

Факторы прогноза в хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки

Б.Б. Ахмедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Введение. Частота развития метастазов внутригрудной локализации при раке почки делает актуальной задачу выявления факторов прогноза хирургического лечения данного заболевания и внедрения этих знаний в клиническую практику.

Цель исследования – выявить факторы прогноза при хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки.

Материалы и методы. В работе был проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов с внутригрудными метастазами рака почки, перенесших хирургическое лечение по поводу удаления этих метастазов. Были проанализированы клинически значимые факторы, связанные с распространенностью опухолевого процесса в легких, которые могут влиять на отдаленные результаты лечения, а также исследована частота выявления внутригрудных поражений различными инструментальными методами диагностики. Помимо этого было проанализировано влияние хирургического доступа и объема операции на выживаемость данной группы пациентов.

Результаты. У 40 (40 %) пациентов имелись синхронные метастазы в легких, у 60 (60 %) – метастазы. У 63 % пациентов операции были выполнены из торакотомного доступа, у 36 (36 %) – из торакоскопического, у 1 (1 %) – из трансдиафрагмального. У 70 (70 %) больных выполнены атипичные резекции легкого. Пятилетняя общая выживаемость составила 53,4 %, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 43,1 %. Послеоперационной летальности и осложнений III–IV степени не отмечено. При однофакторном анализе на общую выживаемость влияли наличие одно- или двустороннего поражения ($p < 0,0001$), радикальность операции ($p = 0,002$), прогностическая группа по шкале Munich ($p = 0,007$). При многофакторном анализе – только наличие двустороннего поражения легких ($p = 0,001$).

Выводы. Удаление внутригрудных метастазов рака почки может привести к долгосрочной выживаемости у значительного числа пациентов. Основной задачей хирурга должно быть выполнение резекции в объеме R0.

Ключевые слова: хирургическое лечение внутригрудных метастазов рака почки, факторы прогноза, метастазы в легких

Для цитирования: Ахмедов Б.Б. Факторы прогноза в хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):26–32. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-26-32

Prediction factors in surgical treatment of intrathoracic kidney cancer metastasis

B.B. Akhmedov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Bahrom Bakhtierovich Akhmedov abb_onc@mail.ru

Background. The incidence of distant metastases of intrathoracic localization in kidney cancer, including intrathoracic lymph nodes, makes the problem of identifying and introducing knowledge about prognostic factors into clinical practice when using the surgical treatment of this disease urgent.

Aim. To identify prognostic factors in the surgical treatment of intrathoracic metastases of renal cancer.

Materials and methods. In this work, a retrospective analysis was carried out of a group of 100 patients with intrathoracic cancer metastases, almost who underwent surgical treatment in the form of removal of distant metastases. We analyzed the clinically significant factors associated with the prevalence of the tumor process in the lungs, which could affect the long-term results of treatment, as well as the influence of various instrumental research methods on the frequency of detection of intrathoracic lesions. In addition, the influence of the choice of surgical approach and the volume of surgery on the long-term survival of this group of patients was analyzed.

Results. 40 (40 %) patients had synchronous and 60 (60 %) had metachronous lung metastases. 63 (63 %) had open and 36 (36 %) – thorascopic surgery, 1 (1 %) patient underwent a transdiaphragmatic resection. 70 (70 %) patients had atypical lung resections. 5-year overall survival was 53.4 %, 5-year progression-free survival – 43.1 %. There was no postoperative mortality and no grade 3–4 morbidity. Following factors were associated with an overall survival during a single-factor analysis: bilateral lung lesions ($p < 0.0001$), R0 resection ($p = 0.002$), Munich scale ($p = 0.007$). Only bilateral lung lesion were associated with an overall survival during a multifactor analysis ($p = 0.001$).

Conclusions. Removal of intrathoracic metastases of kidney cancer in the lung can lead to long-term survival in a significant number of patients. Achieving R0 resection is the main goal of surgical treatment.

Keywords: surgical treatment of intrathoracic metastases of kidney cancer, prognosis factors, lung metastases

For citation: Akhmedov B. B. Prediction factors in surgical treatment of intragrown kidney cancer metastasis. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-26-32

Введение

Легкие – наиболее частая локализация метастазов рака почки [1]. Примерно у 30 % пациентов отмечаются синхронные и у 40 % – метакронные внутригрудные метастазы [2]. Среди пациентов с прогрессированием у 93 % оно развивается в течение первых 5 лет, и у остальных 7 % – в более поздний срок [3]. В отдельных клинических наблюдениях прогрессирование происходит спустя более 30 лет после первичного радикального лечения [4].

