пор (10–15 нм) и осмотический лизис Formation of regulated gasdermin pores (10–15 nm) and osmotic lysis

апоптотических телец. Сохранное ядро с нормальным распределением хроматина на фоне некротических изменений цитоплазмы и органелл является «негативным» маркером, позволяющим исключить классический апоптоз [22].

Липидные капли (ЛК) выступают в роли динамических регуляторов чувствительности к ферроптозу. Они состоят из ядра нейтральных липидов, окруженного монослоем фосфолипидов. В процессе ферроптоза наблюдается изменение их состава и пространственного распределения. При развитии резистентности к ферроптозу клетки часто переходят к накоплению более насыщенных липидов в ЛК, что снижает их общую полярность. С помощью методов визуализации времени жизни флуоресценции (FLIM) было показана-

но, что ЛК могут пространственно разделяться: более полярные, богатые пероксидами капли локализуются на периферии, в то время как неполярные ЛК группируются вблизи ядра [23]. Липидный метаболизм является одним из центральных детерминантов ферроптоза, поскольку именно состав мембранных липидов определяет восприимчивость клетки к перекисному окислению. Наибольшее значение имеют фосфолипиды, содержащие ПНЖК-остатки, прежде всего арахидоновую и аденовую кислоты [18, 24]. Однако защитный эффект ЛК не является абсолютным и зависит от баланса между накоплением и мобилизацией липидов. Ключевое значение здесь имеет липофагия — вариант селективной аутофагии, обеспечивающий деградацию ЛК в лизосомах с высвобождением жирных

кислот. Активация липофагии увеличивает поступление свободных жирных кислот, включая полиненасыщенные, в метаболически активный пул, из которого они могут ретерифицироваться в мембранные фосфолипиды и далее подвергаться перекисному окислению [25].

Пероксисомы участвуют в регуляции чувствительности к ферроптозу за счет синтеза полиненасыщенных эфирных фосфолипидов (PUFA-ePL), которые могут служить субстратами липидной перекисидации. Генетическое нарушение биогенеза пероксисом или синтеза эфирных фосфолипидов снижает чувствительность клеток к ферроптозу, что подтверждает роль пероксисом как метаболического регулятора процесса [24]. При этом изменения количества или ультраструктуры пероксисом не следует рассматривать как специфический морфологический критерий ферроптоза.

Роль ферроптоза в онкоурологических опухолях **Рак предстательной железы**

Рак предстательной железы относится к числу опухолей, биологический профиль которых детерминирован активностью андрогенового рецептора (AR) [26]. На ранних стадиях онкогенеза пролиферация поддерживается андрогензависимыми программами, однако прогрессирование заболевания и формирование кастрационно-резистентного РПЖ сопровождаются адаптацией клеток к условиям дефицита андрогенов [27]. Данный переход сопряжен с метаболическим перепрограммированием, включающим трансформацию липидного обмена, изменение состава клеточных мембран и модификацию антиоксидантной защиты. В связи с этим ферроптоз рассматривается как потенциальная терапевтическая уязвимость РПЖ, особенно его резистентных форм [28]. Клетки РПЖ активно интенсифицируют синтез и метаболизм жирных кислот; следовательно, выраженность этого липидного перепрограммирования прямо коррелирует с зависимостью выживания клетки от систем подавления липидной перекисидации [29]. Совокупность этих особенностей рассматривается как основание для разработки ферроптоз-ориентированных терапевтических и визуализационных подходов при РПЖ [30].

Современные исследования раскрывают конкретные механизмы, посредством которых AR-сигнализация обеспечивает защиту от ферроптоза. D. Liang и соавт. с помощью полногеномного CRISPR-скрининга идентифицировали MBOAT2 как ключевой AR-зависимый супрессор ферроптоза. MBOAT2 модифицирует состав мембранных фосфолипидов, снижая их восприимчивость к окислительному повреждению. Это означает, что AR поддерживает не только пролиферативный потенциал, но и структурную целостность мембран. Следовательно, антиандрогенная терапия

может повышать чувствительность клеток к ферроптозу не только за счет цитостатического эффекта, но и путем изменения фосфолипидного состава мембраны [31].

Данная гипотеза подтверждается результатами Y. Feng и соавт., изучавшими действие энзалутамида. Установлено, что AR совместно с пионерным фактором FOXA1 регулирует экспрессию PEX10, а блокада этого пути энзалутамидом сенситизирует клетки к индукторам ферроптоза (ML210, RSL3). Таким образом, стандартная антиандрогенная терапия обладает скрытым потенциалом ослабления антиоксидантной защиты мембран [32].

Аналогичные данные были получены в отношении даролутамида B. Li и соавт. в 2024 г. В моделях на органоидах и ксенотрансплантатах было показано, что препарат инициирует накопление липидных перекисей и вызывает характерные для ферроптоза ультраструктурные изменения митохондрий. Механистически этот эффект обусловлен подавлением оси SREBP1–FASN [33].

AR контролирует разветвленную сеть метаболических адаптаций. В работе R.K. Shrestha и соавт. было показано, что ферменты метаболизма жирных кислот ACSM1 и ACSM3 функционируют как барьеры для окислительного стресса. Потеря этих ферментов ведет к накоплению малонового диальдегида, что способствует накоплению продуктов липоперекисидации и повышает чувствительность к ферроптозу [34].

Особое значение имеют генетические aberrации, характерные для агрессивных подтипов РПЖ. Так, утрата супрессора RB1, часто сопутствующая нейроэндокринной дифференцировке, приводит к активации оси E2F/ACSL4, что парадоксальным образом повышает чувствительность клеток к ферроптозу [35]. Недифференцированные, терапевтически резистентные варианты РПЖ могут обладать повышенной уязвимостью к индукции ферроптоза при условии сохранения соответствующего липидного субстрата [35].

Исследование Q. Liu и соавт. расширяет это представление, описывая ось HSP70–AR–MBOAT2. Ингибирование HSP70 ведет к дестабилизации AR и последующему снижению экспрессии MBOAT2, что проявляется повышением уровня активных форм кислорода и ультраструктурными изменениями митохондрий, подтвержденными трансмиссионной электронной микроскопией [36].

Почечно-клеточный рак

Светлоклеточный почечно-клеточный рак — наиболее распространенный гистологический вариант рака почки. Его ключевой признак — прозрачная цитоплазма, что обусловлено избыточным накоплением липидов и гликогена [37, 38]. В современной онкоморфологии данный фенотип рассматривается не только

как диагностический маркер, но и как отражение специфического метаболического ландшафта, формирующегося вследствие инактивации гена *VHL* и конститутивной стабилизации факторов, индуцируемых гипоксией (HIF). В связи с этим критически важным представляется вопрос о сопряженности липидного накопления с механизмами ферроптоза [37, 38].

Вопреки первоначальным представлениям, клетки, богатые липидами, не обладают естественной резистентностью к повреждению мембран. Напротив, светлоклеточный фенотип характеризуется состоянием перманентного метаболического напряжения: опухолевая клетка аккумулирует липидный субстрат, что диктует необходимость в гиперактивации систем, предотвращающих перекисидацию. Это делает скПКР критически зависимым от антиоксидантной защиты, прежде всего от оси GSH—GPX4 [39–41].

Фундаментальная роль глутатионовой системы в выживании скПКР была продемонстрирована в работе Н. Miess и соавт. Авторы установили, что ограничение доступности цистина и глутамина, равно как и фармакологическое ингибирование синтеза GSH, ведет к стремительной индукции липидной перекисидации и гибели клеток по типу ферроптоза. Таким образом, богатая липидами цитоплазма является не пассивным признаком депонирования, а фактором уязвимости в условиях недостаточности антиоксидантной защиты [40].

Принципиальное значение имеет исследование Y. Zou и соавт. (2019), в котором светлоклеточная морфология клеток была ассоциирована с GPX4-зависимым клеточным состоянием и повышенной чувствительностью к ферроптозу. Это позволяет рассматривать привычный гистологический образ опухоли как косвенный индикатор высокого риска перекисного повреждения мембран, требующего постоянной ферментативной защиты [41].

Вопрос происхождения липидного пула при скПКР был детально изучен T.D. Klasson и соавт. С применением липидомного анализа и ортотопических моделей было показано, что формирование внутрицитоплазматических ЛК происходит преимущественно за счет захвата экзогенных жирных кислот при ключевом участии фермента ACSL3. Подавление ACSL3 приводило к редукции липидных включений и изменению чувствительности клеток к ферроптозу [42].

