

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1814-4861 (Print)
ISSN 2312-3168 (Online)

Том 24, № 1' 2025

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Подписной индекс по каталогу
ООО «Урал-пресс округ» – 46827.

Адрес редакции и издательства:
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, редакция «Сибирского
онкологического журнала»
тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
факс: (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Журнал зарегистрирован 13.06.2023 в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций. Серия ПИ № ФС77-85416.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых
научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации,
в которых должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук.

Журнал включен в РЖ и БД ВИНТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 20.03.2025 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 23,75; усл. печ. л. 23,9; уч.-изд. л. 22,37.

Тираж 1000 экз. Заказ 526. Свободная цена.

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,
г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на
«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 24, № 1 2025

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Заместители главного редактора:

В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Чердынцева, д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

В.И. Чернов, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Отв. секретари:

С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Кондакова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Л.М. Берштейн, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

Е.В. Денисов, д.б.н. (г. Томск, Россия)

Л.Д. Жуйкова, д.м.н. (г. Томск, Россия)

Д.Г. Заридзе, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Москва, Россия)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., член-корр. РАН,

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

А.Д. Каприн, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Л.А. Коломиец, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

М.А. Красильников, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)

А.В. Лисица, д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)

Н.В. Литвяков, д.б.н., профессор РАН (г. Томск, Россия)

Л.Н. Любченко, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

С.В. Миллер, д.м.н. (г. Томск, Россия)

В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Некрылов, д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Новиков, д.м.н. (г. Томск, Россия)

И.Н. Одинцова, д.м.н. (г. Томск, Россия)

В.М. Перельмутер, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Решетов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)

Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

В.В. Старинский, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Ж.А. Старцева, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Ткачук, академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)

С.А. Тюлядин, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

В.В. Удуд, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Е.А. Усынин, д.м.н. (г. Томск, Россия)

И.Г. Фролова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

О.В. Черемисина, д.м.н. (г. Томск, Россия)

Е.Р. Черных, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

В. Кесик, д.м.н., профессор (Хорватия)

Ю. Кжышкова, д.б.н., профессор (Германия)

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

Т.-Х. Чунг, профессор (г. Гонконг, Китай)

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

Founder of the Journal

Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»

Web-site: www.siboncoj.ru

The Journal is published with the support of the Russian Oncology Association

The Journal was founded in 2002
Subscription index according to the catalog
of OOO Ural-Press Okrug is 46827

Address of the Editorial Office:

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Editorial Board of Siberian Journal of Oncology
5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia
tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
fax: +7 (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

The journal is registered with the Federal Service
for Supervision of Communications, Information Technology
and Mass Media (Digital Certificate No FC77-85416 of June 13,
2023). Series PI No. ΦC77-85416.

The journal has been included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree.

The journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Cyberleninka electronic library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and SCOPUS

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Printed: 20.03.2025
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies. Order Free Price.
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 24, № 1 2025

Editor-in-Chief:

E.L. Choyazonov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdynstseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
V.I. Chernov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editors:

S.G. Afanasyev, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
E.V. Denisov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
L.D. Zhuikova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)
A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
N.V. Litvyakov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
S.V. Miller, MD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
E.A. Usynin, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (United Kingdom)
Tak-Hong Cheung, MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)
J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)
Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тархов А.В., Гончаров М.А., Терещенко А.В., Звездина Н.Ю., Бюксель Н.А., Уколова Д.К., Коновалова Л.Ю., Никитина Д.К., Морозов Д.В., Селякова М.С.</i> Современный клинический портрет больной раком яичников в Новосибирской области	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Гаас М.Я., Каприн А.Д., Костин А.А., Епифанова М.В., Воробьев Н.В., Иноземцев Р.О., Калпинский А.С., Гуськова С.А., Сорочинский Н.А.</i> Оперативное лечение пациентов с местным рецидивом рака почки. Хирургические аспекты и онкологические результаты (на англ.)	15
<i>Васильев Д.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Авдеев С.В., Ли А.А., Путеев И.П., Пак А.В., Кушнер А.В.</i> Влияние энкефалина даларгина на метаболизм в периоперационном периоде у больных опухолями орофарингеальной области	29
<i>Bayram H., Dirican O., Kaygin P., Başak K., Hussein A.A., Atlı M., Kazancı F.Ç., Oğuztüzün S.</i> Профили экспрессии ферментов CYP1A1 и CYP1B1 при немелкоклеточном раке легкого у турецких пациентов. (на англ.)	39
<i>Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В.</i> Влияние прогностических факторов на показатели выживаемости у больных с несветлоклеточным почечно-клеточным раком	49

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднаева Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Сёмина М.В., Морозова Н.С., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н.</i> Анализ дефицита гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы	59
<i>Панченко И.С., Родионов В.В., Кометова В.В., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г., Лаврентьева И.А.</i> Молекулярно-генетические предикторы прогрессирования трижды негативного рака молочной железы	70
<i>Андреева Е.А., Аминова Э.Т., Фаисханова Р.Р., Загитов И.Р., Валова Я.В., Федорова Ю.Ю., Нургалеева А.Х., Дарвиш М., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С.</i> Поиск ассоциации полиморфных локусов генов HIF1A, VEGFA с риском развития рака яичников у женщин Республики Башкортостан	79

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Какоева Е.В., Игнатенко Т.А., Мудров В.А., Шолохов Л.Ф.</i> Первый опыт создания мобильного приложения для диагностики и коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных	92
<i>Азовский Д.И., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Августиневич А.В., Черемисина О.В., Вторушин С.В.</i> Непосредственные результаты неoadьювантной химиотерапии резектабельного рака ободочной кишки	101
<i>Медведников А.А., Радостев С.И., Шелехов А.В., Зубков Р.А.</i> Тактика ведения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после химиолучевой терапии	110

ОБЗОРЫ

<i>Ковченко Г.А., Сивков А.В., Любченко Л.Н., Каприн А.Д.</i> Эпигенетические нарушения и нейроэндокринная дифференцировка при раке предстательной железы	115
<i>Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Поспелова Т.И.</i> Мутации в «горячих» точках генов FLT3, NPM1, IDH1, IDH2 и DNMT3A при остром миелоидном лейкозе	125
<i>Романко Ю.С., Решетов И.В.</i> Фармацевтические и экспериментально-клинические аспекты комбинированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей и предраков с применением химиотерапии	142
<i>Беляевская В.А., Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Пономарева А.А., Удут Е.В.</i> Пробиотики против патогенных бактерий и рака (на англ.)	150

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Тер-Ованесов М.Д., Аксарин А.А., Копейка С.М.</i> Клиническое наблюдение хондросаркомы трахеи	164
<i>Скляр С.С., Ситовская Д.А., Улитин А.Ю., Себелев К.И., Андреев Е.В., Нечаева А.С., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Диконенко М.В., Куканов К.К., Вершинин А.Э., Олюшин В.Е.</i> Клинический случай успешного лечения пациента с метастатическим поражением головного мозга с применением фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики	174
<i>Завьялова М.В., Завьялов А.В., Пудова Е.С., Куценко И.Г., Егунова М.А., Кляус К.А., Орёл Д.А., Вторушин С.В., Перельмутер В.М.</i> Генерализованное лимфогенное метастазирование с поражением паренхиматозных органов при раке желудка (случай из практики)	189

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.</i> Н.В. Васильев. Наука и общество в XXI веке. Четверть века спустя	199
---	-----

НЕКРОЛОГ

Памяти академика РАН, профессора М.И. Давыдова	204
--	-----

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

<i>Tarkhov A.V., Goncharov M.A., Tereschenko A.V., Zvezdina N.Yu., Buksel N.A., Ukolova D.K., Konovalova L.Yu., Nikitina D.K., Morozov D.V., Selyakova M.S.</i> Modern clinical portrait of ovarian cancer patient in the Novosibirsk region	5
--	---

CLINICAL STUDIES

<i>Gaas M.Ya., Kaprin A.D., Kostin A.A., Epifanova M.V., Vorobyev N.V., Inozemtsev R.O., Kalpinsky A.S., Guskova S.A., Sorochinskiy N.A.</i> Surgical treatment of local renal cell carcinoma recurrence. Surgical aspects and oncological results	15
<i>Vasiliev D.N., Kulbakin D.E., Choyazonov E.L., Avdeev S.V., Lee A.A., Puteev I.P., Pak A.V., Kushner A.V.</i> The role of enkephalins in the perioperative period in patients with oropharyngeal cancer	29
<i>Bayram H., Dirican O., Kaygın P., Başak K., Hussein A.A., Atlı M., Kazancı F.Ç., Oğuztüzün S.</i> Expression profiles of CYP1A1 and CYP1B1 enzymes in Non-small Cell Lung Cancer of Turkish Patients	39
<i>Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V.</i> Effect of prognostic factors on survival rates in patients with non-clear cell renal cell carcinoma	49

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Otradnova E.A., Nikitina A.S., Kashko K.A., Syomina M.V., Morozova N.S., Shestakova A.D., Kuligina E.Sh., Imyanitov E.N.</i> Analysis of homologous recombination deficiency in prostate cancer	59
<i>Panchenko I.S., Rodionov V.V., Kometova V.V., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G., Lavrentieva I.A.</i> Molecular genetic predictors of progression of triple negative breast cancer	70
<i>Andreeva E.A., Aminova E.T., Faishkhanova R.R., Zagitov I.R., Valova Y.V., Fedorova Yu.Yu., Nurgalieva A.Kh., Darvish M., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofyeva D.S.</i> Study of the association between <i>HIF1A</i> and <i>VEGFA</i> gene polymorphisms and ovarian cancer risk in women from Bashkortostan	79

ONCOLOGY PRACTICE

<i>Kayukova E.V., Ignatenko T.A., Mudrov V.A., Sholokhov L.F.</i> The first experience of creating a mobile application for diagnosis and correction of nutritional deficiency in cancer patients	92
<i>Azovsky D.I., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V., Vtorushin S.V.</i> Immediate results of neoadjuvant chemotherapy for resectable colon cancer	101
<i>Medvednikov A.A., Radostev S.I., Shelekhov A.V., Zubkov R.A.</i> Management strategy for rectal cancer patients with complete clinical response after chemoradiotherapy	110

REVIEWS

<i>Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Lyubchenko L.N., Kaprin A.D.</i> Epigenetic abnormalities and neuroendocrine differentiation in prostate cancer	115
<i>Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Lyzlova A.A., Chukhontseva I.A., Maksimov V.N., Pospelova T.I.</i> Mutations in the "hot spots" of the <i>FLT3</i> , <i>NPM1</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> and <i>DNMT3A</i> genes in acute myeloid leukemia	125
<i>Romanko Yu.S., Reshetov I.V.</i> Pharmaceutical and experimental-clinical aspects of photodynamic therapy combined with chemotherapy for malignant and premalignant tumors	142
<i>Belyavskaya V.A., Cherdyntseva N.V., Litviakov N.V., Ponomaryova A.A., Udut E.V.</i> Probiotics against pathogenic bacteria and cancer	150

CASE REPORTS

<i>Ter-Ovanesov M.D., Aksarin A.A., Kopeyka S.M.</i> A case of tracheal chondrosarcoma	164
<i>Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Ulitin A.Y., Sebelev K.I., Andreev E.V., Nechaeva A.S., Zorina E.Y., Konova A.M., Baknina A.K., Dikonenko M.V., Kukanov K.K., Vershinin A.E., Olyushin V.E.</i> A clinical case of successful treatment of the patient with brain metastases using photodynamic therapy and fluorescence diagnostics	174
<i>Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Pudova E.S., Kutsenko I.G., Egunova M.A., Klyaus K.A., Orel D.A., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M.</i> Generalized lymphogenous metastasis involving parenchymal organs in gastric cancer (case report) ..	189