Развитие медицины и появление новых химио- и таргетных препаратов позволило значительно повысить продолжительность жизни пациентов с метастатическими формами заболевания, однако частота достижения полного клинического ответа на лекарственную терапию не превышает 1–11 % [5]. Таким образом, хирургический метод остается единственным, потенциально позволяющим удалить все проявления заболевания и обеспечить долгосрочную выживаемость при олигометастатическом заболевании. Данные литературы ограничены рядом ретроспективных исследований с разнородными результатами [6]. Тем не менее только после резекции внутригрудных метастазов рака почки описана долгосрочная выживаемость [7]. При многофакторном анализе удаление метастазов является достоверным независимым предиктором долгосрочной выживаемости [8, 9].

Целью нашего исследования было изучить отдаленные результаты лечения пациентов, которым была выполнена резекция внутригрудных метастазов рака почки, и проанализировать факторы, которые оказывали влияние на выживаемость пациентов.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение по поводу метастазов рака почки в легких в торакоабдоминальном отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1997 по 2017 г. Критериями включения были светлоклеточ-

ный рак почки, статус ECOG 0–2, резектабельность метастазов по решению мультидисциплинарного консилиума. Из исследования исключали пациентов с синхронными и метакронными злокачественными новообразованиями, пациентов с наличием локального рецидива или внелегочных метастазов, а также пациентов, у которых по данным послеоперационного гистологического исследования диагноз метастатического поражения не был подтвержден.

Всем пациентам до операции выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, решение об операции принимали на консилиуме с участием торакального хирурга-онколога, химиотерапевта и лучевого терапевта.

Исследуемые параметры включали частоту интра- и послеоперационных осложнений, число койко-дней, общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), уровень по прогностической шкале Munich [5, 8].

Изучение прогностических факторов ОВ проводили с использованием Сох-регрессии. Выживаемость рассчитывали от даты выявления метастазов в легких до даты последнего наблюдения или смерти (для ОВ) или даты прогрессирования, смерти от других причин или даты последнего наблюдения пациента без признаков заболевания (для ВБП). Для сбора и анализа данных использовали статистическую программу SPSS (версия 20).

Результаты

В исследование было включено 100 пациентов. Медиана возраста постановки диагноза составила 54,5 (30–77) года. Общая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

У 40 (40 %) пациентов имелись синхронные метастазы в легких, у остальных – метакронные, при этом был характерен длительный срок до развития метастазов. Медиана времени до выявления метастазов в легких у остальных пациентов составила 44 (3–158) мес. У 43 % пациентов отмечалось только субплевральное расположение очагов, у 22 % больных, помимо субплевральных, имелись и очаги в паренхиме легких.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов
Table 1. General characteristics of the study group of patients

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Исходная стадия заболевания Initial stage of the disease		
I	3	3,0
II	15	15,0
III	42	42,0
IV	40	40,0
Сторона поражения Side of injury		
Одностороннее поражение легких Unilateral lung injury	77	77,0
Двустороннее поражение легких Bilateral lung injury	23	23,0
Расположение в легком Location in the lung		
Субплевральное Subpleural	43	43,0
В толще паренхимы In the depth of the parenchyma	31	31,0
Субплеврально и в толще паренхимы Subpleural and in the depth of the parenchyma	22	22,0

У 91 % пациентов было не более 3 очагов в легких. У 31 % пациентов размеры очагов были >3 см.

Только 50 % пациентов до хирургического лечения метастазов в легких получали лекарственную терапию. Мы проанализировали эффект химиотерапевтического лечения до резекции метастазов (рис. 1). Пациентам с полным ответом выполнена торакоскопическая резекция легких с диагностической целью, для подтверждения полного ответа.

Общая характеристика выполненных операций представлена в табл. 2.

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. У 8 (8 %) пациентов во время видеоторакоскопической операции потребовалась конверсия: в 4 (4 %) случаях из-за спаечного процесса, в 4 (4 %) — из-за невозможности идентификации метастатических очагов при торакоскопии. Только у 1 пациента была выполнена трансдиафрагмальная

Врастание в прикорневые структуры Ingrown into root structures	4	3,9
Нет данных No data	4	4,0
Количество метастазов Number of metastases		
Одиночные Single	63	63,0
Единичные (до 3) Solitary (up to 3)	28	28,0
Множественные Multiple	5	5,0
Нет данных/поражены только лимфатические узлы No data/only lymph nodes affected	4	4,0
Размер метастазов, см Size of metastases, cm		
0–1	5	5,0
1–3	64	64,0
3–5	26	26,0
>5	5	5,0