Особый интерес представляет динамика липидного фенотипа в процессе опухолевой прогрессии. Комплексный мультиомный анализ, включавший пространственную транскриптомику и метаболомику, проведенный J. Hu и соавт., выявил популяцию агрессивных клеток, утрачивающих выраженную «светлоклеточность». Снижение количества ЛК в таких клетках коррелирует с процессами дедифференцировки и ухудшением прогноза. Данное наблюдение подчер-

кивает, что выраженность светлой цитоплазмы может служить маркером метаболической эволюции опухоли [43].

Уязвимость скПКР к ферроптозу связана с его характерным метаболическим фенотипом. Инактивация *VHL* способствует метаболической перестройке, связанной с накоплением липидов и усилением зависимости от антиоксидантной защиты. Дополнительный вклад в этот фенотип вносит ACSL3, регулирующий биогенез ЛК и модулирующий чувствительность клеток к ферроптозу [41, 42].

Рак мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря представляет собой клинкоморфологически гетерогенную группу новообразований, принципиально разделяемую на немышечно-инвазивные и мышечно-инвазивные формы. На сегодняшний день наиболее убедительные доказательства роли ферроптоза в модуляции лекарственной чувствительности получены для инвазивного и метастатического РМП. В то же время патобиология немышечно-инвазивного РМП в аспекте железозависимой гибели клеток остается менее изученной. При интерпретации экспериментальных данных важно учитывать ограниченную репрезентативность клеточных моделей: например, в работе [44] использованы линии T24 и UMUC3, поэтому полученные механистические выводы не следует автоматически экстраполировать на весь биологически гетерогенный спектр немышечно-инвазивного РМП.

Установлено, что ферроптоз является одним из ключевых механизмов, определяющих цитотоксический эффект цисплатина и развитие вторичной лекарственной устойчивости. В цисплатинрезистентных клетках РМП активация оси IMP2/IPO4/SLC7A11 эффективно подавляет индуцируемый терапией ферроптоз. Это свидетельствует о том, что хеморезистентность во многом детерминирована усилением антиоксидантного потенциала клетки и ее способностью блокировать липидную перекисидацию [45].

Аналогичная роль отводится белку SLC3A2, экспрессия которого повышена при РМП. Функциональный нокдаун SLC3A2 не только подавляет пролиферативную и инвазивную активность клеток, но и резко усиливает накопление активных форм кислорода, восстанавливая чувствительность опухоли к цисплатину [46].

Индукция ферроптоза рассматривается как самостоятельная стратегия преодоления терапевтической устойчивости. Экспериментальные данные Y.C. Li и соавт. демонстрируют, что подавление оси PI3K/АКТ/HIF-1 α (под действием изолиенинина) запускает каскад железозависимой гибели в моделях инвазивного рака. Несмотря на доклинический характер этих работ, они подтверждают наличие «окна уязвимости»

в метаболизме мышечно-инвазивного РМП, которое может быть использовано для усиления стандартных схем химиотерапии [44].

Активно развивается направление молекулярного профилирования и поиска ферроптоз-ассоциированных маркеров, которые в перспективе могут лечь в основу диагностики для выделения групп риска. В исследовании X. Ma и С. Quan (2025) KIF14 был предложен как ферроптоз-ассоциированный биомаркер, связанный с неблагоприятным прогнозом, экспрессией иммунных контрольных точек и особенностями опухолевого микроокружения [47]. В исследовании X. Cheng и соавт. (2022) был рассчитан так называемый FerrScore для карциномы мочевого пузыря. Авторы показали, что высокий FerrScore ассоциирован с низкой выживаемостью и специфическими иммуностромальными характеристиками опухоли [48].

При РМП концепция ферроптоза представляется особенно значимой для инвазивных и химиорезистентных форм заболевания. Устойчивость к препаратам платины ассоциирована с активацией систем супрессии ферроптоза, прежде всего оси System χ_c^- /SLC7A11, тогда как роль SLC3A2 как дополнительного антиферроптотического регулятора в настоящее время уточняется. В связи с этим ферроптоз следует рассматривать прежде всего как функционально терапевтическую модель, наиболее применимую к агрессивным вариантам уротелиальной карциномы, а не как универсальный механизм, одинаково характеризующий все опухоли мочевыводящих путей [45, 46, 48].

Заключение

Изучение механизмов ферроптоза расширяет современные представления о биологической гетерогенности и метаболической адаптации онкоурологических заболеваний. РПЖ, скПКР и РМП обладают специфическими метаболическими особенностями — от андрогензависимой регуляции антиоксидантных генов до формирования липидного фенотипа — которые детерминируют их индивидуальную чувствительность к индукции железозависимой гибели.

Накопленные данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что модуляция ферроптоза может не только оказывать прямое цитотоксическое действие, но и выступать в качестве сенситизатора при проведении традиционной химиотерапии, радиотерапии и иммунотерапии. Однако переход к клиническому этапу требует решения ряда критических задач, включая минимизацию системной токсичности, разработку систем адресной доставки модуляторов ферроптоза и поиск специфических биомаркеров для мониторинга ответа на терапию.

Несмотря на доклинический характер большинства текущих исследований, расшифровка механизмов обхода антиферроптотической защиты открывает новые возможности для преодоления лекарственной устойчивости. Дальнейшие усилия, направленные на валидацию выявленных молекулярных осей в клинических условиях, позволят определить реальное место индукторов ферроптоза в структуре комплексного лечения агрессивных и резистентных форм онкоурологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Zeng F., Nijati S., Tang L. et al. Ferroptosis detection: from approaches to applications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2023;62(35):e202300379. DOI: 10.1002/anie.202300379
3. Zhou Q., Meng Y., Li D. et al. Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):55. DOI: 10.1038/s41392-024-01769-5
4. Yu L., Qiu Y., Tong X. Ferroptosis in renal cancer therapy: a narrative review of drug candidates. *Cancers (Basel)* 2024;16(18):3131. DOI: 10.3390/cancers16183131
5. Yan H.F., Zou T., Tuo Q.Z. et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6:49. DOI: 10.1038/s41392-020-00428-9
6. Vartanian A.A., Kosorukov V.S. Pro-inflammatory cytokines, ferroptosis, and cancer. *Acta Naturae* 2025;17(1):4–10. DOI: 10.32607/actanaturae.27547
7. Chen X., Li J., Kang R. et al. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy* 2021;17(9):2054–81. DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918
8. Tang D., Chen X., Kang R. et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021;31:107–25. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1
9. Jiang X., Stockwell B.R., Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22:266–82. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8
10. Mouawad N., El Jaafari N., El Sibai M., Abi-Habib R.J. Harnessing ferroptosis for cancer therapy: mechanisms and therapeutic strategies (review). *Oncol Rep* 2026;55(1):24. DOI: 10.3892/or.2025.9029
11. Yan B., Ai Y., Sun Q. et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1. *Mol Cell* 2021;81(2): 355–69.e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.11.024
12. Ding X., Cui L., Mi Y. et al. Ferroptosis in cancer: revealing the multifaceted functions of mitochondria. *Cell Mol Life Sci* 2025;82(1):277. DOI: 10.1007/s00018-025-05812-8