HISTORY OF MEDICINE

<i>Choinzonov E.L., Cherdyntseva N.V.</i> N.V. Vasiliev. Science and society in the 21st century. A quarter of a century later	199
--	-----

OBITUARY

In memory of Professor M.I. Davydov, Member of the Russian Academy of Sciences	204
--	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-5-14
УДК: 618.11-006.6(571.14)



Для цитирования: Тархов А.В., Гончаров М.А., Терещенко А.В., Звездина Н.Ю., Бюксель Н.А., Уколова Д.К., Коновалова Л.Ю., Никитина Д.К., Морозов Д.В., Селякова М.С. Современный клинический портрет больной раком яичников в Новосибирской области. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-5-14

For citation: Tarkhov A.V., Goncharov M.A., Tereschenko A.V., Zvezdina N.Yu., Buksel N.A., Ukolova D.K., Konovalova L.Yu., Nikitina D.K., Morozov D.V., Selyakova M.S. Modern clinical portrait of ovarian cancer patient in the Novosibirsk region. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-5-14

СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНОЙ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.В. Тархов, М.А. Гончаров, А.В. Терещенко, Н.Ю. Звездина, Н.А. Бюксель,
Д.К. Уколова, Л.Ю. Коновалова, Д.К. Никитина, Д.В. Морозов, М.С. Селякова

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

Аннотация

Введение. Рак яичников (РЯ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований женской половой сферы. В последние десятилетия отмечаются изменение возрастного состава больных РЯ, характера сопутствующих заболеваний и нарастание количества первично-множественных злокачественных новообразований. В связи с этим необходима современная оценка клинико-эпидемиологических характеристик больных РЯ, сопоставление их с данными литературы для своевременной диагностики заболевания и повышения эффективности лечения. **Цель исследования** – определить современные клинические характеристики больных РЯ в Новосибирской области (НСО). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 370 больных с впервые выявленным РЯ, проходивших лечение в 2020–23 гг. в отделении онкогинекологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», являющейся одним из крупнейших ЛПУ Новосибирской области, ежегодно оказывающей специализированную помощь 35–40 % онкологических пациенток региона. В исследовании оценивались следующие параметры: возраст, гинекологический анамнез, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, наследственный онкологический анамнез, наличие у больной первично-множественных злокачественных новообразований, жалобы, длительность заболевания от первых клинических проявлений до морфологической верификации, оценка уровня онкомаркеров СА-125 и НЕ-4, гистологический тип опухоли, стадия заболевания. **Результаты.** Больные РЯ в Новосибирской области, в 69,2 % случаев это женщины старше 50 лет, в 22,4 % – 41–50 лет, в 8,4 % – моложе 40 лет. Более чем у половины больных РЯ (56,2 %) либо не было родов вообще (13,8 %), либо были только одни роды (42,4 %), при этом аборт имелись в анамнезе у 68,2 %. Среди сопутствующих заболеваний преобладали проявления метаболического синдрома (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет). У 42,2 % больных отмечен отягощенный наследственный онкологический анамнез. Среди тестированных нами больных у 13,7 % выявлена мутация генов *BRCA 1* и *2*. Заболевание характеризовалось скрытым течением и в 66,8 % выявлено в III–IV стадии. Среди гистологических типов опухолей преобладала High grade серозная карцинома яичников. У 82,7 % больных РЯ всех стадий удалось выполнить первичную полную или оптимальную циторедуктивную операцию. **Заключение.** Сопоставление современных клинико-эпидемиологических характеристик больных РЯ с имеющимися литературными данными позволяет более эффективно определять факторы риска, вследствие чего повышается качество диагностики и улучшаются результаты лечения.

Ключевые слова: рак яичников, первично-множественные злокачественные новообразования, циторедуктивные операции, *BRCA*-мутация.

MODERN CLINICAL PORTRAIT OF OVARIAN CANCER PATIENT IN THE NOVOSIBIRSK REGION

A.V. Tarkhov, M.A. Goncharov, A.V. Tereschenko, N.Yu. Zvezdina, N.A. Buksel,
D.K. Ukolova, L.Yu. Konovalova, D.K. Nikitina, D.V. Morozov, M.S. Selyakova

City Clinical Hospital № 1
6, Zaleskiy St., Novosibirsk, 630047, Russia

Abstract

Background. Ovarian cancer is one of the most common malignant neoplasms of the female genital area. In recent decades, there has been a change in the age composition of patients with ovarian cancer, a change in the nature of concomitant diseases, and an increase in the number of primary multiple malignant neoplasms. In this regard, it is necessary to assess clinical and epidemiological characteristics of patients with ovarian cancer and to compare them with literature data for timely diagnosis of the disease and increasing the effectiveness of treatment. **Purpose of the study:** to determine the current clinical characteristics of patients with ovarian cancer in the Novosibirsk region. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the medical records of 370 patients with newly diagnosed ovarian cancer, who were treated from 2020 to 2023 in the gynecological oncology department of the City Clinical Hospital No. 1, was conducted. The study assessed the following parameters: age, gynecological history, body mass index, concomitant diseases, hereditary cancer history, presence of multiple primary malignant neoplasms, complaints, duration of the disease from the first clinical manifestations to morphological verification, assessment of the level of tumor markers CA-125 and HE-4, histological type of tumor, and stage of disease. **Results.** There were 69.2 % ovarian cancer patients aged over 50 years, 22.4 % patients aged 41–50 years, and 8.4 % patients aged under 40 years. More than half of the patients with ovarian cancer (56.2 %) either had no births at all (13.8 %) or had only one birth (42.4 %), while 68.2 % had a history of abortions. The comorbidities of arterial hypertension, diabetes mellitus, and obesity were common in ovarian cancer patients. A burdened family history of cancer was revealed in 42.2 % of patients. *BRCA 1* and *BRCA 2* mutations were found in 13.7 % of patients. In 66.8 % of cases, ovarian cancer was detected in an advanced stage (stage III–IV). High-grade serous ovarian carcinoma was the most common histological type. Primary complete or optimal cytoreductive surgery was performed in 82.7 % of patients with all stages of ovarian cancer. **Conclusion.** Comparison of modern clinical and epidemiological characteristics of ovarian cancer patients with available literature data makes it possible to more effectively determine risk factors, thereby increasing the quality of diagnosis and improving treatment outcomes.

Key words: ovarian cancer, primary multiple malignant neoplasms, cytoreductive operations, *BRCA* mutation.

Введение

Рак яичников (РЯ) – актуальная проблема современной онкологии. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. в мире было выявлено 324 398 новых случаев РЯ, а 206 839 больных умерло [1]. Рак яичников занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований женской половой сферы и отличается наиболее высокими показателями летальности [2]. В экономически развитых странах РЯ занимает 2-е место среди опухолей женской половой сферы, уступая только раку тела матки [3, 4]. В Российской Федерации в 2022 г. было впервые выявлено 12 189 новых случаев РЯ [5]. Отмечается неуклонный рост распространенности злокачественных новообразований яичников в России – с 57,8 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 65,2 на 100 тыс. населения в 2022 г. [6]. Наряду с ростом заболеваемости РЯ в последние 20–30 лет отмечается изменение структуры заболевших: увеличилось число более молодых пациенток, изменился характер сопутствующих заболеваний с преобладанием метаболического синдрома, воз-

росла доля больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями [7]. В связи с этим актуальной является современная оценка клинико-эпидемиологических характеристик больных РЯ в сравнении с имеющимися литературными данными для более эффективного выявления факторов риска, улучшения диагностики и лечения.

Цель исследования – определить современные клинические характеристики больных РЯ в Новосибирской области.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 370 больных с впервые выявленным РЯ, проходивших лечение в отделении онкогинекологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» в 2020–23 гг. Из 370 больных хирургическое лечение проведено у 357 пациенток, 13 пациенток были признаны нетолерантными к операции. Из 357 оперированных больных у 295 выполнена первичная циторедуктивная операция, у 58 – интервальная циторедуктивная операция после 3 курсов

неoadъювантной полихимиотерапии (НАХТ), у 4 больных хирургическое лечение носило органосохраняющий характер.

В исследовании оценивались следующие параметры: возраст, гинекологический анамнез (возраст менархе, характеристики менструального цикла, число беременностей, родов, аборт, возраст наступления менопаузы, гинекологические заболевания), рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ – масса/рост² (кг/м²), сопутствующие заболевания, наследственный онкологический анамнез, наличие у больной других ЗНО, жалобы, длительность заболевания от первых клинических проявлений до морфологической верификации, оценка уровня онкомаркеров СА-125 и HE-4, гистологический тип опухоли, стадия заболевания. Стадия РЯ определялась после хирургического лечения по системе TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2009). Гистологический тип опухоли определялся по Классификации ВОЗ, (5-е издание, 2020 г.). Объем циторедуктивной операции определялся согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению РЯ (2024): полная циторедукция – после выполнения операции нет макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс; оптимальная циторедукция – имеются видимые проявления опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм; неоптимальная циторедукция – имеются проявления опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными узлами, из которых хотя бы один более 10 мм в диаметре [8]. Статистические показатели представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы Microsoft® Excel® 2016.

Результаты

По данным Е.В. Бахидзе [9], средний возраст больных РЯ в 2012 г. составлял 59 лет. В 2018 г. в исследовании А.С. Тюляндиной с соавт. [10], включавшем 552 больных, данный показатель составил 54 года (17–84 года). Средний возраст больных РЯ в нашем наблюдении составил $58,0 \pm 0,7$ года (от 24 до 86 лет). Распределение по возрасту у пролеченных нами больных представлено в табл. 1.

Клинические наблюдения указывают на неблагоприятную связь раннего менархе и поздней менопаузы, бесплодия, малого количества родов и большого количества аборт и риска развития РЯ [11, 12]. В нашем наблюдении возраст менархе варьировал от 8 до 19 лет, в среднем он составил $13,1 \pm 0,1$ года. Длительность менструального цикла колебалась от 21 дня до 50 дней, в среднем – $27,9 \pm 0,1$ дней. У 33 (8,9 %) больных в течение жизни не было ни одной беременности. У 56 (15,1 %) больных имелась только 1 беременность. Максимальное количество беременностей в течение всей жизни у наблюдаемых нами больных – 22. В среднем число беременностей составило $3,5 \pm 0,2$. У 51 (13,8 %) больной не было родов, у 157 (42,4 %) – были одни роды, у 141 (38,1 %) – двое родов, у 16 (4,3 %) больных – трое родов. Более 3 родов в анамнезе имели 4 (1,1 %) пациентки. При этом у 68,2 % больных в анамнезе были аборты: у 77 (20,8 %) – 1 аборт, у 62 (16,7 %) – 2 аборта, у 47 (12,7 %) – 3 аборта, у 29 (7,8 %) – 4 аборта. Пять и более аборт имели 38 (10,2 %) больных РЯ. У 86 (23,2 %) больных на момент выявления РЯ менструальный цикл был сохранен, 284 (76,8 %) пациентки находились в состоянии менопаузы. У 179 (63,0 %) больных РЯ менопауза наступила в возрасте 45–55 лет, ранняя менопауза (до 45 лет) отмечалась у 21 (7,4 %) пациентки, 11 (3,9 %) больных отмечали позднее наступление менопаузы – в возрасте старше 55 лет. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе наблюдаемых нами больных преобладали воспалительные процессы, псевдоэрозия шейки матки, хронический сальпинго-оофорит отмечались у 42,7 % больных, 6,9 % больных указывали на наличие внематочных беременностей, неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей. Миома тела матки и генитальный эндометриоз имелась у 28,1 % больных. У 18,6 % больных РЯ выявлялись доброкачественные гиперпластические процессы эндометрия.