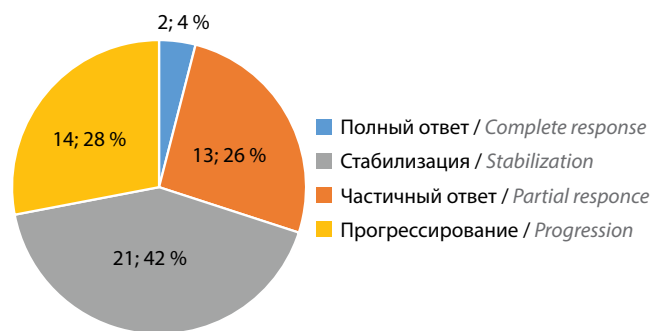


Рис. 1. Эффект системного противоопухолевого лечения на момент операции

Fig. 1. Effect of systemic anticancer treatment at the time of surgery

резекция легкого одновременно с нефрэктомией. У 2 пациентов операции были выполнены в объеме пневмонэктомии, в обоих случаях по срочным показаниям у пациентов с кровотечением.

Мы оценили исследуемую группу с учетом прогностической шкалы Munich [5, 8] (табл. 3).

Резекция в объеме R0 была выполнена 92 % пациентов, в объеме R1 — 8 %. Интраоперационных осложнений и послеоперационной летальности не было. Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (4 %) пациентов; во всех случаях это были осложнения II степени по Clavien–Dindo: пневмония у 3 пациентов

Таблица 2. Характеристика выполненных операций

Table 2. Characteristics of the performed operations

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Хирургический доступ Surgical approach		
Торакотомия Thoracotomy	63	63,0
Видеоторакоскопия Videothoracoscopy	36	36,0
Трансдиафрагмальная резекция Transdiaphragmatic resection	1	1,0
Объем операции Extent of the operation		
Атипичная резекция Atypical resection	70	70,0
Лобэктомия Lobectomy	23	23,0
Билобэктомия Bilobectomy	1	1,0
Пневмэктомия Pneumonectomy	2	2,0

Таблица 3. Распределение пациентов исследуемой группы в соответствии с прогностической шкалой Munich

Table 3. Distribution of patients in the study group according to the Munich prognostic scale

Уровень по прогностической шкале Munich Munich prognostic scale level	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
I (R0, нет факторов риска) I (R0, no risk factors)	44	44,0
II (R0, 1 или более факторов риска) II (R0, >1 risk factor)	48	48,0
III (R1–2)	8	8,0

и тромбоз флегматический у 1 пациента. Медиана длительности госпитализации составила 7 (5–12) сут после открытых и 4 (3–8) сут после торакоскопических операций ($p < 0,001$).

Медиана продолжительности наблюдения в исследуемой группе составила 60,8 (3,1–200,1) мес. Только 2 (2 %) пациентов были потеряны для наблюдения в срок до 2 лет после удаления внутригрудных метастазов.

Пятилетняя ОВ в исследуемой группе составила 53,4 % (рис. 2).

Пятилетняя ВБП в исследуемой группе составила 43,1 % (рис. 3).

Также мы проанализировали клинически значимые факторы, связанные с распространенностью опухолевого процесса в легких, которые могли повлиять на отдаленные результаты лечения. Отмечена выраженная тенденция к более низким показателям выживаемости в подгруппе пациентов с двусторонним

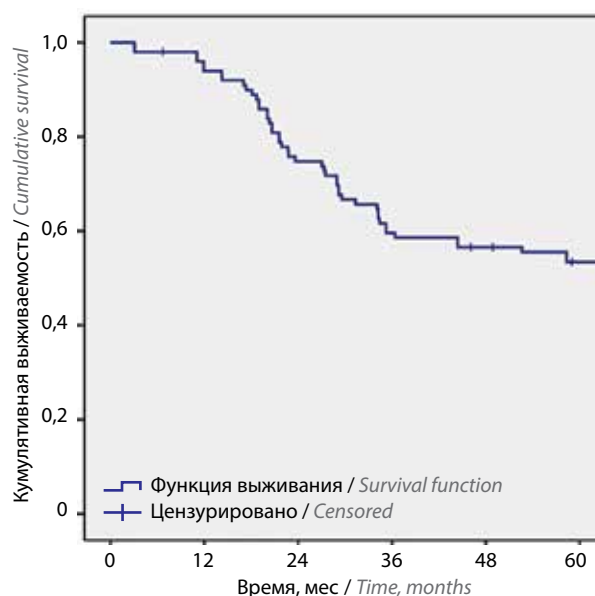


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены резекции метастазов рака почки в легких

Fig. 2. Overall survival of patients who underwent resection of kidney cancer metastases in the lungs