13. Sun D., Wang L., Wu Y. et al. Lipid metabolism in ferroptosis: mechanistic insights and therapeutic potential. *Front Immunol* 2025 Mar 11;16:1545339. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1545339
14. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
15. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 2018;25(3):486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
16. Mishima E., Nakamura T., Doll S. et al. Recommendations for robust and reproducible research on ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2025;26(8):615–30. DOI: 10.1038/s41580-025-00843-2
17. Battaglia A.M., Chirillo R., Aversa I. et al. Ferroptosis and cancer: mitochondria meet the “Iron Maiden” cell death. *Cells* 2020;9(6):1505. DOI: 10.3390/cells9061505
18. Dixon S.J., Olzmann J.A. The cell biology of ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2024;25(6):424–42. DOI: 10.1038/s41580-024-00703-5
19. Hou W., Xie Y., Song X. et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy* 2016;12(8):1425–8. DOI: 10.1080/15548627.2016.1187366
20. Torii S., Shintoku R., Kubota C. et al. An essential role for functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells. *Biochem J* 2016;473(6):769–77. DOI: 10.1042/BJ20150658
21. Li J., Cao F., Yin H.L. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* 2020;11:88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2
22. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007;35(4):495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337
23. Bagdonaitė R., Cinar Z.O., Žvirblis R. et al. Quantitative FLIM of lipid droplet polarity with a deep-red BODIPY probe reveals signatures of ferroptosis resistance. *Chem Biomed Imaging* 2026;4(5):867–76. DOI: 10.1021/cbmi.5c00193
24. Zou Y., Henry W.S., Ricq E.L. et al. Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion. *Nature* 2020;585(7826):603–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2732-8
25. Bai Y., Meng L., Han L. et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;508(4):997–1003. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.039
26. Pujana-Vaquero M., Bozal-Basterra L., Carracedo A. Metabolic adaptations in prostate cancer. *Br J Cancer* 2024;131(8):1250–62. DOI: 10.1038/s41416-024-02762-z
27. Chen H., Lyu F., Gao X. Advances in ferroptosis for castration-resistant prostate cancer treatment: novel drug targets and combination therapy strategies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2026;29:36–46. DOI: 10.1038/s41391-024-00933-w
28. Lv D., Shi Y., Kou L. et al. Precision targeting of androgen receptor-ferroptosis crosstalk in prostate cancer: from mechanisms to therapeutic strategies. *Pharmacol Res* 2025;219:107915. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.107915
29. Yu S., Baek J., Choi T., Kim M.S. Exploiting oxidative stress as Achilles’ heel: from redox homeostasis to ferroptosis in prostate cancer. *Antioxidants (Basel)* 2025;14(12):1517. DOI: 10.3390/antiox14121517
30. Cao P.H.A., Dominic A., Lujan F.E. et al. Unlocking ferroptosis in prostate cancer – the road to novel therapies and imaging markers. *Nat Rev Urol* 2024;21(10):615–37. DOI: 10.1038/s41585-024-00869-9
31. Liang D., Feng Y., Zandkarimi F. et al. Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones. *Cell* 2023;186:2748–64.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2023.05.003
32. Feng Y., Zhang Y., Li H. et al. Enzalutamide inhibits PEX10 function and sensitizes prostate cancer cells to ROS activators. *Cell Death Dis* 2024;15(8):559. DOI: 10.1038/s41419-024-06937-7
33. Li B., Cheng B., Huang H. et al. Darolutamide-mediated phospholipid remodeling induces ferroptosis through the SREBP1-FASN axis in prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2024;20(12):4635–53. DOI: 10.7150/ijbs.101039
34. Shrestha R.K., Nassar Z.D., Hanson A.R. et al. ACSM1 and ACSM3 regulate fatty acid metabolism to support prostate cancer growth and constrain ferroptosis. *Cancer Res* 2024;84(14):2313–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1489
35. Wang M.E., Chen J., Lu Y. et al. RB1-deficient prostate tumor growth and metastasis are vulnerable to ferroptosis induction via the E2F/ACSL4 axis. *J Clin Invest* 2023;133(10):e166647. DOI: 10.1172/JCI166647
36. Liu Q., Cong M., Gao C. et al. Targeting Hsp70 triggers ferroptosis: a novel anti-cancer mechanism of a marine natural product in prostate cancer. *Nat Prod Bioprospect* 2026;16:34. DOI: 10.1007/s13659-025-00586-9
37. Zhan M., Zhao B., Chen H. et al. Metabolic reprogramming in clear cell renal cell carcinoma: core pathways and targeted therapeutic strategies. *Front Genet* 2026;16:1752384. DOI: 10.3389/fgene.2025.1752384
38. Yang J., Miao D., Li X. et al. Emerging roles of metabolic biomarkers in renal cell carcinoma: from molecular mechanisms to clinical implications. *Front Cell Dev Biol* 2025;13:1664292. DOI: 10.3389/fcell.2025.1664292
39. Deng Q., Ji Y., Liu J. et al. Lipid reprogramming and ferroptosis crosstalk in clear cell renal cell carcinoma: metabolic vulnerabilities and therapeutic targeting. *Mol Cancer* 2025;24:236. DOI: 10.1186/s12943-025-02457-w
40. Miess H., Dankworth B., Gouw A.M. et al. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma. *Oncogene* 2018;37(40):5435–50. DOI: 10.1038/s41388-018-0315-z
41. Zou Y., Palte M.J., Deik A.A. et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis. *Nat Commun* 2019;10:1617. DOI: 10.1038/s41467-019-09277-9
42. Klasson T.D., LaGory E.L., Zhao H. et al. ACSL3 regulates lipid droplet biogenesis and ferroptosis sensitivity in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Metab* 2022;10:14. DOI: 10.1186/s40170-022-00290-z
43. Hu J., Wang S.G., Hou Y. et al. Multi-omic profiling of clear cell renal cell carcinoma identifies metabolic reprogramming associated with disease progression. *Nat Genet* 2024;56:442–57. DOI: 10.1038/s41588-024-01662-5
44. Li Y.C., Huang H.E., Yu C.Y. et al. Isoliquinoline induces ferroptosis in urothelial carcinoma cells via the PI3K/AKT/HIF-1 α axis: molecular evidence from next-generation sequencing. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025;18(7):1008. DOI: 10.3390/ph18071008
45. Yan Y., Huang Z., Zhu Z. et al. IMP2 drives chemoresistance by repressing cisplatin-induced apoptosis and ferroptosis via activation of IPO4 and SLC7A11 under hypoxia in bladder cancer. *Cancer Cell Int* 2024;24:386. DOI: 10.1186/s12935-024-03570-4
46. Yang Q., Zhou D., Beasley A. et al. Identification of SLC3A2 as a potential therapeutic target of ferroptosis in bladder cancer. *Arch Esp Urol* 2026;79(1):36–48. DOI: 10.56434/j.arch.esp.urol.20267901.5
47. Ma X., Quan C. Identification of KIF14 as a ferroptosis biomarker for predicting the prognosis and immunotherapy efficacy of bladder cancer. *Discov Oncol* 2025;16:1786. DOI: 10.1007/s12672-025-03492-1
48. Cheng X., Wang Y., Li Y. et al. Quantification of ferroptosis pattern in bladder carcinoma and its significance on immunotherapy. *Sci Rep* 2022;12:9066. DOI: 10.1038/s41598-022-12712-5

Вклад авторов

А.О. Власова: разработка концепции обзора, написание текста статьи;

В.С. Щекин, В.Н. Павлов: редактирование статьи;

И.И. Терегулов, Т.И. Валинуров: написание текста статьи, оформление и написание вспомогательных разделов для подачи в журнал.

Authors' contributions

A.O. Vlasova: development of the review concept, article writing;

V.S. Shchekin, V.N. Pavlov: article editing

I.I. Teregulov, T.I. Valinurov: article writing, design and writing of auxiliary sections for submission to the journal.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Власова / A.O. Vlasova: <https://orcid.org/0009-0002-1818-5077>

В.С. Щекин / V.S. Shchekin: <https://orcid.org/0000-0003-2202-7071>

И.И. Терегулов / I.I. Teregulov: <https://orcid.org/0009-0005-0062-3763>

Т.И. Валинуров / T.I. Valinurov: <https://orcid.org/0009-0004-9887-9865>

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. Работа выполнена при финансовой поддержке программы стратегического лидерства «Приоритет 2030» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Funding. The work was carried out with the financial support of the strategic leadership program “Priority 2030” of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 04.05.2026. Принята к публикации: 24.07.2026. Опубликовано онлайн: 29.09.2026.

Article submitted: 04.05.2026. Accepted for publication: 24.07.2026. Published online: 29.09.2026.

Эволюция доказательной базы даролутамида: обзор новых данных международных конгрессов и их роль в персонализации выбора системной терапии

В.Б. Матвеев¹, А.В. Климов¹, Н.Д. Новичков²

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

²АО «Байер»; Россия, 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., 18, стр. 2

Контакты: Алексей Вячеславович Климов klimov_a@bk.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди мужчин во всем мире. За последнее десятилетие подходы к системному лечению распространенных форм РПЖ претерпели кардинальные изменения. Если ранее андрогендепривационная терапия в монорежиме считалась стандартом лечения, то сегодня накопленная научно-доказательная база убедительно свидетельствует о необходимости ранней терапевтической интенсификации с использованием ингибиторов андрогенового сигнала и/или доцетаксела, а также их комбинаций. Такой подход позволяет значимо улучшить контроль над заболеванием и увеличить продолжительность жизни пациентов. Среди ингибиторов андрогеновых рецепторов 2-го поколения особое место занимает даролутамид – препарат с уникальной химической структурой, обеспечивающей высокую селективность к рецепторам андрогенового сигнала, минимальное проникновение через гематоэнцефалический барьер и благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий. В ряде крупных международных исследований III фазы, охватывающих различные стадии заболевания (от метастатического кастрационно-резистентного до метастатического гормоночувствительного РПЖ), подтверждены эффективность и безопасность даролутамида как в комбинации с андрогендепривационной терапией, так и в составе триплетной терапии с доцетакселом. Вместе с тем сколько бы высокой ни была доказательная сила рандомизированных регистрационных исследований, они не могут дать исчерпывающих ответов на все вопросы, возникающие в рутинной клинической практике. Жесткие критерии отбора пациентов, фиксированные схемы лечения и заданные конечные точки ограничивают возможность экстраполяции результатов на всю популяцию больных. Исследования ARASAFE, ARASEC и ARACOG, результаты которых представлены на крупнейших международных конгрессах в 2026 г., направлены на восполнение этих пробелов. Цель настоящего обзора – обобщить и проанализировать данные этих исследований, определить их место и роль в переходе к персонализированной модели выбора системной терапии пациентов с распространенными формами РПЖ.