Несмотря на частые жалобы больных раком РЯ на боли и дискомфорт в животе, дисфагию, только у 3,2 % наблюдаемых нами пациенток отмечены недостаточная масса тела и ее выраженный дефицит. Ряд зарубежных и отечественных авторов указывают на роль ожирения и нарушений углеводного обмена в развитии РЯ [13, 14]. По данным О.В. Новиковой [15], при серозном и эндометрио-

Таблица 1/Table 1

Возраст больных раком яичников

Age of patients with ovarian cancer

Возраст/ Age of patients	20–30 лет/ 20–30 years	31–40 лет/ 31–40 years	41–50 лет/ 41–50 years	51–60 лет/ 51–60 years	61–70 лет/ 61–70 years	71–80 лет/ 71–80 years	81 и более лет/ 81 years and older
Число больных/ Number of patients	11 (3,0 %)	20 (5,4 %)	83 (22,4 %)	89 (24,1 %)	100 (27,0 %)	55 (14,9 %)	12 (3,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

идном РЯ High grade не выявлено связи между увеличением ИМТ и частотой заболеваемости. Однако отмечено значимое увеличение риска серозного и эндометриоидного РЯ Low grade (на 13 %) и в меньшей степени риска муцинозного рака и светлоклеточного рака яичников. В нашем наблюдении 123 (33,3 %) больных имели нормальную массу тела, у 131 (35,4 %) отмечена избыточная масса тела, а 104 (28,1 %) пациентки страдали ожирением. Средний рост больных составил $1,6 \pm 0,1$ м, минимальный – 1,45 м, максимальный – 1,78 м. Средняя масса тела – $72,1 \pm 0,8$ кг, минимальная – 41 кг, максимальная – 135 кг. Средний ИМТ – $27,5 \pm 0,3$, минимальный – 14,7, максимальный – 52,7.

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у наблюдаемых нами больных

были артериальная гипертензия (52,6 %), ожирение (28,1 %), хронический гастрит, дуоденит (20,1 %), хронический холецистит (17,5 %), хроническая анемия (17,5 %) (табл. 2). Это соответствует литературным данным о частоте метаболического синдрома у больных РЯ [16]. Только у 12,8 % больных на момент установления диагноза РЯ не было сопутствующих заболеваний (табл. 2).

В настоящее время около 23 % случаев РЯ составляют наследственные формы заболевания [17]. Описано не менее 6 наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению гинекологического рака, среди которых наиболее изученными являются синдром рака молочной железы и яичников и синдром Линча [18]. В нашем наблюдении наличие зло-

Таблица 2/Table 2

Сопутствующие заболевания у больных раком яичников
Concomitant pathology in ovarian cancer patients

Сопутствующие заболевания/Concomitant pathology		Число больных/Number of patients
1.	Артериальная гипертензия/Arterial hypertension	194 (52,6 %)
2.	Ожирение I–III степени/Obesity grade I–III	104 (28,1 %)
3.	Хронический гастрит, дуоденит/Chronic gastritis, duodenitis	74 (20,1 %)
4.	Желчекаменная болезнь. Хронический холецистит/ Gallstone disease. Chronic cholecystitis	65 (17,5 %)
5.	Хроническая анемия/Chronic anemia	62 (16,7 %)
6.	Сахарный диабет/Diabetes mellitus	41 (11,0 %)
7.	Варикозная болезнь вен нижних конечностей/Varicose veins	30 (8,0 %)
8.	Ишемическая болезнь сердца/Coronary heart disease	23 (6,2 %)
9.	Аритмии/Arrythmia	21 (5,8 %)
10.	Хронический пиелонефрит/Chronic pyelonephritis	21 (5,8 %)
11.	Хроническая болезнь почек/Chronic kidney disease	16 (4,4 %)
12.	Диффузно-узловой зоб/Diffuse nodular goiter	16 (4,4 %)
13.	Хроническая ишемия головного мозга/Chronic cerebral ischemia	12 (3,3 %)
14.	Гипотиреоз/Hypothyroidism	11 (2,9 %)
15.	Бронхиальная астма/Bronchial asthma	10 (2,6 %)
16.	Мочекаменная болезнь/Urolithiasis	10 (2,6 %)
17.	Кардиомиопатия/Cardiomyopathy	8 (2,2 %)
18.	Вирусные гепатиты В и С/Viral hepatitis B and C	8 (2,2 %)
19.	Острое нарушение мозгового кровообращения/ Acute cerebrovascular accident	8 (2,2 %)
20.	Аутоиммунный тиреоидит/Autoimmune thyroiditis	7 (1,8 %)
21.	Хронический панкреатит/Chronic pancreatitis	7 (1,8 %)
22.	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки/ Peptic ulcer of the stomach and duodenum	7 (1,8 %)
23.	Психические расстройства (шизофрения, деменция, эпилепсия)/ Mental disorders (schizophrenia, dementia, epilepsy)	6 (1,5 %)
24.	Тромбоз вен/Venous thrombosis	5 (1,5 %)
25.	Постинфарктный кардиосклероз/Post-infarction cardiosclerosis	4 (1,1 %)
26.	Хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких/ Chronic obstructive pulmonary disease, emphysema	3 (0,7 %)
27.	Цирроз печени/Cirrhosis	3 (0,7 %)
28.	ВИЧ/HIV	3 (0,7 %)
29.	Заболевания отсутствуют/No disease	47 (12,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

качественных новообразований у родственников отметили 156 (42,2 %) из 370 больных: чаще всего указывались рак молочной железы (14,6 %), рак толстой кишки (7,8 %), рак тела матки (5,7 %), рак желудка (4,9 %) и рак яичников (3,8 %) (рис. 1).

Данные литературы указывают на нередкую встречаемость первично-множественного РЯ. Так, в десятилетнем наблюдении С.А. Бехтерева с соавт. [19] среди 1 759 больных РЯ первично-множественные опухоли (ПМЗО) выявлены у 102 (5,9 %), из них у 55 % наблюдались синхронные опухоли, у 30,4 % – метакронные, у 10 (9,8 %) больных имело место сочетание трех опухолей, у 2 (1,96 %) – четырех ЗНО. Наиболее часто РЯ синхронно сочетался с ЗНО тела матки, молочной железы и шейки матки, метакронно – с ЗНО молочной железы. N. Hoorshad et al. [20] указывают на выявление синхронного рака эндометрия у 5 % больных РЯ и о выявлении синхронного РЯ у 10 % больных эндометриальным раком. В наблюдении G. Tasca et al. [21], включающем 270 больных первично-множественным РЯ и молочной железы, у 9 % – опухоли выявлены синхронно, у 91 % – метакронно, причем у 72 % больных первой опухолью был рак молочной железы, у 19 % – РЯ. В нашем исследовании у 49 (13,2 %) больных выявлены ПМЗО: у 24 (49 %) – синхронные, выявленные одновременно с опухолью яичника, у 25 (51 %) пациенток – метакронные, обнаруженные более 1 года назад. Среди синхронных опухолей в 21 (87,5 %) случае наблюдался рак тела матки, в 12,5 % – рак шейки матки. Метакронные опухоли в 15 (60 %) случаях представлены ЗНО молочной железы, в 3 (12 %) – щитовидной железы, в 2 (8 %) –

толстой кишки, в 2 (8 %) – околоушной слюнной железы. Однократно встречались сочетания РЯ и рака легкого, РЯ и лимфомы, РЯ и рака желудка. У 5 (1,35 %) больных имелось 3 злокачественных опухоли: одна пациентка имела метакронный рак обеих молочных желез, выявленный в разное время, и РЯ; вторая – метакронный рак околоушной слюнной железы, рак молочной железы и РЯ; третья – метакронный рак околоушной слюнной железы, синхронный РЯ и тела матки, четвертая – РЯ, рак тела матки и метакронный рак щитовидной железы, пятая больная – РЯ и метакронные ЗНО легкого и щитовидной железы.

Определение мутаций в генах *BRCA 1* и *2* у больных РЯ в настоящее время является одним из важнейших этапов диагностики, во многом определяющим дальнейшую тактику лечения. Частота мутаций генов *BRCA 1* и *2* при РЯ составляет около 15 % [22]. В нашем исследовании у 263 (71,1 %) больных проводилось тестирование на наличие мутации генов *BRCA 1* и *2*, которые выявлены у 36 (13,7 %) пациенток. Мутация *BRCA 1* выявлена у 25 (69,4 %), мутация *BRCA 2* – у 11 (30,6 %) больных. Наиболее часто ($n=13$, 36,1 %) регистрировалась мутация гена *BRCA 1* с.5266dupC. В 3 (8,3 %) случаях выявлена мутация *BRCA 1* с.4035delA. У двух больных обнаружена мутация гена *BRCA 1* с.5095C>T.

Для больных РЯ в нашем наблюдении были характерны неспецифические жалобы, носящие постоянный или периодический характер, такие как хроническая боль в животе (57,0 %), в том числе нижних отделах, увеличение живота (35,9 %), слабость (23,5 %), снижение массы тела (13,5 %),

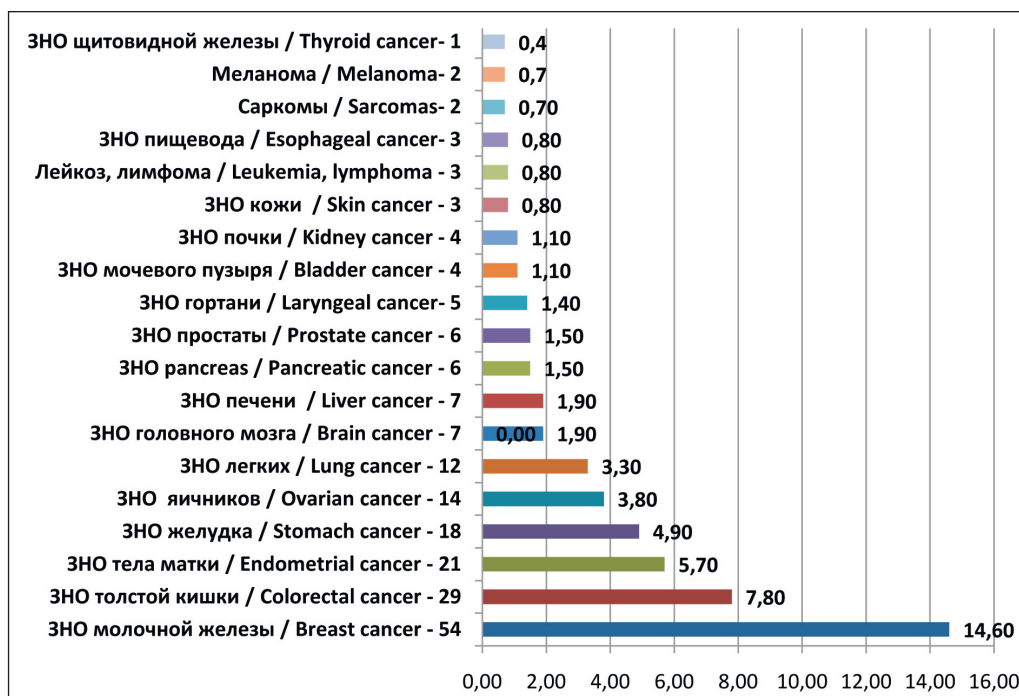


Рис. 1. Наследственный онкологический анамнез у больных РЯ (%). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Family history of cancer in ovarian cancer patients (%). Note: created by the authors

кровянистые выделения из половых путей (12,2 %), одышка (6,2 %), учащенное мочеиспускание или ложные позывы к мочеиспусканию (5,1 %), что соответствует данным литературы [23]. Только 7,7 % больных не имели жалоб. Длительность заболевания от появления первых симптомов до верификации диагноза в нашем наблюдении составила от 0 (отсутствие симптомов) до 24 мес (когда пациентка длительно отказывалась от обследования и лечения). Среднее время от первых симптомов до верификации диагноза – 5,4 мес.