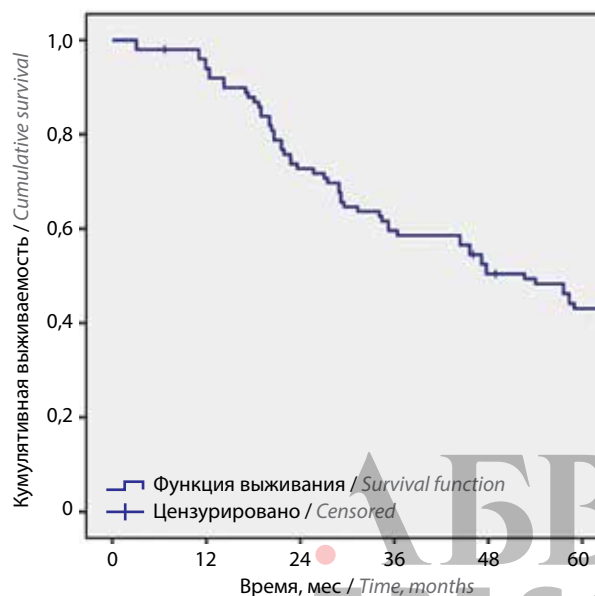


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов, которым были выполнены резекции метастазов рака почки в легких

Fig. 3. Progression-free survival of patients who underwent resection of kidney cancer metastases in the lungs

Таблица 4. Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами рака почки в легких (данные однофакторного анализа)
Table 4. Parameters affecting the overall survival of patients with kidney cancer metastases in the lungs (one-way analysis data)

Фактор Factor	Отношение рисков Hasard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Сторона поражения Side of injury	1,57	1,151–2,14	<0,0001
Максимальный размер очагов Maximum foci size	1,096	0,647–1,855	0,734
Количество метастазов в легких Number of metastases in the lungs	1,102	0,657–1,848	0,713
Радикальность операции (R0/R1) Radicality of surgery (R0/R1)	3,188	1,48–6,867	0,002
Срок до появления метастазов в легких Time to lung metastases	1,261	0,774–2,054	0,347
Предшествующее лекарственное лечение Previous drug treatment	1,035	0,638–1,679	0,889
Эффект предшествующего лекарственного лечения Effect of previous drug treatment	0,827	0,407–1,678	0,592
Исходная стадия заболевания Initial stage of the disease	0,635	0,369–1,092	0,095
Хирургический доступ Surgical approach	0,852	0,514–1,412	0,531
Уровень по прогностической шкале Munich Munich prognostic scale level	1,466	0,974–2,207	0,007

Таблица 5. Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами рака почки в легких (данные многофакторного анализа)
Table 5. Parameters affecting the overall survival of patients with kidney cancer metastases in the lungs (multivariate analysis data)

Фактор Factor	Отношение рисков Hasard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Сторона поражения Side of injury	0,594	0,434–0,814	0,001
Радикальность операции (R0/R1) Radicality of surgery (R0/R1)	1,874	0,959–3,662	0,066
Группа по шкале Munich Munich scale group	1,317	0,807–2,149	0,271

поражением легких и медиастинальных лимфатических узлов, однако она не достигла статистически достоверных значений.

Данные однофакторного анализа параметров общей выживаемости представлены в табл. 4.

При однофакторном анализе влияние на ОВ оказывали наличие одно- или двустороннего поражения легких, радикальность резекции легких, уровень по прогностической шкале Munich. Данные многофакторного анализа представлены в табл. 5.

При многофакторном анализе достоверное влияние на ОВ оказывало только наличие одно- или двустороннего поражения легких.

Обсуждение

Нами был проанализирован опыт выполнения 100 операций по поводу метастазов рака почки в легких. Это одна из наиболее крупных в мире работ, проведенных в рамках одного центра [6, 10]. Мы отметили безопасность подобных операций, несмотря на то что у 63 % пациентов был использован торакотомный хирургический доступ. Послеоперационной летальности не отмечено, а частота осложнений составила 4 % по сравнению с 13,8–15 % по данным литературы [11, 12].

Лекарственное лечение до резекции внутригрудных метастазов получали 50 % пациентов, при этом частичный ответ достигнут только у 26 % пациентов.

Наши результаты коррелируют с данными литературы: в мировой практике 33,6–34,5 % пациентов получают химиотерапию до резекции метастазов в легких, а частота достижения объективного ответа не превышает 27,5–27,8 % [11, 12]. При этом мы не отметили влияния предоперационного лекарственного лечения на ОВ у пациентов с резектабельными метастазами, в том числе при включении в анализ фактора ответа на лекарственную терапию. Это говорит в пользу того, что при наличии резектабельных метастазов рака почки в легких приоритетным является решение вопроса о хирургическом лечении.