Ключевые слова: даролутамид, рак предстательной железы, метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, ингибиторы андрогеновых рецепторов, ARASAFE, ARASEC, ARACOG

Для цитирования: Матвеев В.Б., Климов А.В., Новичков Н.Д. Эволюция доказательной базы даролутамида: обзор новых данных международных конгрессов и их роль в персонализации выбора системной терапии. Онкоурология 2026;22(2):125–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-125-133>

Evolution of darolutamide evidence base: review of new data from international congresses and their role in personalization of systemic therapy selection

V.B. Matveev¹, A.V. Klimov¹, N.D. Novichkov²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Bayer; Build. 2, 18 3rd Rybinskaya St., Moscow 107113, Russia

Contacts: Alexey Vyacheslavovich Klimov klimov_a@bk.ru

Prostate cancer remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality among men worldwide. Over the past decade, the approaches to systemic therapy of advanced prostate cancer have undergone fundamental

changes. While androgen-deprivation therapy as monotherapy was previously considered the standard of care, the accumulated body of evidence now strongly supports the need for early treatment intensification using androgen signaling inhibitors and/or docetaxel, as well as their combinations. This strategy significantly improves disease control and extends patient survival. Among second-generation androgen receptor inhibitors, darolutamide holds a distinct position due to its unique chemical structure, which provides high selectivity, minimal blood–brain barrier penetration, and a favorable drug–drug interaction profile. The efficacy and safety of darolutamide have been confirmed in several large-scale international phase III trials encompassing various stages of the disease – from non-metastatic castration-resistant to metastatic hormone-sensitive prostate cancer – both in combination with androgen-deprivation therapy and as part of triplet therapy with docetaxel. However, no matter how robust the evidence from randomized registration trials may be, they cannot provide exhaustive answers to all questions encountered in routine clinical practice. Strict patient selection criteria, fixed treatment regimens, and predefined endpoints limit the generalizability of results to the broader patient population. The ARASAFE, ARASEC, and ARACOG studies, the results of which were presented at major international congresses in 2026, are designed to address these gaps. The aim of this review is to summarize and analyze the data from these studies, define their place, and elucidate their role in facilitating the transition toward a personalized model of systemic therapy selection for patients with advanced prostate cancer.

Keywords: darolutamide, prostate cancer, metastatic hormone-sensitive prostate cancer, androgen receptor inhibitors, ARASAFE, ARASEC, ARACOG

For citation: Matveev V.B., Klimov A.V., Novichkov N.D. Evolution of darolutamide evidence base: review of new data from international congresses and their role in personalization of systemic therapy selection. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2026;22(2):125–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-125-133>

Введение

Арсенал системной терапии распространенного рака предстательной железы (РПЖ) в течение последнего десятилетия изменился принципиально: андроген-депривационная терапия (АДТ) в монорежиме перестала рассматриваться как достаточная терапевтическая опция для большинства пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ), а ранняя интенсификация с использованием ингибиторов андрогеновых рецепторов, доцетаксела или их комбинации стала стандартной концепцией лечения больных данной когорты [1–3]. Переход на комбинированные опции терапии сопровождался улучшением результатов лечения, а именно показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), но одновременно увеличил продолжительность экспозиции проводимой системной терапии, что повысило клиническую значимость таких показателей, как профиль безопасности, а также качество жизни пациентов, которое стало особенно важным фактором при долгосрочном лечении. Вследствие этого все более актуальным становится вопрос о выборе конкретной стратегии с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Даролутамид – ингибитор андрогеновых рецепторов 2-го поколения, который благодаря структуре молекулы отличается от других представителей данного фармакологического класса. Даролутамид имеет убедительную научно-доказательную базу, которая собрана при последовательном изучении препарата в исследованиях III фазы, охватывающих различные стадии РПЖ. Так, в исследовании ARAMIS у пациентов

с неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) даролутамид в комбинации с АДТ существенно увеличил выживаемость без метастазирования; медиана составила 40,4 мес против 18,4 мес при добавлении плацебо к АДТ (отношение рисков (ОР) 0,41; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,50; $p < 0,001$) [4]. В финальном анализе ОВ риск смерти был снижен на 31 % в группе даролутамида + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$) [5].

В исследовании ARASENS комбинация даролутамида с АДТ и доцетакселом у больных мГЧРПЖ снизила риск смерти на 32,5 % по сравнению с комбинацией АДТ и доцетаксела (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,80; $p < 0,001$) при сопоставимой общей частоте нежелательных явлений (НЯ) и ожидаемом доминировании токсичности в период проведения химиотерапии [1]. Наконец, новое регистрационное исследование ARANOTE продемонстрировало эффективность даролутамида в двойной комбинации с АДТ без добавления доцетаксела: риск радиологического прогрессирования или смерти был снижен на 46 % (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,41–0,71; $p < 0,0001$), а профиль безопасности оставался близким к группе плацебо [2].

Однако высокая валидность результатов рандомизированных исследований III фазы не дает исчерпывающего ответа на все вопросы рутинной клинической практики. Критерии включения формируют отобранную популяцию пациентов, результаты фиксируются согласно ранее заданным конечным точкам, а полученные результаты зачастую ограничены дизайном исследования. В связи с этим ряд сложных вопросов выбора терапии в рутинной клинической практике

остается открытым. Программа по изучению даролутамида не ограничивается клиническими исследованиями III фазы, и представленные на площадках международных конгрессов результаты исследований ARASAFE, ARASEC и ARACOG расширяют знания о препарате даролутамид и предоставляют более гибкие подходы к его применению в рутинной клинической практике.

ARASAFE: поиск оптимизации показателей безопасности триплетной терапии

Первичные результаты исследования ARASAFE (NCT05676203) были представлены М.О. Grimm и соавт. на конгрессе ESMO 2025 (LBA92), а на конгрессе ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2026 доложен заранее запланированный подгрупповой анализ (abstract 153) [6, 7].

Дизайн исследования и популяция пациентов

ARASAFE — академическое многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором 250 пациентов с мГЧРПЖ были рандомизированы 1:1 для получения АДТ и даролутамида 600 мг 2 раза в сутки в сочетании с двумя режимами доцетаксела: 75 мг/м² каждые 3 нед (D75) либо 50 мг/м² каждые 2 нед (D50). В популяцию для проведения анализа по показателям безопасности вошли 128 и 121 пациент соответственно [6, 7].

Цель и конечные точки

Первичной конечной точкой было сравнение частоты развития НЯ III–V степеней. Ключевой вторичной конечной точкой являлась частота нейтропении III–IV степеней или смерти от любой причины. Анализ 2026 г. оценивал стратификацию по клинически значимым подгруппам, включая возраст пациентов, функ-

циональный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), объем заболевания, исходный уровень простатического специфического антигена (ПСА), уровень щелочной фосфатазы, сумму баллов по шкале Глисона и исходный диагноз [7].

Результаты

Частота НЯ III–V степеней составила 61,2 % в группе D50 и 78,9 % в группе D75 ($p = 0,0024$); частота нейтропении III–IV степеней/смерти — 24,0 и 64,1 % соответственно ($p < 0,00001$) (табл. 1) [6]. В подгрупповом анализе 2026 г. преимущество в группе D50 сохранялось: у пациентов <68 лет НЯ III–V степеней отмечены у 55,7 % против 76,7 %; у пациентов ≥68 лет — у 66,7 % против 80,9 %; при ECOG 0 — у 58,1 % против 77,0 %. По показателю нейтропении III–IV степеней/смерти различия были еще более выраженными [7]. Ответ по снижению уровня ПСА не продемонстрировал преимущества в группе D50: доля пациентов с уровнем ПСА ≤0,2 нг/мл через 26 нед составляла 41,3 % в группе D50 и 48,8 % в группе D75 [6].

Возникшие во время лечения НЯ представлены в табл. 2.