Несмотря на то, что большинство исследователей указывает на неспецифичность опухолевых маркеров СА-125 и HE-4 и возможность повышения их уровня при доброкачественных опухолях (миома), неонкологических заболеваниях, таких как эндометриоз, цирроз печени, воспалительные заболевания [24], по современным представлениям, комбинированное определение уровня СА-125 и HE-4 является важным методом диагностики РЯ и оценки эффективности лечения [25]. Уровень СА-125 определялся на этапе амбулаторного обследования у всех 370 больных. Увеличение уровня СА-125 (более 35 ЕД/мл) отмечено у 86,8 % больных. Величина онкомаркера СА-125 в нашем наблюдении варьировала от 1,8 ЕД/мл до 33 983 ЕД/мл. Среднее значение составило $1\,027,6 \pm 255,1$ ЕД/мл. Онкомаркер HE-4 был определен до операции у 268 (72,4 %) больных. Большинство из этих пациенток (74,8 %) находились в состоянии менопаузы. У 75,8 % больных наблюдали повышение уровня HE-4 выше допустимой до менопаузы верхней границы нормы (140 пмоль/л). Величина HE-4 колебалась от 20,7 пмоль/л до 4 409 пмоль/л. Среднее значение составило $754,4 \pm 126,3$ пмоль/л.

Современная гистологическая классификация [26] выделяет серозные карциномы высокой степени злокачественности (High-grade), которые

составляют около 75 % от общего числа серозных злокачественных опухолей яичников, серозные карциномы низкой степени злокачественности (Low-grade), встречающиеся, по данным литературы, в 10–15 %, эндометриоидную карциному (около 10 % серозных опухолей яичников), муцинозную карциному (2–3 % серозных опухолей яичников), светлоклеточную карциному, а также злокачественную опухоль Бреннера, которые суммарно встречаются в 3–5 % случаев РЯ. В нашем наблюдении среди 357 оперированных больных мы также отметили преобладание High-grade серозных карцином яичников, однако в меньшей доле (40,1 %), чем по данным литературы, и более высокий уровень Low-grade серозных карцином яичников (38,1 %). Эндометриоидная карцинома яичников выявлена у 12,3 % больных. Другие гистотипы РЯ суммарно встречались в 9,5 % (рис. 2).

Рак яичников характеризуется длительным скрытым течением, отсутствием специфических симптомов, невозможностью проведения адекватного скрининга, что ведет к высокому уровню поздней диагностики данного заболевания. Так, в 2022 г. в России частота выявления ЗНО яичников на поздних (III–IV) стадиях составила 55,5 %, в Новосибирской области – 52,7 %. В нашем наблюдении мы отметили еще более серьезные результаты – у 66,8 % больных РЯ была диагностирована III и IV стадии заболевания (рис. 3).

В настоящее время ведущую роль в лечении больных РЯ имеет выполнение первичной циторедуктивной операции в полном или оптимальном объеме, что достоверно увеличивает медиану продолжительности жизни у больных с распространенными формами заболевания [27]. Неоадьювантная химиотерапия рекомендуется только при невозможности выполнения полной или оптимальной первичной циторедукции. В нашем наблюдении

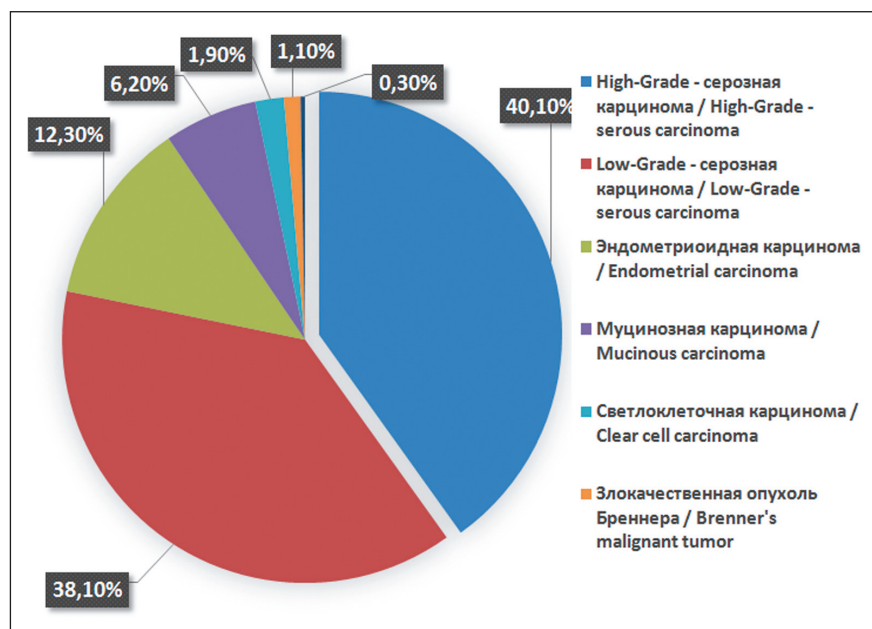


Рис. 2. Гистологический тип опухоли.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Histological tumor type.
Note: created by the authors

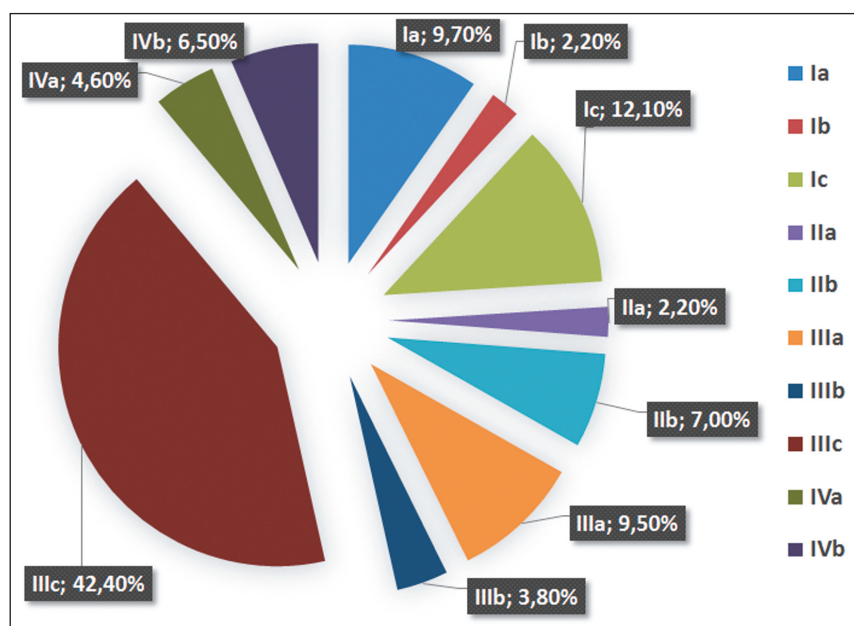


Рис. 3. Стадия заболевания (FIGO 2009 г.). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Disease stage (FIGO 2009).
Note: created by the authors

хирургическое лечение проведено у 357 пациенток из 370 (96,5 %), при этом у 299 (83,8 %) больных лечение начато с операции. В 295 случаях выполнена первичная циторедукция, у 4 пациенток – органосохраняющая операция при I стадии РЯ. У 58 (16,2 %) в связи с распространенностью процесса на первом этапе лечения проведено 3 курса НАХТ, с последующей интервальной циторедукцией. 13 больных после 1–3 курсов НАХТ оказались нетолерантными к хирургическому лечению и были направлены на симптоматическое лечение.

Обсуждение

В нашем наблюдении 69,2 % больных РЯ были старше 50 лет, 22,4 % были в возрасте 41–50 лет, 8,4 % – моложе 40 лет. Более чем у половины больных РЯ (56,2 %) либо не было родов вообще (13,8 %), либо были только одни роды (42,4 %), при этом аборт имеется в анамнезе 68,2 % больных (1 аборт – 20,8 %, 2 аборта – 16,7 %, 3 аборта и более – у 30,7 % больных). Более 3/4 больных РЯ (76,8 %) к моменту выявления заболевания находились в менопаузе. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались воспалительные заболевания (42,7 %), миома матки и генитальный эндометриоз (28,1 %), гиперпластические процессы эндометрия (18,6 %). Как и при злокачественных опухолях эндометрия, среди сопутствующих заболеваний у больных РЯ преобладали проявления метаболического синдрома (артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет), а также заболевания желудочно-кишечного тракта. 42,2 % больных указывали на наличие злокачественных опухолей у родственников: чаще всего – рака молочной железы (14,6 %), толстой кишки (7,8 %), тела матки (5,7 %), желудка (4,9 %) и РЯ (3,8 %). Наиболее частыми жалобами больных РЯ были жалобы на боли в животе

различного характера (57,0 %), а также увеличение объема живота (35,9 %). 23,5 % больных отмечали слабость, 13,5 % – снижение массы тела. У 12,2 % больных отмечались патологические выделения из половых путей (кровянистые, водянистые). В среднем от появления первых жалоб до морфологической верификации диагноза проходило $5,4 \pm 0,7$ мес. Как правило, исследование СА-125 и НЕ-4 показывало их повышенный уровень: СА-125 был выше нормальных значений у 86,8 %, НЕ-4 – у 75,8 % больных. Среднее значение СА-125 составило $1\,027,6 \pm 255,1$ ЕД/мл, максимальный уровень в нашем исследовании составил 33 983 ЕД/мл НЕ-4 варьировал от 20,7 пмоль/л до 4409 пмоль/л. Среднее значение составило $754,4 \pm 126,3$ пмоль/л. Среди гистологических типов РЯ в нашем наблюдении преобладала High-grade серозная карцинома яичников (40,1 %), что соответствует данным литературы, однако мы отметили высокий процент Low-grade серозных карцином яичников (38,1 %). В 21,8 % случаев выявлены другие, реже встречающиеся формы эпителиального РЯ. В нашем наблюдении у 66,8 % больных диагностированы III и IV стадии РЯ. У 13,2 % больных наблюдали первично-множественные злокачественные новообразования, из них у 49 % выявлены синхронные опухоли, у 51 % – метакронные. Руководствуясь принципом о приоритете первичных циторедукций при РЯ, у 82,7 % больных всех стадий выполнили первичную полную или оптимальную циторедукцию, у 4 (1,1 %) больных – органосохраняющие операции. В 16,2 % случаев хирургическому лечению предшествовала НАХТ.