Резекцию метастазов в объеме R0 в нашем исследовании удалось выполнить у 92 % пациентов, что совпадает с данными других авторов – от 84 до 93,1 % [11, 13, 14].

В нашей работе отмечены высокие показатели 5-летней ОВ после резекции метастазов рака почки в легких. О подобных показателях ранее сообщали и другие авторы, однако они относятся к одним из наиболее высоких, опубликованных в литературе. По данным других авторов, 5-летняя ОВ в данной группе пациентов составляет от 18 до 58 % [15].

При многофакторном анализе наличие двустороннего метастатического поражения, но не размер и количество метастатических очагов влияло на ОВ. При однофакторном анализе на ОВ также влияло выполнение резекции в объеме R0, отмечена выраженная

тенденция к роли этого фактора и при многофакторном анализе. К схожим выводам пришли А. Kawashima и соавт. [14], Н. Hoffman и соавт. [16], J. Pfannshmidt и соавт. [17].

Другие авторы в качестве достоверных прогностических факторов отмечали также безрецидивный период, количество метастазов [16], поражение регионарных лимфатических узлов почки, синхронность метастазов, вовлечение плевры [18], размер метастазов [19], стадию первичной опухоли [12]. Однако в нашей работе данные наблюдения не нашли подтверждения. Это может быть связано как с недостаточным объемом исследуемой группы для достижения статистической достоверности некоторых различий, так и с особенностями выборок в ретроспективных работах, которые могут приводить как к появлению ложных прогностических факторов у других авторов, так и к недооценке некоторых факторов в нашем исследовании. Данная проблема может быть решена только при организации проспективных исследований и проведении метаанализов.

Таким образом, удаление внутригрудных метастазов рака почки может привести к долгосрочной выживаемости у значительного числа пациентов. Решение вопроса о проведении хирургического лечения следует с осторожностью принимать у пациентов с двусторонним метастатическим поражением. Основной задачей хирурга должно быть выполнение резекции в объеме R0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen F., Fujinaga T., Shoji T. et al. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(5):825–8. DOI: 10.1510/icvts.2008.181065
2. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae
3. Ljungberg B., Alamdari F., Rasmuson T., Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84(4):405–11. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00202.x
4. Tamburrini A., Majorino A., Duggan S. et al. A record-breaking lung metastasis from renal cell carcinoma 37 years after nephrectomy. *J Surg Case Rep* 2017;2017(10):rjx205. DOI: 10.1093/jscr/rjx205
5. Thomas A.Z., Adibi M., Slack R. et al. The role of metastasectomy in patients with renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation: a matched controlled analysis. *J Urol* 2016;196(3):678–84. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.144
6. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. et al. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(2):141–9.
7. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
8. Lin S., Zheng Y., Qin Z. et al. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: a population-based analysis. *Ann Transl Med* 2019;7(14):323.
9. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S. et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):873–8; discussion 878. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.006
10. Zaid H.B., Parker W., Safdar N. et al. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197(1):44–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.079
11. Kudelin N., Bolukbas S., Eberlein M. et al. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):265–70; discussion 270, 271. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.047
12. Bolukbas S., Kudelin N., Eberlein M. et al. The influence of the primary tumor on the long-term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(6):390–7.
13. Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37–49. DOI: 10.1016/s0022-5223(97)70397-0
14. Kawashima A., Nakayama M., Oka D. et al. Pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Int J Clin Oncol* 2011;16(6):660–5. DOI: 10.1007/s10147-011-0244-0

15. Zhao Y., Jian L., Li Ch. et al. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: a systematic review and meta-analysis. In J Surg 2017;41:70–7. DOI: 10.1016/j.jisu.2017.03.062
16. Hofmann H.-S., Neef H., Kroh K. et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2005;48(1):77–81; discussion 81, 82. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.004
17. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T. et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg 2002;74(5):1653–7. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)03803-1
18. Meimarakis G., Angele M., Staehler M. et al. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. Am J Surg 2011;202(2):158–67. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.029
19. Assouad J., Petkova B., Berna P. et al. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. Ann Thorac Surg 2007;84(4):1114–20. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2007.04.118

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interests.

Финансирование. Исследование выполнено 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. Исследование носило ретроспективный характер.

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. The study was retrospective.

АБВ
ПРЕСС

Статья поступила: 13.09.2022. Принята к публикации: 20.10.2022.
Article submitted: 13.09.2022. Accepted for publication: 20.10.2022.