Результаты исследования ARASAFE формируют гипотезу о том, что токсичность химиотерапевтического компонента триплета может быть снижена за счет уменьшения дозы доцетаксела с увеличением кратности введения. Такой подход наиболее релевантен для пациентов, которым необходимо назначение триплетной терапии по схеме даролутамид + доцетаксел + АДТ, но при этом есть повышенные риски развития гематологической токсичности, ассоциированной с доцетакселом. Важно учесть, что данные исследования ARASAFE необходимо интерпретировать с осто-

Таблица 1. Результаты первичных конечных точек

Table 1. Results of primary endpoints

Конечная точка Endpoint	Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки + андрогендепривационная терапия + Darolutamide 600 mg 2 times a day + androgen deprivation therapy +		p
	доцетаксел 75 мг/м ² 1 раз в 3 нед (n = 128) docetaxel 75 mg/m ² 1 time every 3 weeks (n = 128)	доцетаксел 50 мг/м ² 1 раз в 2 нед (n = 121) docetaxel 50 mg/m ² 1 time every 2 weeks (n = 121)	
Частота нежелательных явлений III–V степеней (95 % доверительный интервал), % Grade III–V adverse event rate (95 % confidence interval), %	78,9 (70,8–85,6)	61,2 (51,9–69,9)	0,0024
Частота нейтропении III–IV степеней/смерти (95 % доверительный интервал), % Grade III–IV neutropenia/death rate (95 % confidence interval), %	64,1 (55,1–72,3)	24,0 (16,7–32,6)	<0,00001

Таблица 2. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, n (%)

Table 2. Adverse events reported during treatment, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Доцетаксел 75 мг/м ² 1 раз в 3 нед (n = 128) Docetaxel 75 mg/m ² 1 time every 3 weeks (n = 128)		Доцетаксел 50 мг/м ² 1 раз в 2 нед (n = 121) Docetaxel 50 mg/m ² 1 time every 2 weeks (n = 121)	
	Любая степень Any grade	III–V степени Grade III–V	Любая степень Any grade	III–V степени Grade III–V
Анемия Anemia	107 (83,6)	4 (3,1)	105 (86,8)	6 (5,0)
Нейтропения Neutropenia	96 (75,0)	71 (55,5)	68 (56,2)	25 (20,7)
Лейкопения Leukopenia	89 (69,5)	32 (25,0)	75 (62,0)	11 (9,1)
Лимфопения Lymphopenia	60 (46,9)	10 (7,8)	56 (46,3)	14 (11,6)
Алоpecia Alopecia	55 (43,0)	0	41 (33,9)	0
Утомляемость Fatigue	50 (39,1)	1 (0,8)	55 (45,5)	4 (3,3)
Лейкоцитоз Leukocytosis	31 (24,2)	5 (3,9)	20 (16,5)	2 (1,7)
Дисгевзия Dysgeusia	28 (21,9)	0	32 (26,4)	0 (0,0)
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	27 (21,1)	1 (0,8)	22 (18,2)	0
Периферический отек Peripheral edema	25 (19,5)	0	25 (20,7)	0
Повышение уровня аланин- аминотрансферазы Elevated alanine aminotransferase	21 (16,4)	5 (3,9)	23 (19,0)	3 (2,5)
Диарея Diarrhea	18 (14,1)	1 (0,8)	19 (15,7)	1 (0,8)
Повышение уровня аспартат- аминотрансферазы Elevated aspartate aminotransferase	16 (12,5)	1 (0,8)	19 (15,7)	1 (0,8)
Поражение ногтей Nail damage	12 (9,4)	0	25 (20,7)	2 (1,7)
Носовое кровотечение Nosebleed	8 (6,2)	0	22 (18,2)	0
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	7 (5,5)	7 (5,5)	2 (1,7)	2 (1,7)

рожностью, так как в этом исследовании не изучалось влияние на показатели выживаемости без радиологического прогрессирования и ОВ. Основой научно-до-

казательной базы для применения триплета даролутамид в комбинации с доцетакселом и АДТ остается исследование ARASENS.

ARASEC: дополнение доказательной базы комбинации даролутамид + андрогендепривационная терапия у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Результаты исследования ARASEC (NCT05059236) были представлены R.R. McKay и соавт. на конгрессе AUA Annual Meeting 2026 [8, 9]. Исследование имеет принципиально иной методологический подход, чем классические рандомизированные исследования: к моменту его запуска АДТ в монорежиме уже не рассматривалась в США как приемлемый современный стандарт лечения для пациентов с мГЧРПЖ, что делало формирование контрольной группы в виде моно-АДТ клинически и этически затруднительным.

Дизайн и популяция

ARASEC — проспективное открытое исследование II фазы с внешней контрольной группой. В него включены 223 пациента с гистологически/цитологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы, метастатическим заболеванием по данным стандартных методов визуализации и диапазоном ECOG 0–2, которые получали даролутамид 600 мг 2 раза в сутки + АДТ. Внешней контрольной группой служили индивидуальные данные 393 пациентов, получавших АДТ, из исследования CHAARTED (рис. 1).

Критерии включения, график оценок и определение показателя ВБП были максимально сопоставимы с таковыми в исследовании CHAARTED [8–10].

Для первичного сравнительного анализа применяли propensity-score matching 1:1. Были выбраны наиболее клинически значимые характеристики: возраст, статус по ECOG, объем заболевания и наличие висцеральных метастазов, предшествующая локальная терапия, сумма баллов по шкале Глисона и исходный уровень ПСА. После сопоставления сформированы 2 группы по 160 пациентов, которые были максимально идентичны по вышеописанным показателям, что делало последующее сравнение результатов между группами более достоверным. Медиана возраста составляла 71 и 69 лет; около 60 % пациентов имели большой объем метастатического распространения, а 73,8 и 70,0 % соответственно — заболевание *de novo* [9].

Цель и конечные точки

Первичной конечной точкой был показатель ВБП по определению CHAARTED — время до ПСА-прогрессирования, клинического/радиологического прогрессирования или смерти. Вторичные конечные точки включали показатели ОВ, время до метастатического КРРПЖ, выживаемость без радиологического прогрессирования, частоту достижения ПСА <0,2 нг/мл и безопасность в проспективной когорте [9].

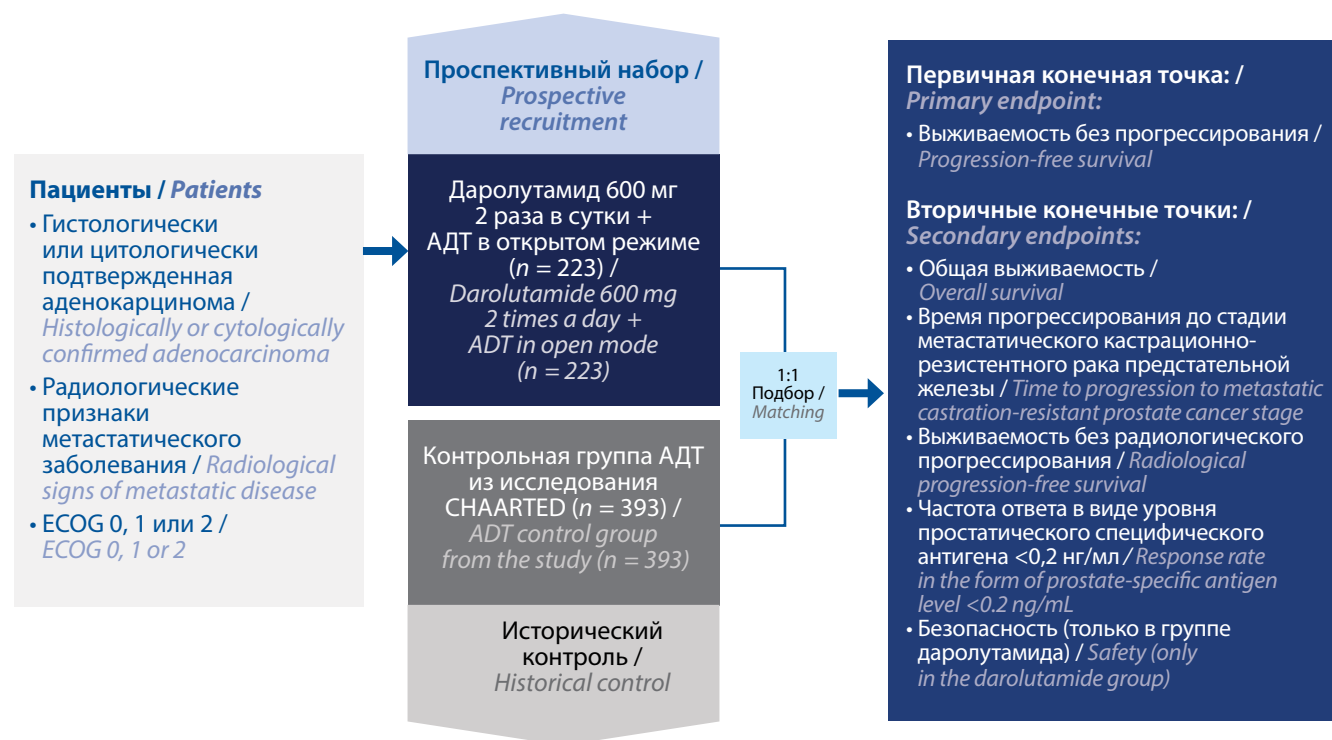


Рис. 1. Дизайн исследования ARASEC. АДТ — андрогендепривационная терапия. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная группа исследования рака)