Заключение

Таким образом, составляя современный клинический портрет больной РЯ в Новосибирской области, мы в 69,2 % наблюдали пациенток старше 50

лет, в 22,4 % – 41–50 лет, а в 8,4 % – моложе 40 лет. Гинекологический анамнез характеризуется малым количеством родов, большим количеством аборт, высоким уровнем бесплодия и гинекологической патологии, преобладанием метаболического синдрома среди сопутствующих заболеваний. Почти у половины больных отмечено наличие злокачественных новообразований у родственников. Заболевание характеризовалось скрытым течением

и наличием неспецифических жалоб, поэтому до обращения больной за медицинской помощью в среднем проходило не менее 5 мес, и в 66,8 % выявлен РЯ III–IV стадии. Среди гистологических типов опухолей преобладала High-grade серозная карцинома яичников. У 82,7 % больных РЯ всех стадий удалось выполнить первичную полную или оптимальную циторедуктивную операцию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. 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. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019; 11: 287–99. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
3. Mazidmoradi A., Momenimovahed Z., Allahqoli L., Tiznobaik A., Hajinasab N., Salehiniya H., Alkatout I. The global, regional and national epidemiology, incidence, mortality, and burden of ovarian cancer. *Health Sci Rep*. 2022; 5(6). doi: 10.1002/hsr.2936.
4. Menon U., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Singh N., Ryan A., Karpinskyj C., Carlino G., Taylor J., Massingham S.K., Raikou M., Kalsi J.K., Woolas R., Manchanda R., Arora R., Casey L., Dawney A., Dobbs S., Leeson S., Mould T., Seif M.W., Sharma A., Williamson K., Liu Y., Fal-lowfield L., McGuire A.J., Campbell S., Skates S.J., Jacobs I.J., Parmar M. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10290): 2182–93. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.Б. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2022*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 252 p. (in Russian)].
6. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 5–13. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. State of oncological care for the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(5): 5–13. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13. EDN: PESHNL.
7. Карелина О.Б., Артымух Н.В., Петусова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3(3): 91–96. [Karelina O.B., Artyumuk N.V., Fetisova T.I. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3(3): 91–96. (in Russian)]. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96. EDN: YKWQFN.
8. Рак яичников. Рак маточной трубы. Первичный рак брюшины. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. М., 2024. 102 с. [*Ovarian cancer. Fallopian tube cancer. Primary peritoneal cancer*. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2024. 102 p. (in Russian)].
9. Бахидзе Е.В., Рогачев М.В. Злокачественные новообразования яичников: патогенез, классификации, диагностика, лечение. СПб., 2023. 68 с. [Bakhidze E.V., Rogachev M.V. Malignant neoplasms of the ovaries: pathogenesis, classification, diagnostics, treatment. St. Petersburg, 2023. 68 p. (in Russian)].
10. Тюляндина А.С., Румянцев А.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндин С.А. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных ПИС–IV стадий рака яичника. Злокачественные опухоли. 2018; 8(3): 86–94. [Tjulandina A.S., Rumyantsev A.A., Morkhov K.Y., Nechushkina V.M., Tjulandin S.A. Retrospective analysis of long-term survival outcomes of primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer stage IIC–IV. *Malignant Tumors*. 2018; 8(3): 86–94. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94. EDN: TFOMHN.
11. Lee A.W., Rosenzweig S., Wiensch A.; Australian Ovarian Cancer Study Group; Ramus S.J., Menon U., Gentry-Maharaj A., Zogas A., Anton-Culver H., Whittemore A.S., Sieh W., Rothstein J.H., McGuire V., Wentzensen N., Bandera E.V., Qin B., Terry K.L., Cramer D.W., Titus L., Schildkraut J.M., Berchuck A., Goode E.L., Kjaer S.K., Jensen A., Jordan S.J., Ness R.B., Modugno F., Moysich K., Thompson P.J., Goodman M.T., Carney M.E., Chang-Claude J., Rossing M.A., Harris H.R., Doherty J.A., Risch H.A., Khoja L., Alimujiang A., Phung M.T., Brierer K., Mukherjee B., Pharoah P.D.P., Wu A.H., Pike M.C., Webb P.M., Pearce C.L.

- Expanding Our Understanding of Ovarian Cancer Risk: The Role of Incomplete Pregnancies. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(3): 301–8. doi: 10.1093/jnci/djaa099.
12. Husby A., Wohlfahrt J., Melbye M. Pregnancy duration and ovarian cancer risk: A 50-year nationwide cohort study. *Int J Cancer*. 2022; 151(10): 1717–25. doi: 10.1002/ijc.34192.
13. Ali A.T., Al-Ani O., Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2023; 22(2): 93–104. doi: 10.5114/pm.2023.128661.
14. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Kishkina A.Y., Spirina L.V. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Sep; 12 (5): 807–812. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.
15. Новикова О.В. К проблеме ожирения и гинекологического рака. Национальная онкологическая программа (2030). Информационно-аналитический журнал. 2023; (2): 29–32. [Novikova O.V. On the problem of obesity and gynecological cancer. *National Oncology Program* (2030). *Information and Analytical Journal*. 2023; (2): 29–32. (in Russian)].
16. Alrobaiq B.M., Alharbi R.S., Alhoshan F.S., Alnasyan M.A., Alahideb A., Omair A. Hypertension and Ovarian Cancer: A Case-Control Study in Saudi Arabia. *Cureus*. 2023; 15(2). doi: 10.7759/cureus.35294.
17. Ghose A., Bolina A., Mahajan I., Raza S.A., Clarke M., Pal A., Sanchez E., Rallis K.S., Boussios S. Hereditary Ovarian Cancer: Towards a Cost-Effective Prevention Strategy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(19). doi: 10.3390/ijerph191912057.
18. Валога Я.В., Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С., Валиев Р.Р., Нургулиева А.Х., Хуснутдинова Э.К. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021; 7(4): 330–62. [Valoga Ya.V., Mingazheva E.T., Prokofieva D.S., Valiev R.R., Nurgalieva A.Kh., Khusnutdinova E.K. Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review). *Scientific Results of Biomedical Research*. 2021; 7(4): 330–62. (in Russian)]. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2. EDN: MILAFD.
19. Бехтерева С.А., Имянитов Е.Н., Важенин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А., Пишченко С.В. Эпидемиологические аспекты рака яичников в структуре первично-множественных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (на примере Челябинской области). Вопросы онкологии. 2018; 64(6): 739–44. [Bekhtereva S.A., Imanyitov E.N., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Akkenova I.A., Pryzhenko S.V. Epidemiological aspects of ovarian cancer in the structure of primary multiple malignant tumors of the female reproductive system (on the example of the Chelyabinsk region). *Problems on Oncology*. 2018; 64(6): 739–44. (in Russian)]. EDN: VUKKKT.
20. Hoorshad N., Nassiri S., Najibi S., Feizabad E., Zamani N. Synchronous endometrial and ovarian cancer and its recurrent risk factors: Case series. *Cancer Treat Res Commun*. 2023; 36. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100731.
21. Tasca G., Dieci M.V., Baretta Z., Faggioni G., Montagna M., Nicoletto M.O., Peccatori F.A., Guarneri V., Colombo N. Synchronous and Metachronous Breast and Ovarian Cancer: Experience From Two Large Cancer Center. *Front Oncol*. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.608783.
22. Имянитов Е.Н., Филипенко М.Л., Кекеева Т.В., Демидова И.А. Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах BRCA1/2: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. Вопросы онкологии. 2022; 68(3): 260–66. [Imyanitov E.N., Filipenko M.L., Kekeeva T.V., Demidova I.A. Practical aspects of BRCA1/2 testing: position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Problems in Oncology*. 2022; 68(3): 260–66. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-260-266. EDN: OFWCBL.
23. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Минздрава РФ от 4 декабря 2018 г. №15-4/10/2-7838. [Detection and treatment of benign ovarian neoplasms from the standpoint of cancer prevention. *Clinical guidelines* (treatment protocol). Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 4, 2018 No. 15-4/10/2-7838. (in Russian)].

24. Kim B., Park Y., Kim B., Ahn H.J., Lee K.A., Chung J.E., Han S.W. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. J Clin Lab Anal. 2019; 33(1). doi: 10.1002/jcla.22624.

25. Dochez V., Caillon H., Vauzel E., Dimet J., Winer N., Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. J Ovarian Res. 2019; 12(1): 28. doi: 10.1186/s13048-019-0503-7.

26. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine). 5th edition. 2020. 632 p.

27. Coleridge S.L., Bryant A., Kehoe S., Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 7(7). doi: 10.1002/14651858.CD005343.pub6.

Поступила/Received 15.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 11.02.2025

Принята к публикации/Accepted 18.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тархов Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0001-7805-1914.

Гончаров Максим Александрович, заведующий онкологической службой, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0001-8005-0723.

Терещенко Анатолий Васильевич, онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0009-3005-2120.

Звездина Нина Юрьевна, онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия).

Бюксель Надежда Анатольевна, онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия).

Уколова Дарья Константиновна, онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия).

Коновалова Людмила Юрьевна, онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия).

Никитина Дарья Константиновна, онколог отделения онкогинекологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0001-6602-7236.

Морозов Дмитрий Вильевич, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-1773-7140.

Селякова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, патологоанатом, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-9521-2641.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тархов Александр Валерьевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка материала, написание статьи.

Гончаров Максим Александрович: критический пересмотр материала, редактирование.

Терещенко Анатолий Васильевич: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Звездина Нина Юрьевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Бюксель Надежда Анатольевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Уколова Дарья Константиновна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Коновалова Людмила Юрьевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Никитина Дарья Константиновна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Морозов Дмитрий Вильевич: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Селякова Мария Сергеевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Tarkhov, MD, PhD, Head of the Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7805-1914.

Maxim A. Goncharov, MD, Head of Oncology Service, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0001-8005-0723.

Anatoly V. Tereschenko, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0009-3005-2120.

Nina Yu. Zvezdina, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia).

Nadezhda A. Buksel, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia).
Darya K. Ukolova, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia).
Ludmila Yu. Konovalova, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia).
Darya K. Nikitina, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia).
ORCID: 0009-0001-6602-7236.
Dmitry V. Morozov, MD, PhD, Head of the Department of Patological Anatomy, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia).
ORCID: 0000-0003-1773-7140.
Maria S. Selyakova, MD, PhD, Pathologist, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9521-2641.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander V. Tarkhov: development of study conception, statistical processing of data, writing of the manuscript.
Maxim A. Goncharov: critical revision of the material, editing.
Anatoly V. Tereschenko: data collection and analysis.
Nina Yu. Zvezdina: data collection and analysis.
Nadezhda A. Buksel: data collection and analysis.
Darya K. Ukolova: data collection and analysis.
Ludmila Yu. Konovalova: data collection and analysis.
Darya K. Nikitina: data collection and analysis.
Dmitry V. Morozov: data collection and analysis.
Maria S. Selyakova: data collection and analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Гаас М.Я., Каприн А.Д., Костин А.А., Епифанова М.В., Воробьев Н.В., Иноземцев Р.О., Калпинский А.С., Гуськова С.А., Сорочинский Н.А. Оперативное лечение пациентов с местным рецидивом рака почки. Хирургические аспекты и онкологические результаты. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 15–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-15-28

For citation: Gaas M. Ya., Kaprin A. D., Kostin A. A., Epifanova M. V., Vorobyev N. V., Inozemtsev R. O., Kalpinsky A. S., Guskova S. A., Sorochinskiy N. A. Surgical treatment of local renal cell carcinoma recurrence. Surgical aspects and oncological results. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 15–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-15-28

SURGICAL TREATMENT OF LOCAL RENAL CELL CARCINOMA RECURRENCE. SURGICAL ASPECTS AND ONCOLOGICAL RESULTS

M.Ya. Gaas¹, A.D. Kaprin^{1,2,3}, A.A. Kostin¹, M.V. Epifanova¹, N.V. Vorobyev^{3,4},
R.O. Inozemtsev¹, A.S. Kalpinsky³, S.A. Guskova¹, N.A. Sorochinskiy¹

¹RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Treatment of local RCC recurrence is a serious surgical and therapeutic problem. There is no single standard strategy for the treatment of locally recurrent RCC. **Objective:** to evaluate the short- and long-term results of surgical treatment of patients with local RCC recurrence. **Material and Methods.** Among all participants (n=53), 48 patients had isolated local RCC recurrence (group 1), and 5 had synchronous metastases (group 2). All patients had one or more local foci of RCC and underwent radical removal of all foci from May 2007 to January 2024. In distant metastases, metastasectomy was performed. **Results.** Laparotomy was the preferred access (75.4 %). The average duration of surgery was 167.5 minutes in group 1 and 300 minutes in group 2 (p=0.008). In the early postoperative period, 10 people had postoperative complications. The median follow-up period was 68.17 ± 9.17 (95 % CI 17.00; 112.50) months in group 1 and 79.60 ± 12.17 (95 % CI 47.50; 123.50) in group 2 (p=0.493). The median RFS in group 1 was 139.86 ± 11.02 (95 % CI 119.00; 154.50) months and 100.67 ± 10.22 (95 % CI 91.00; 121.00) months in group 2 (p=0.375), while the local RFS was 174.80 ± 12.22 (95 % CI 139.00; 194.50) and 126.00 ± 11.40 (95 % CI 109.20; 142.40) months in groups 1 and 2, respectively (p=0.352). The median PFS was 193.00 ± 11.22 (95 % CI 172.02; 209.50) months in group 1 and 121.13 ± 11.14 (95 % CI 111.00; 146.43) months in group 2 (p=0.266). The median OS was 149.70 ± 11.20 (95 % CI 123.12; 161.43) months in the group 1 and 56.50 ± 11.20 (95 % CI 33.20; 78.42) months in the group 2 (p=0.169). The 5-year CSS was 85.7 % in group 1 and 40 % in group 2 (p=0.096). The 10-year CSS rate was 81 % and 4 % in groups 1 and 2, respectively (p=0.109). **Conclusion.** Surgical intervention is effective treatment for local recurrence, providing good oncological outcomes; however, size and proximity to neighboring organs can significantly impact the risk of perioperative complications.