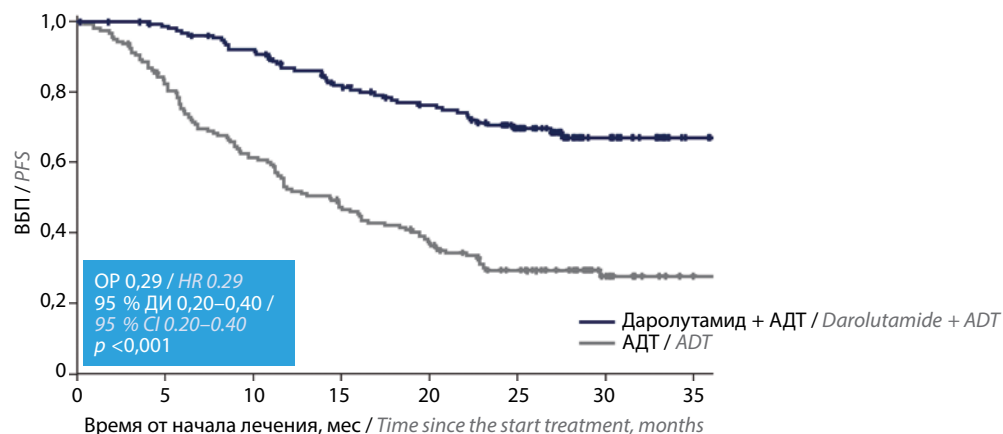
Рис. 1. ARASEC study design. ADT — androgen deprivation therapy. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

Результаты

При медиане наблюдения 26,2 мес в группе даролутамида + АДТ и 28,3 мес во внешней контрольной группе прогрессирование заболевания отмечено у 46 (28,8 %) пациентов на фоне терапии комбинацией даролутамид + АДТ и у 111 (69,9 %) пациентов на фоне приема моно-АДТ. В исследовании ARASEC было продемонстрировано увеличение показателя ВБП на 71 %: ОР 0,29 (95 % ДИ 0,20–0,40; $p < 0,001$) (рис. 2) [9]. Медиана

ВБП в группе даролутамида не достигнута, а в контрольной группе составила 14,3 мес [9].

Преимущество распространилось и на вторичные конечные точки. Для показателя ОБ ОР составило 0,50 (95 % ДИ 0,30–0,82; $p = 0,003$) (рис. 3), для времени до метастатического кастрационно-резистентного РПЖ – 0,26 (95 % ДИ 0,18–0,38; $p < 0,001$), для выживаемости без радиологического прогрессирования – 0,30 (95 % ДИ 0,19–0,48; $p < 0,001$). Глубокий

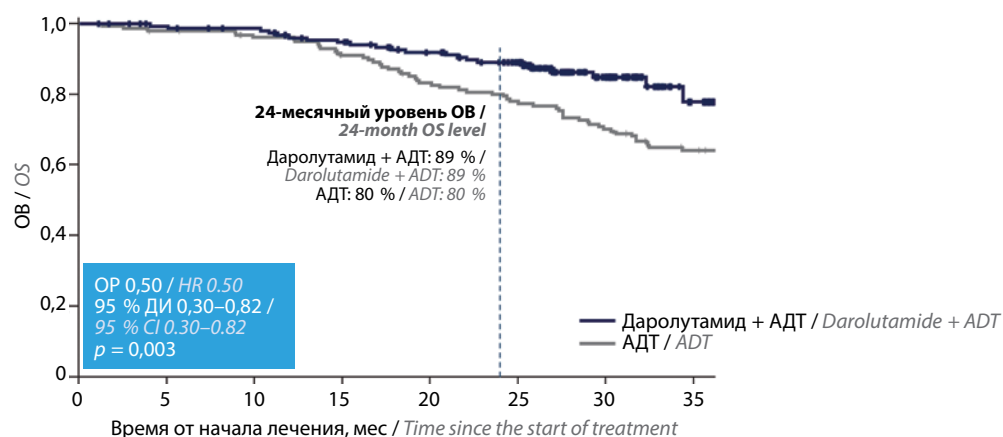


Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид + АДТ / Darolutamide + ADT	160	152	139	119	106	71	33	9
АДТ / ADT	160	129	97	73	57	39	14	4

Рис. 2. Первичная конечная точка — выживаемость без прогрессирования (ВБП). Здесь и на рис. 5: ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; АДТ — андрогендепривационная терапия

Рис. 2. Primary endpoint: progression-free survival (PFS). Here and in Fig. 5: HR — hazard ratio; CI — confidence interval; ADT — androgen deprivation therapy



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Даролутамид + АДТ / Darolutamide + ADT	160	154	150	140	129	116	52	16
АДТ / ADT	160	156	150	140	127	119	107	95

Рис. 3. Вторичная конечная точка — общая выживаемость (ОБ)

Fig. 3. Secondary endpoint: overall survival (OS)

ответ по уровню ПСА $<0,2$ нг/мл через 6 мес наблюдался у 59 % пациентов группы даролутамида и у 23 % пациентов внешней контрольной группы [9].

Показатели безопасности в проспективном плече также соответствовали ранее продемонстрированному профилю даролутамида. Среди 223 пациентов НЯ отмечены у 96 %, но большинство были I–II степеней; НЯ III степени зарегистрированы у 34,5 % пациентов, IV степени — у 1,3 %, прекращение лечения из-за НЯ потребовалось 8,1 % пациентов [9]. Прямое сравнение безопасности с исторической группой CHAARTED не проводилось в связи с иной методологией и различиями в стандартах регистрации НЯ.

Результаты исследования ARASEC логично дополняют и усиливают научно-доказательную базу применения комбинации даролутамид + АДТ у пациентов с мГЧРПЖ, которая основывается на показателях исследования ARANOTE благодаря расширению иной географии пациентов. Стоит отметить, что внешняя контрольная группа позволила значительно ускорить

набор пациентов, избежать вопросов этики, а за счет propensity-score matching максимально сбалансировать характеристики пациентов между группами.

ARACOG: когнитивная функция как самостоятельная конечная точка для выбора ингибиторов андрогеновых рецепторов 2-го поколения

Результаты исследования ARACOG (AFT-47; NCT04335682) были представлены А.К. Morgans и соавт. на конгрессе ASCO Annual Meeting 2026 (abstract 5005), где динамика когнитивной функции на фоне терапии ингибиторами андрогеновых рецепторов 2-го поколения являлась основной конечной точкой [11].

Дизайн и популяция пациентов

В проспективное рандомизированное открытое исследование II фазы были включены 111 пациентов с мГЧРПЖ, неметастатическим КРРПЖ или метастатическим КРРПЖ; 55 пациентов получали даролутамид, 56 — энзалутамид (рис. 4). Медиана возраста со-