Key words: local renal cell carcinoma recurrence, surgical treatment, short- and long-term results.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПОЧКИ. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

М.Я. Гаас¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}, А.А. Костин¹, М.В. Епифанова¹, Н.В. Воробьев^{3,4}, Р.О. Иноземцев¹, А.С. Калпинский³, С.А. Гуськова¹, Н.А. Сорочинский¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Аннотация

Введение. Лечение местного рецидива почечно-клеточного рака (ПКР) представляет серьезную хирургическую и терапевтическую проблему. В настоящее время отсутствует единая стандартная стратегия лечения местно-рецидивирующего ПКР. **Цель исследования** – оценка краткосрочных и долгосрочных результатов хирургического лечения пациентов по поводу локального рецидива ПКР в МНИОИ им. П.А. Герцена. **Материал и методы.** Среди 53 пациентов у 48 (90,6 %) был выявлен изолированный местный рецидив ПКР (1-я группа), кроме того, у 5 (9,4 %) обнаружены еще и отдаленные синхронные метастазы (2-я группа). У всех пациентов выявлен один или несколько локальных очагов ПКР в зоне предшествующего лечения, по поводу чего было проведено хирургическое лечение в период с мая 2007 г. по январь 2024 г. При наличии отдаленных метастазов (n=5) выполнена метастазэктомия. **Результаты.** Лапаротомия была предпочтительным доступом (75,4 %). Средняя продолжительность операции в 1-й группе составила 167,5 мин, во 2-й – 300 мин (p=0,008). В раннем послеоперационном периоде у 10 человек были послеоперационные осложнения. Медиана наблюдения в 1-й группе составила 68,17 ± 9,17 (95 % CI 17,00; 112,50) мес, во 2-й – 79,60 ± 12,17 (95 % CI 47,50; 123,50) мес (p=0,493). Медиана ВБР в 1-й группе составила 139,86 ± 11,02 (95 % CI 119,00; 154,50) мес, во 2-й – 100,67 ± 10,22 (95 % CI 91,00; 121,00) мес (p=0,375), в то время как медиана ЛВБР составила 174,80 ± 12,22 (95 % CI 139,00; 194,50) и 126,00 ± 11,40 (95 % CI 109,20; 142,40) мес соответственно (p=0,352). Медиана ВБП в 1-й группе – 193,00 ± 11,22 (95 % CI 172,02; 209,50) мес, во 2-й группе – 121,13 ± 11,14 (95 % CI 111,00; 146,43) мес (p=0,266). Медиана ОВ в 1-й группе – 149,70 ± 11,20 (95 % CI 123,12; 161,43) мес, во 2-й группе – 56,50 ± 11,20 (95 % CI 33,20; 78,42) мес (p=0,169). Пятилетняя ОСВ в 1-й группе составила 85,7 %, во 2-й – 40 % (p=0,096), 10-летняя – 81 % и 4 % соответственно (p=0,109). **Заключение.** Хирургическое вмешательство является эффективным методом лечения местного рецидива ПКР, обеспечивая хорошие онкологические результаты, однако размер рецидивного очага и его близкий контакт с соседними органами могут оказывать значительное влияние на риск периоперационных осложнений.

Ключевые слова: местный рецидив почечно-клеточного рака, хирургическое лечение, непосредственные и отдаленные результаты.

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 3 % of all cancers and ranks 14th among the most common cancers [1, 2]. In 2020, over 400,000 new cases of kidney cancer were detected worldwide [3]. The incidence is highest in Western countries, with an approximately 2 % annual increase over the past 2 decades.

Surgery is the main treatment of the renal cancer. The stage of the disease, including the size and prevalence of the tumor, determines the operation [4]. Kidney resection is preferable at stage T1a, providing excellent oncological control with optimal preserva-

tion of the kidney functional state and with the technical possibility of surgery at later stages. Nephrectomy (NE) is recommended to treat patients with T1b-T4 stages and in cases where resection is not technically possible because of individual factors [5].

The literature shows the 1.8 % to 40 % local recurrence rate after primary treatment of kidney cancer [6–8]. Isolated local kidney cancer recurrence is quite low, and several studies showed its prevalence ranging from 1 to 2 % [9–11]. In most cases, the disease relapses within the first 5 years after surgery, [12] while in 6–10 % of the cases it develops later (up to 45 years) [13, 14].

Treatment of local RCC recurrence is a serious surgical and therapeutic problem, since almost half of patients with local recurrence may experience synchronous metastases significantly worsening the overall prognosis of the disease [5, 11]. There is no single standard strategy for the treatment of locally recurrent RCC, and several approaches are suggested as surgical treatment, thermal ablation, radiation therapy, systemic drug therapy, and follow-up with no treatment. The optimal sequence of treatment for patients with local RCC recurrence is still under discussion [11]. The literature shows no alternative treatment for local kidney cancer recurrence surpassing R0 resection in the oncological results [5].

Objective

Our study is aimed at evaluating the short- and long-term results of surgical treatment of patients with local RCC recurrence in the Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen to determine the role of surgical intervention in the treatment of this group of patients.

Material and Methods

For this study, 53 patients of all sexes with local RCC recurrence were selected, of whom 5 had distant metastases. All patients underwent surgical treatment from May 2007 to January 2024 at the Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen. The local recurrence was a tumor node detected after radical removal of the primary kidney tumor of the same histological type in its bed or a tumor developing in the kidney bed, regional lymph nodes, and ipsilateral adrenal gland after nephrectomy. In primary thermal ablation, the local recurrence was represented by a tumor node previously exposed to ablation [15, 16].

The preoperative parameters of patients, intraoperative data, and the features of the postoperative period and subsequent follow-up were analyzed retrospectively based on the prospectively collected database of the Institute. All patients had one or more local foci of RCC in previous treatment (thermal ablation, kidney resection, or nephrectomy). The essence of the operation was the radical removal of all foci, followed by a morphological examination of the surgical material. In distant metastases ($n=5$), metastasectomy was performed. The preoperative examination included the medical history, primary treatment, clinical, laboratory, and instrumental examination data (mainly abdominal and retroperitoneal space MSCT with intravenous contrast). In cases when MSCT with intravenous contrast was not possible, the abdominal and retroperitoneal space ultrasound or MRI was performed.

Preoperative data of the patients included gender, age, body mass index (BMI), primary treatment (kidney resection, nephrectomy, ablation), access in case of primary surgery (laparotomy, laparoscopy), pathomorphological characteristics of primary RCC (pT stage, Fuhrman malignancy score, histological

subtype, tumor size, synchronous metastases), characteristics of local RCC recurrence (location, number, and size), and time of the recurrence diagnosis.

The study evaluated the following intraoperative parameters: nature of access, type of surgery, time of surgery, intraoperative complications, intraoperative blood loss, transfused blood, and technical features of the surgical aid. We evaluated the following postoperative criteria: postoperative complications (according to the Clavien–Dindo classification), intensive care unit stay, hospital stay, and mortality. In pancreatic resection, we evaluated specific complications of pancreatic surgery: biliary congestion, stagnation of gastric contents, and postoperative pancreatic fistula (POPF).

Further monitoring of patients was carried out on the basis of physical examination, blood chemistry tests (assessment of the kidney function) and instrumental examination data: chest, abdominal and retroperitoneal space MSCT with intravenous contrast every six months for the first 2 years, and then annually. We evaluated the following long-term results: recurrence rate, its location, and 5 main oncological indices: relapse-free survival (RFS), local relapse-free survival (LRFS), overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), progression-free survival (PFS). We defined RFS as the time from the surgical treatment of a local RCC recurrence to the detection of a new recurrence, including a long-term one. We defined LRFS as the time from the surgical treatment of a local RCC recurrence to the detection of a new local recurrence. OS was defined as the period from surgical treatment of a local RCC recurrence to the death of a patient from any cause or to the last observation. CSS is the period from surgical treatment of a local RCC recurrence to the patient's death from RCC, provided that other causes of death are excluded. We defined PFS as the time from the surgical treatment of a local RCC recurrence to the detection of metastases.

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS v.26.0 program, survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Quantitative parameters were compared using the Mann-Whitney test, qualitative parameters were compared using the χ^2 -test and Fisher's exact test. The $p<0.05$ was significant.

Results

Among all participants (53 people), 48 (90.6 %) patients had isolated local RCC recurrence (group 1), and 5 (9.4 %) had remote synchronous metastases besides the local process (group 2). The local recurrence was detected in 37.7 % after kidney resection, in 52.9 % after nephrectomy, and in 9.4 % after primary radiofrequency thermoablation ($p=0.093$). In group 2, all patients with a primary tumor were treated with nephrectomy. In group 1, the average time to relapse was 23.50 months (7.50; 59.50), in group 2, 13.8 months ($p=0.068$). In 77.1 % patients from group 1 and in 20 % from group 2, local recurrence was true, occurring 12 months or more after primary treatment, and contin-

ued tumor growth was noted in 22.9 % and 80 % in groups 1 and 2, respectively ($p=0.007$). Table No. 1 presents the main preoperative indices for both groups.

The average number of tumor nodes in group 1 was 1.77, in group 2, 3.40 ($p=0.004$). The local recurrence was diagnosed at the place of residence mainly by multispiral computed tomography (83 %), and more rarely by magnetic resonance imaging (3.8 %) and ultrasound examination of the kidneys (13.2 %). In group 2, distant foci were found in the liver in 2 (40 %) cases and in the lungs in 3 (60 %) cases.

Laparotomy was the preferred access (75.4 %), especially in cases with a large mass and when laparotomy was performed for the primary tumor. Laparoscopic access was used in 13 cases (all from the group of isolated local recurrence), of which 23.1 % after primary laparotomy, 61.5 % after primary laparoscopic surgery, and in no one case conversion was required. Laparotomy was surgery of choice for local recurrence after radiofrequency thermoablation in 60 % of cases and laparoscopy in 40 % of the cases. The high percentage of laparotomy in this group is explained by the severity of postoperative adhesions in these cases after primary RFA and the high risk of intestinal damage during potential laparoscopic access. Table No. 2 summarizes the access options.

In the group of isolated local recurrence, in 13 (27.1 %) cases after previous kidney resection, the size, location, and postoperative changes in the surrounding tissues allowed a repeated kidney resection, including 3 cases with a single functioning kidney as an absolute indication for organ resection. In one case, a kidney resection was attempted but subtotal tumor invasion into the pelvicalyceal system prompted nephrectomy. In one case from group 2, the site of previous liver resection because of the tumor invasion into the organ formed a bed for local kidney cancer recurrence. This patient underwent repeated liver resection using intraoperative ultrasound of the organ because of local recurrence. Only one patient from group 1 underwent intraoperative radiation therapy (IORT) due to the massive lesion with multiple (4) tumor nodes in the fiber of the bed of the removed kidney with spread to the neighboring organs and tissues (small intestine, colon, and their mesentery).