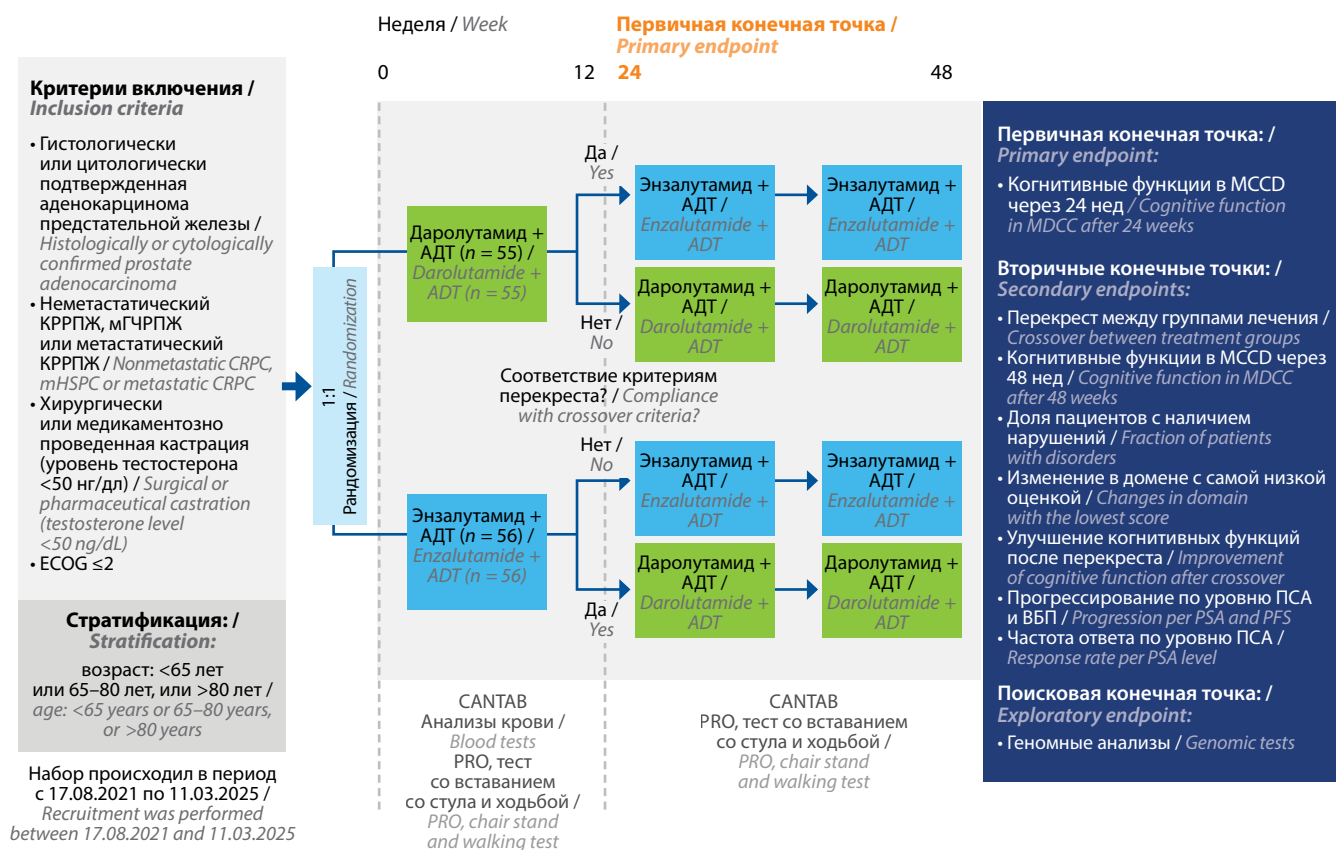


Рис. 4. Дизайн исследования ARACOG. КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мГЧРПЖ — метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная группа исследования рака); АДТ — андрогендепривационная терапия; MCCD — maximally changed cognitive domain (когнитивный домен с максимальной динамикой); ПСА — простатический специфический антиген; ВБП — выживаемость без прогрессирования. **Рис. 4. ARACOG study design.** CRPC — castration-resistant prostate cancer; mHSPC — metastatic hormone-sensitive prostate cancer; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ADT — androgen deprivation therapy; MCCD — maximally changed cognitive domain; PSA — prostate-specific antigen; PFS — progression-free survival

ставляла 71 год. Когнитивную функцию оценивали с помощью валидированного компьютеризированного инструмента CANTAB исходно, через 12, 24 и 48 нед. Оценивались 5 доменов, включая память, пространственную рабочую память, кратковременную зрительную память, внимание/быструю обработку информации и исполнительные функции [11].

Цель и конечные точки

Первичной конечной точкой было процентное изменение когнитивного домена с максимальной динамикой (maximally changed cognitive domain, MCCD) от исходного уровня к 24-й неделе; сравнение выполняли критерием Wilcoxon rank-sum. Протокол допускал crossover через 12 или 24 нед при заранее определенном объективном или субъективном когнитивном снижении либо НЯ со стороны центральной нервной системы. Для первичного анализа были отобраны данные 95 пациентов: 48 в группе даролутамида и 47 в группе энзалутамида [11].

Результаты

Исследование достигло первичной конечной точки: медиана изменения MCCD к 24-й неделе составила $-15,8\%$ ($-38,8$; $-2,6$) в группе даролутамида и $-36,1\%$ ($-59,3$; $-16,7$) в группе энзалутамида ($p = 0,009$) [11]. К 24-й неделе критериям для возможного crossover соответствовали 58 и 59 % участников соответственно, однако фактическая смена терапии произошла у 23 пациентов, и все переходы были с терапии энза-

лутамидом на даролутамид. Наиболее частыми причинами являлись ухудшение объективных когнитивных показателей ($n = 14$) и субъективное когнитивное ухудшение ($n = 11$) [11].

Результаты исследования ARACOG могут лечь в основу выбора тактики терапии, особенно у той когорты пациентов, для которых сохранение когнитивной функции может стать самостоятельным фактором принятия решения, особенно при пожилом возрасте, исходно ограниченном когнитивном резерве, риске падений или необходимости длительно сохранять профессиональную и бытовую автономность.

Заключение

Результаты исследований ARASAFE, ARASEC и ARACOG подтверждают и углубляют научно-доказательную базу применения даролутамида. Новые данные поддерживают вектор перехода от универсального выбора терапии к персонализированной модели с учетом всех особенностей не только распространенности опухолевого процесса, но и самого пациента, таких как сопутствующие заболевания и риск развития когнитивных нарушений в частности. В совокупности вышеупомянутые исследования не меняют фундаментальную иерархию научно-доказательной базы, а делают ее клинически содержательнее: выбор терапии РПЖ должен учитывать не только вероятность контроля над опухолью и увеличение продолжительности жизни, но и то, насколько безопасно и функционально эта польза может быть реализована у конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Saad F., Vjaters E., Shore N. et al. 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
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2026. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026. ISBN 978-94-92671-32-5. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> (accessed 03.09.2026).
4. 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
5. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342
6. Grimm M.O., Von Amsberg G., Heers H. et al. 3-weekly docetaxel 75 mg/m² vs 2-weekly docetaxel 50 mg/m² in combination with darolutamide + ADT in patients with mHSPC: results from the randomised phase III ARASAFE trial. *Ann Oncol* 2025;36:S1748. Abstract LBA92. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.09.108
7. Grimm M.O., Von Amsberg G., Heers H. et al. 3-weekly docetaxel 75 mg/m² vs 2-weekly docetaxel 50 mg/m² in combination with darolutamide + ADT in patients with mHSPC: subgroup analyses from the randomised phase 3 ARASAFE trial. *J Clin Oncol* 2026;44(7_suppl):153. DOI: 10.1200/JCO.2026.44.7_suppl.153
8. McKay R.R., Ross A.E., Preston M.A. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy: propensity score matching of ARASEC and historic clinical trial patients. *Future Oncol* 2025;21(11):1365–75. DOI: 10.1080/14796694.2025.2482360
9. McKay R.R., Ross A.E., Preston M.A. et al. Darolutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ARASEC – US prospective, open-label phase 2 study with an external control arm. *J Urol* 2026;215(5S2):e4. DOI: 10.1097/01.JU.0001192572.07890.f8.08
10. 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.
11. Morgans A.K., Bobek O., Kwon D.H. et al. Cognitive effects of darolutamide vs enzalutamide: results of ARACOG (AFT-47), a randomized clinical trial from the Alliance for Clinical Trials in Oncology. *J Clin Oncol* 2026;44(16_suppl):5005. DOI: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.5005

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.08.2026. Принята к публикации: 07.09.2026. Опубликовано онлайн: 29.09.2026.

Article submitted: 14.08.2026. Accepted for publication: 07.09.2026. Published online: 29.09.2026.

Для цитирования: Резолюция экспертного совета по вопросу продолжительности поддерживающей терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком. Онкоурология 2026;22(2):134–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-134-136>

For citation: Expert committee resolution on the duration of maintenance therapy for patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(2):134–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-2-134-136>

Резолюция экспертного совета по вопросу продолжительности поддерживающей терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком

Expert committee resolution on the duration of maintenance therapy for patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer

По итогам экспертного совета подавляющим большинством голосов была сформирована позиция, что поддерживающая терапия авелумабом при местнораспространенном или метастатическом уротелиальном раке должна продолжаться до прогрессирования или непереносимой токсичности, что соответствует дизайну рандомизированного контролируемого исследования JAVELIN Bladder 100 (JB100) и текущей клинической практике. Показатели 2-летней общей выживаемости (ОВ) составили 49,8 % в группе авелумаба в JB100 и варьировали от 38,2 до 73,3 % в исследованиях реальной клинической практики. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 23,4 % в JB100 и варьировала от 21,8 до 34,7 % в исследованиях реальной клинической практики [1–8]. Долгосрочный профиль безопасности авелумаба в JB100 соответствовал данным первичного анализа, новых сигналов безопасности не выявлено.

Эксперты отметили, что **рутинная отмена терапии через 2 года не рекомендуется**, поскольку на сегодняшний день отсутствует достаточная доказательная база, подтверждающая эффективность данного подхода. С учетом агрессивного течения уротелиального рака и ограниченного числа эффективных линий терапии преждевременная отмена лечения может приводить к потере контроля над заболеванием.

Платиносодержащая химиотерапия (ПСХТ) позволяет оценить биологическое течение заболевания до перехода на поддерживающую иммунотерапию. В исследовании DISCUS оценивались результаты назначения авелумаба после 3 и 6 циклов ПСХТ. После 3 циклов ПСХТ поддерживающую терапию авелумабом получили 93 пациента, тогда как после 6 циклов — 69 пациентов. Медиана ОВ в группе 3 циклов ПСХТ

составила 18,86 мес, в группе 6 циклов ПСХТ — 18,92 мес. Обсуждая результаты исследования, эксперты пришли к выводу, что сопоставимая ОВ в группах, вероятно, связана с тем, что при проведении 6 циклов больше пациентов с рефрактерным течением заболевания имели прогрессирование еще на этапе ПСХТ и не доходили до авелумаба (33 против 8), тогда как после 3 циклов такие пациенты чаще успевали перейти на поддерживающую терапию (рис. 1) [9]. По итогам обсуждения был сформулирован ключевой практический вывод: у пациентов с плохой переносимостью химиотерапии допустимо проведение 3 циклов ПСХТ с последующим переходом на поддерживающую терапию авелумабом без обязательного завершения стандартных 4–6 циклов. В остальных случаях пациентам рекомендуется проведение стандартных 4–6 циклов ПСХТ в соответствии с рекомендациями Минздрава России [10].

Дополнительно эксперты обсудили применение сплит-дозового режима цисплатина и пришли к выводу, что он сопоставим по эффективности со стандартным режимом. В клинической практике сплит-дозовый цисплатин предпочтительно использовать у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 40–60 мл/мин.

Таким образом, совокупность данных клинических исследований и реальной практики, а также экспертный консенсус подтверждают, что продолжение терапии авелумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности следует рассматривать как стандарт ведения пациентов с метастатическим уротелиальным раком, обеспечивающий оптимальный и устойчивый контроль над заболеванием и соответствующий текущей доказательной базе.

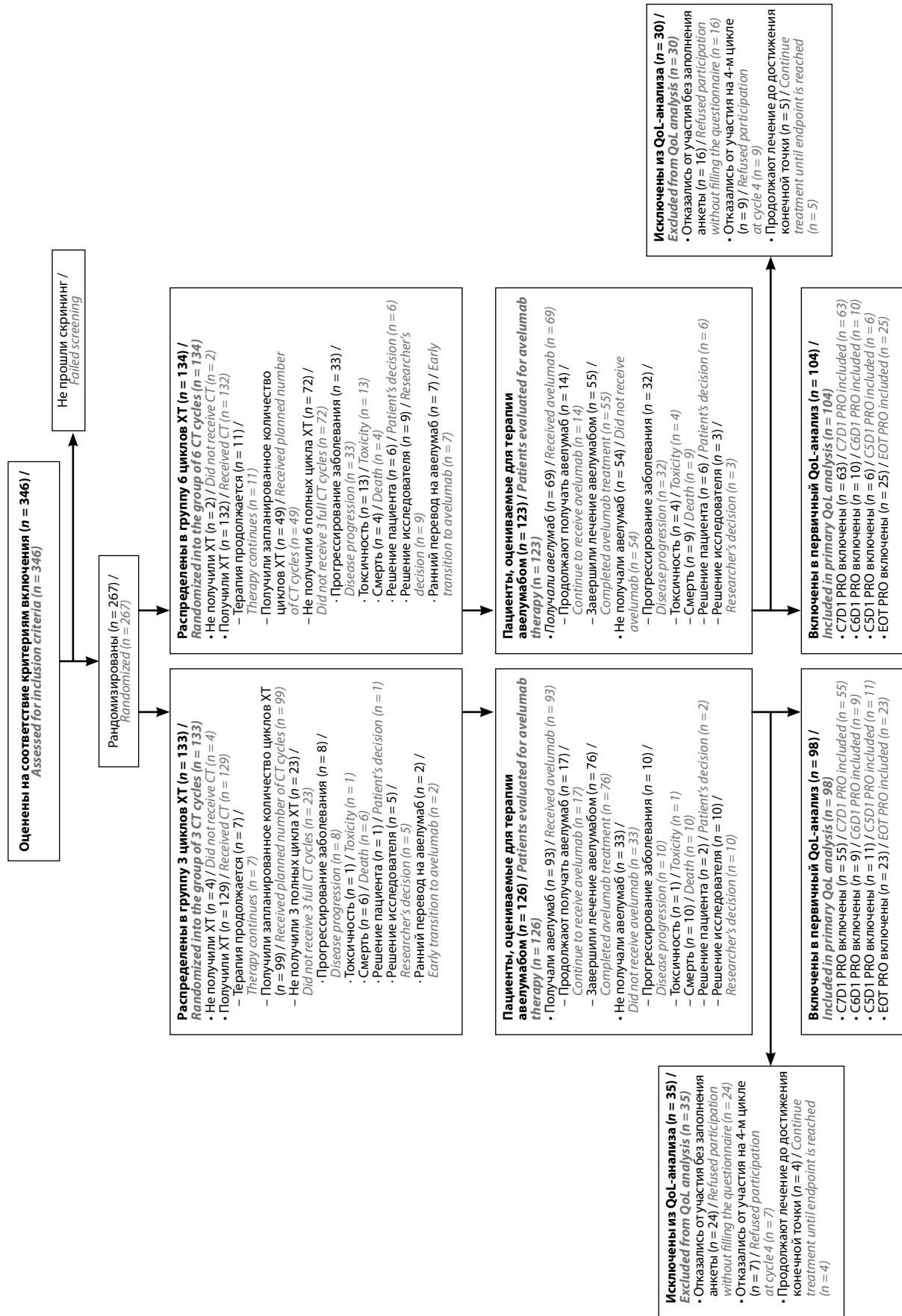


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании DISCUS. ХТ — химиотерапия
Fig. 1. Distribution of patients in the DISCUS study. CT — chemotherapy

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bupathi M., Sura S., Ike C. et al. Real-world (rw) treatment (tx) patterns and overall survival (OS) in patients (pts) with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) treated with avelumab first-line maintenance (1LM): Updated results from the SPEAR Bladder II study. JCO Oncol Pract 2024;20(10 suppl):393. DOI: 10.1200/OP.2024.20.10_suppl.393
2. Barthélémy P., Thibault C., Fléchon 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 AVENANCE 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
3. Wakamiya T., Yamashita S., Kohjimoto Y., Hara I. Serum lactate dehydrogenase level prior to first-line chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma is a prognostic factor for avelumab maintenance therapy: a multicenter retrospective study. Int J Urol 2025;32(8):997–1004. DOI: 10.1111/iju.70086
4. Grivas P., Barata P., Moon H. et al. Avelumab first-line maintenance for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results from the real-World US PATRIOT-II study. Clin Genitourin Cancer 2024;22(6):102238. DOI: 10.1016/j.clgc.2024.102238
5. Moon H.N., Ike C., Dixon R.W. et al. Real-world retrospective study of clinical and economic outcomes among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma treated with first-line systemic anti-cancer therapies in the United States: results from the IMPACT UC-III study. Curr Oncol 2025;32(7):384. DOI: 10.3390/curroncol32070384
6. Zacchi F., Sordo A., Torresan I. et al. Clinical outcomes of avelumab and pembrolizumab in advanced urothelial cancer: an observational multicenter retro-prospective study on patients undergoing treatment in clinical practice (AVePEm study). Front Oncol 2025;15:1532421. DOI: 10.3389/fonc.2025.1532421
7. Taneda Y., Urabe F., Uchida N. et al. Clinical outcomes and treatment patterns of maintenance avelumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a multicenter collaborative study. Jpn J Clin Oncol 2025;55(5):522–30. DOI: 10.1093/jjco/hyaf008
8. Powles T., Park S.H., Caserta C. et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up. J Clin Oncol 2023;41(19):3486–92. DOI: 10.1200/JCO.22.01792
9. Powles T., Hussain S.A., Climent M.A. et al. Three versus six cycles of platinum-based chemotherapy followed by avelumab maintenance as first-line treatment for advanced urothelial cancer: the phase II DISCUS trial. Ann Oncol 2026;37(2):250–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.011
10. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023. Bladder cancer. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health, 2023.

ЭКСПЕРТЫ:

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»

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»

Жукова Людмила Григорьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

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

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

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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»