In group 1, the removal of local recurrence after nephrectomy required resection of neighboring organs because of local tumor invasion involving the surrounding tissue and a pronounced scarring in the previous operation: spleen in 14.6 %, small intestine in 4.2 %, mesentery of the small or large intestine in 4.2 %, inferior vena cava in 14.6 %, pancreas in 6.3 %, adrenal gland in 31.3 %, anterior abdominal wall in 2.1 %, renal pedicle in 16.7 %, rib in 2.1 %, peritoneum in 4.2 %, omentum in 4.2 %, diaphragm in 8.3 %, psoas major muscle in 12.5 %, and gallbladder in 2.1 %. In 2 cases, blunt isolation and intimal application of the tumor node with electrocoagulation of the liver defect allowed us to avoid liver resection.

In group 2, some cases required also the removal or resection of adjacent organs and tissues: spleen in 20 %, adrenal gland in 60 %, renal pedicle in 40 %, inferior vena cava in 40 %, liver in 20 %, mesentery of the small or large intestine in 20 %, and diaphragm in 60 %. Also in this group, 3 patients underwent simultaneous metastasectomy of foci in the lungs, among whom, one patient additionally underwent removal of intrathoracic lymph nodes and sub-segmental bronchus. Table 3 presents summary of the extent of surgery in both groups.

Marginal resection of the inferior vena cava was performed in 9 cases, with one case from the distant metastasis group: when a tumor thrombus was removed from the renal vein (4) and when the tumor node was intimately adjacent to the vessel (5, of which 1 was in the group of distant metastasis). In 6 cases (5 in group 1, one in group 2), the inferior vena cava resected with compression, with the vessel clamping with a Satinsky clamp for 20 minutes (17.5; 80) and 5 minutes on average in groups 1 and 2, respectively. The average size of the IVC defect was 24.78 and 11.5 mm in groups 1 and 2, respectively. Prolene-5.0 thread was used for suturing the defect of the IVC with a continuous suture. In one case from group 1, to prevent narrowing of the lumen of the vein in the resection area, the large IVC defect (40 mm) was covered by a fragment of the pericardium using a Prolene-5.0 atraumatic thread. After that, an anastomosis was additionally formed using a reinforced graft with an atraumatic Prolene-5.0 suture.

Table 4 presents intraoperative parameters and perioperative complications associated with surgical treatment for local RCC recurrence. The average duration of surgery was 167.5 minutes (121.25; 213.75) in group 1 and 300 minutes (222.50; 402.5) in group 2 ($p=0.008$); the average blood loss was 300 ml (100; 700) in group 1 and 700 ml (350; 2000) in group 2 ($p=0.098$). In 15 cases, intraoperative transfusion of blood components was required (13 of them in group 1, 2 in group 2). No one case required the autotransfusion Sella-saver system or additional transfusion of blood components in the early postoperative period because of blood loss. In group 1, kidney resection (in 12 patients) was performed with the renal artery compression in 66.7 % (8 patients) with 20 minutes of ischemia on average; in other cases (33.3 %) resection was performed under zero ischemia. In one case, surgery on a single kidney was accompanied with temporary local finger clamping of the parenchyma to prevent the acute renal failure in the early postoperative period. The initial hemoglobin level after surgery decreased by 17.40 g/l on average in group 1 and by 18.8 g/l in group 2 ($p=0.926$), and creatinine levels increased by 7.65 mmol/l (0.68; 26.8) in group 1 and by 2.48 mmol/l in group 2 ($p=0.386$).

In 10 cases, intraoperative ultrasound examination was performed (2 of them in group 2) to determine the margins of resection to increase the radicality of

Table 1/Таблица 1

Main preoperative indices of patients
Основные предоперационные показатели пациентов

Preoperative indices/ Предоперационные показатели		Patients with isolated local re- currence (n=48)/ Больные с мест- ным рецидивом (n=48)	Patients with local recurrence and distant metastases (n=5)/ Больные с местным рецидивом и отдален- ными метастазами (n=5)	p-value
Gender/Пол	Male/Муж	29 (60.4 %)	4 (80 %)	0.390
	Female/Жен	19 (39.6 %)	1 (20 %)	
Age/Возраст		59.38	57.80	0.964
BMI/ИМТ		29.12	26.95	0.386
The primary treatment/ Первичное лечение	Kidney resection/Резекция почки	20 (41.7 %)	0	0.093
	Nephrectomy/Нефрэктомия	23 (47.9 %)	5 (100 %)	
	RFAs/РЧА	5 (10.4 %)	0	
The access in the primary operation/ Доступ при первичной операции	Laparoscopy/Лапароскопия	17 (35.4 %)	0	0.141
	Laparotomy/Лапаротомия	26 (54.2 %)	5 (100 %)	
T-stage of the primary tumor/ Т-стадия первичной опухоли	rT1a/1b	14/17	0/0	0.159/0.106
	rT2a/2b	7/0	1/1	0.747/0.002
	pT3a/3b	9/1	0/1	0.288/0.045
	pT4	0	2	<0.001
The grade of malignancy of the primary tumor/ Степень злокачественности первичной опухоли	1–2	27 (56.3 %)	1 (20 %)	0.099
	3–4	21 (43.7 %)	4 (80 %)	
The size of the primary tumor (mm)/ Размер первичной опухоли (мм)	Less than 40 mm/Менее 40 мм	17 (35.4 %)	0	0.106
	Over 40 mm/Более 40 мм	31 (64.6 %)	5 (100 %)	
Histotype of the primary tumor/ Гистотип первичной опухоли	Light cell/Светлоклеточный	44 (91.7 %)	5 (100 %)	0.115
	Papillary/Папиллярный	1 (2.1 %)	0	
	Other/Другое	3 (6.2 %)	0	
The time before the local relapse/ Время до появления рецидива	Continued growth (up to 12 months)/ Продолженный рост (до 12 мес)	11 (22.9 %)	4 (80 %)	0.007
	True local relapse (over 12 months)/ Истинный рецидив (более 12 мес)	37 (77.1 %)	1 (20 %)	
Average time to local recurrence (months)/ Среднее время до появления рецидива (мес)		23.50 (7.50; 59.50)	13.8	0.068
The number of recurrent nodes/ Количество рецидивных очагов	1	30 (62.5 %)	0	0.007
	Over 1/Более 1	18 (37.5 %)	5 (100 %)	
The size of the recurrent tumor node/ Размер рецидивного очага	Less than 40 mm/Менее 40 мм	29 (60.4 %)	3 (60 %)	0.986
	Over 40 mm/Более 40 мм	19 (39.6 %)	2 (40 %)	

Notes: BMI – body mass index; RFA – radiofrequency thermoablation; created by the authors.

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; РЧА – радиочастотная абляция; таблица составлена авторами.

Table 2/Таблица 2

Access options in primary and repeated operations
Соотношение доступов первичной и повторной операций

The primary treatment (access)/ Доступ при первичной операции	Laparotomy access of repeated surgery/ Лапаротомный доступ при повторной операции (n=40)	Laparoscopic access of repeated surgery/ Лапароскопический доступ при повторной операции (n=13)	p-value
Laparotomy/Лапаротомия (n=31)	28 (52.8 %)	3 (5.7 %)	0.011
Laparoscopic/Лапароскопический (n=17)	9 (16.9 %)	8 (15.1 %)	
Thermal ablation/Термоабляция (n=5)	3 (5.7 %)	2 (3.8 %)	

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Extent of surgery
Объем хирургического вмешательства

Extent of surgery/Объем хирургического вмешательства	Number of cases/ Число случаев
Patients with isolated local recurrence/Пациенты с изолированным местным рецидивом (n=48)	
Kidney resection/Резекция почки	13
Removal of a local recurrence from the kidney bed with resection/removal of ≤3 adjacent organs/tissues/ Удаление местного рецидива из ложа почки с резекцией/удалением ≤3 соседних органов/тканей	18
Removal of local recurrence from the kidney bed with IORT, retroperitoneal lymphadenectomy, resection of the mesentery of the colon/ Удаление местного рецидива из ложа почки с ИОЛТ, забрюшинной лимфаденэктомией, резекцией участка брыжейки толстой кишки	1
Removal of a local recurrence from the kidney bed with resection/removal of >3 adjacent organs/tissues/ Удаление местного рецидива из ложа почки с резекцией/удалением >3 соседних органов/тканей	4
Nephrectomy/Нефрэктомия	1
Nephrectomy with resection/removal of adjacent organs/tissues/ Нефрэктомия с адrenaлэктомией, удалением почечной ножки	8
Retroperitoneal lymphadenectomy/Забрюшинная лимфаденэктомия	3
Patients with isolated local recurrence with underlying distant solitary foci/ Пациенты с изолированным местным рецидивом на фоне отдаленных солитарных очагов (n=5)	
Removal of local recurrence from the kidney bed, with resection/removal of adjacent organs/tissues + + removal of the lung metastasis, sub-segmental bronchus, and removal of intrathoracic lymph nodes/ Удаление местного рецидива из ложа почки с резекцией/удалением соседних органов/тканей + + резекция легкого	2
Removal of local recurrence from the kidney bed with resection/removal of adjacent organs/tissues + liver resection/ Удаление местного рецидива из ложа почки с резекцией/удалением соседних органов/тканей + резекция печени	3

Notes: IORT – intraoperative radiation therapy; created by the authors.

Примечания: ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; таблица составлена авторами.

surgical intervention: in 5 cases, endophytic growth of the tumor node or its small size prompted the kidney ultrasound during organ resection, of which 3 during surgery on a single kidney. In 1 case, intraoperative ultrasound was required to determine the margins of psoas muscle resection, in 1 case because of the detection of a fixed tumor thrombus in the segmental renal vein and in 1 case because of intraoperative detection of suspicious nodes in the omentum tissue. In 2 cases, intraoperative liver ultrasound was performed, one combined with a cito cytological examination of a solitary suspicious liver lesion confirming metastatic damage, requiring organ resection to maximize cytoreduction.

In all cases, in both groups of isolated local recurrence and of distant metastasis, a pronounced adhesion in the previous operation was the main technical problem, causing intraoperative complications in most cases, which increased the operation time. The operations complicated by: opening of the pleural cavity during excision of a tumor node or mobilization of the kidney in 9 cases (7 in the group of isolated local recurrence, 2 in the group of distant metastasis), of which 7 cases required resection of the diaphragm (4 in group 1 and 3 in group 2). The minimum size of the diaphragm defect was 1 cm, the maximum one was 5.5 cm. In all cases, the defect was sutured with

a continuous atraumatic Vicryl-1.0 thread suture with the installation of an insurance drainage into the pleural cavity. In 4 patients out of 8 (50 %), splenectomy was performed because of serous membrane removal for 1.5–2.2 cm during the mobilization of the splenic angle of the colon showing the spleen involvement (3 patients in the group of isolated local recurrence and 1 patient in the group of distant metastasis). In 3 cases, the intimate attachment of the tumor node to the intestinal wall (2 of small intestine and 1 of colon), serous membrane removal occurred, requiring suturing of the defect with a continuous suture with Vicryl-4.0 thread (2 cases in the group of isolated local recurrence and 1 case in the group of distant metastasis). In group 1, an aortic defect of no over 1 mm was found during mobilization of the single left kidney and was sutured with an atraumatic Z-shaped Prolene-5.0 suture. In group 1, excision of the deeply invaded tumor node resulted in opening of the pelvicalyceal system in two patients, which in one case required the installation of an ureteral stent into the upper urinary tract followed by suturing of the defect with a continuous Vicryl-4.0 suture, and nephrectomy in the other case.

In the early postoperative period, 10 people had postoperative complications, of which 7 cases developed in the group of isolated local recurrence (14.6 %) and 3 cases in the group of distant metastasis (Table

Table 4/Таблица 4

Intraoperative parameters and perioperative complications
Интраоперационные параметры и периоперационные осложнения

Parameters/Параметры	Patients with isolated local recurrence (n=48)/ Больные с местным рецидивом (n=48)	Patients with local recurrence and distant metastases (n=5)/ Больные с местным рецидивом и отдаленными метастазами (n=5)	p-value
Duration of the operation (min)/Длительность операции (мин)	167.5 (121.25; 213.75)	300 (222.50; 402.5)	0.008
Blood loss (ml)/Кровопотеря	300 (100; 700)	700 (350; 2000)	0.098
Duration of ischemia in case of kidney resection (min)/ Продолжительность ишемии в случае резекции почки (мин)	20	-	
Transfusion of blood components/Переливание компонентов крови	13 (27.1 %)	2 (40.0 %)	0.034
Freshly frozen plasma/Свежезамороженная плазма	600 (320;930)	1020.00 (652.50; 1052.50)	0.178
Average transfusion volume (ml)/ Средний объем трансфузии (мл)	Packed red blood cells/ Эритроцитарная масса	240	0.437
Duration of IVC clamping (min)/ Продолжительность пережатия НПВ (мин)	20 (17.5; 80)	5	0.137
Performing intraoperative ultrasound/ Проведение интраоперационного УЗИ	8 (16.7 %)	2 (40.0 %)	0.004
Opening of the pleural cavity/Вскрытие плевральной полости	7 (14.6 %)	2 (40.0 %)	0.021
Deserization of the spleen/Десероизация селезенки	3 (6.25 %)	1 (20.0 %)	0.020
Colon deserization/Десероизация кишки	2 (4.2 %)	1 (20 %)	0.032
Aortic defect/Дефект аорты	1 (2.1 %)	-	0.032
Opening of the pelvicalyceal system components/ Вскрытие компонентов ЧЛС	2 (4.2 %)	-	
Average preoperative hemoglobin level (g/l)/ Средний предоперационный уровень гемоглобина (г/л)	139.39	131.80	0.140
Average postoperative hemoglobin level (at discharge) (g/l)/ Средний послеоперационный уровень гемоглобина (на момент выписки) (г/л)	122.03	113.00	0.187
Average preoperative creatinine level (mmol/l)/ Средний предоперационный уровень креатинина (мкмоль/л)	103.70	101.00	1.000
Average postoperative creatinine level (at discharge) (mmol/l)/ Средний послеоперационный уровень креатинина (на момент выписки) (мкмоль/л)	118.750 (98.80; 131.68)	103.48	0.148
Average intensive care unit stay (h)/ Средняя продолжительность нахождения в реанимации (ч)	11.25	24.00 (18.50; 79.50)	0.010
Average length of stay in hospital (days)/ Средняя продолжительность нахождения в стационаре (дни)	8.92	15.20	0.014

Notes: IVC – inferior vena cava, PCS – pelvicalyceal system; created by the authors.

Примечания: НПВ – нижняя полая вена, ЧЛС – чашечно-лоханочная система; таблица составлена авторами.

Table 5/Таблица 5

Postoperative complications according to Clavien-Dindo classification
Послеоперационные осложнения по Clavien–Dindo

The stage of postoperative complications according to classification/ Степень послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo	Patients with isolated local recurrence (n=48)/ Больные с местным рецидивом (n=48)	Patients with local recurrence and distant metastases (n=5)/ Больные с местным рецидивом и отдаленными метастазами (n=5)
Stage 1/1 степень	–	1
Stage 2/2 степень	1	2
Stage 3a/3a степень	3	–
Stage 4a/4a степень	2	–
Stage 5/5 степень	1	–

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 6/Таблица 6

Long-term oncological results
Отдаленные онкологические результаты

Parameter/Показатель	Patients with isolated local recurrence (n=48)/ Больные с местным рецидивом (n=48)	Patients with local recurrence and distant metastases (n=5)/ Больные с местным рецидивом и отдаленными метастазами (n=5)	p-value
Median follow-up (months)/Медиана наблюдения (мес)	68.17 ± 9.17 (95 % CI 17.00; 112.50)	79.60 ± 12.17 (95 % CI 47.50; 123.50)	0.493
Repeated local recurrence/Повторный местный рецидив	7 (14.6 %)	0	0.359
Disease progression/Прогрессирование процесса	9 (18.8 %)	3 (60 %)	0.036
Death of patients/because of the underlying disease/ Смерть пациентов/из них по причине основного заболевания	15 (31.3 %)/9 (18.8 %)	4 (80 %)/4 (80 %)	0.031
Local treatment of local recurrence, surgery/ Локальное лечение местного рецидива, хирургия	2 (4.2 %)	0	0.754
Local treatment of local recurrence, RFA/ Локальное лечение местного рецидива, РЧА	1 (2.1 %)	0	0.754
Local treatment of local recurrence, radiation therapy/ Локальное лечение местного рецидива, лучевая терапия	1 (2.1 %)	0	0.754
Local treatment of tumor metastasis, embolization of vessel feeding the node/Локальное лечение опухолевого метастаза, эмболизация сосуда, питающего узел	1 (2.1 %)	0	0.754
Systemic therapy/Системная терапия	5 (10.4 %)	3 (60 %)	0.003
Median recurrence-free survival (months)/ Безрецидивная выживаемость (мес)	139.86 ± 11.02 (95 % CI 119.00; 154.50)	100.67 ± 10.22 (95 % CI 91.00; 121.00)	0.375
Median local recurrence-free survival (months)/ Локальная безрецидивная выживаемость (мес)	174.80 ± 12.22 (95 % CI 139.00; 194.50)	126.00 ± 11.40 (95 % CI 109.20; 142.40)	0.352
5-year local recurrence-free survival/ 5-летняя локальная безрецидивная выживаемость	90.5 %	100 %	0.422
10-year local recurrence-free survival/ 10-летняя локальная безрецидивная выживаемость	90.5 %	100 %	0.422
Median progression-free survival (months)/ Выживаемость без прогрессирования (мес)	193.00 ± 11.22 (95 % CI 172.02; 209.50)	121.13 ± 11.14 (95 % CI 111.00; 146.43)	0.266
5-year progression-free survival/ 5-летняя выживаемость без прогрессирования	83.3 %	60 %	0.370
10-year progression-free survival/ 10-летняя выживаемость без прогрессирования	81 %	60 %	0.460
Cancer-specific survival rate (months)/ Канцер-специфическая выживаемость	151.66 ± 10.39 (95 % CI 132.20; 173.42)	55.00 ± 11.28 (95 % CI 38.24; 79.40)	0.052
5-year cancer-specific survival/ 5-летняя канцер-специфическая выживаемость	85.7 %	40 %	0.096
10-year cancer-specific survival/ 10-летняя канцер-специфическая выживаемость	81 %	40 %	0.109
Median overall survival rate (months)/ Общая выживаемость (мес)	149.70 ± 11.20 (95 % CI 123.12; 161.43)	56.50 ± 11.20 (95 % CI 33.20; 78.42)	0.169
5-year overall survival/5-летняя общая выживаемость	87.5 %	40 %	0.042
10-year overall survival/10-летняя общая выживаемость	75 %	40 %	0.252

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

No. 5). We found the following Clavien Dindo complications: grade 1 in one patient (marked suppuration of the postoperative wound on the 4th day after the operation; treated with local antibacterial and anti-inflammatory therapy), grade 2 in 3 patients (one patient developed occlusive thrombosis of muscular veins of the middle and upper third of the left tibia not expanding to the tibial vein on day 6 after surgery, diagnosed by ultrasound and effectively treated with anticoagulants; one patient developed occlusive thrombosis in both legs, diagnosed by ultrasound on day 4 and effectively treated with anticoagulants; one patient developed necrosis of the tail of the pancreas on day 3, requiring lavage of the abdominal cavity through a safety drain with dioxidine solution and change of antibiotic therapy), grade 3A in 3 patients (one patient developed reactive pleurisy from the side of rib 12 resection two days after surgery, the curative pleural puncture was performed with evacuation of 500 ml of serous-hemorrhagic discharge; two patients developed floating thrombi in the common femoral vein on day 12, treated with implantation of OPTEASE (Cordis) vena cava filter through the jugular access); grade 4A in 2 patients (one patient developed acute respiratory failure on day 2, the severe physical status prompted transferring to ICU for conservative treatment and observation; one patient developed acute renal failure requiring hemodialysis on day 3 after the resection of a solitary kidney), and grade 5 in one patient (resulting in the progressing of cardiovascular failure and death in the first day after surgery). None of the patients who underwent pancreatic resection had complications associated with organ resection in the postoperative period. The average intensive care unit stay in the early postoperative period was 11.25 hours in group 1, 24.00 (18.50; 79.50) hours in group 2 ($p=0.010$), the average hospital stay after surgery was 8.92 days in group 1 and 15.20 days in group 2 ($p=0.014$).

The surgical material was examined morphologically and compared with the pathomorphological conclusion from the material after the initial operation, based on which the following results were obtained. In most cases, the recurrent tumor had a structure similar to the primary one. Only in 9 (18.75 %) cases in group 1, the tumor structure changed with the development of: granular cell component ($n=1$), papillary component ($n=2$), eosinophilic cell component ($n=2$), tumor histotype change from light cell RCC to renal cell papillary cancer with focal light cell changes ($n=1$), indicating the independent growth of a “new” tumor in place of the previous one but not a true relapse. In 3 cases in group 1, recurrence was represented by a benign tumor (xanthogranuloma, tubulo-interstitial nephritis with “thyroidization” of the kidney, and epithelioid cell angiomyolipoma, one case each). Tumor progression was assessed for primary and recurrent tumors by comparing the Furman grade. The analysis showed no significant change in this index in the groups. In total, 14 people (13 in group 1, one

in group 2) showed a change in the malignancy grade without a clear trend, with a decrease in 15.1 % and an increase in 11.3 % ($p=0.047$) of the cases. In the group of isolated local recurrence, one case had a multifocal tumor growth and was represented by 3 nodes, 2 of which originated in the bed of previously removed nodes, while all tumors were of the same histological structure.

In the long-term postoperative period, patients were offered follow-up, the results of which were provided to the attending physician in person or by telephone contact. The median follow-up was 68.17 ± 9.17 (95 % CI 17.00; 112.50) months in group 1 and 79.60 ± 12.17 (95 % CI 47.50; 123.50) months in group 2 ($p=0.493$). The following results were obtained. The median recurrence-free survival in group 1 was 139.86 ± 11.02 (95 % CI 119.00; 154.50) months and 100.67 ± 10.22 (95 % CI 91.00; 121.00) months in group 2 ($p=0.375$), while the local recurrence-free survival was 174.80 ± 12.22 (95 % CI 139.00; 194.50) and 126.00 ± 11.40 (95 % CI 109.20; 142.40) months in groups 1 and 2, respectively ($p=0.352$). Patients with a registered repeated local recurrence ($n=7$) in the group of isolated local recurrence underwent repeated surgical excision in 2 cases, stereotactic radiation therapy in 1 case, RFTA of the tumor node in 1 case, and monitoring recommended because of the benign character of the previously removed tumor and its insignificant size (up to 2cm) in 1 case. The remaining patients ($n=2$) underwent systemic therapy because of distant metastases with underlying local focus. The effect of repeated treatment was achieved in all patients. The median progression-free survival of the oncological process was 193.00 ± 11.22 (95 % CI 172.02; 209.50) months in group 1 and 121.13 ± 11.14 (95 % CI 111.00; 146.43) months in group 2 ($p=0.266$). Among patients with established progression of the tumor ($n=12$: 9 in the group of isolated local recurrence, 3 in the group of distant metastasis), 8 patients (66.7 %) received systemic therapy with an effect and one patient (8.3 %) underwent embolization of the left and right intercostal afferent arteries in the lumbar vertebra L2, feeding the tumor conglomerate. The remaining patients ($n=3$) died before the start of systemic therapy. The median overall survival was 149.70 ± 11.20 (95 % CI 123.12; 161.43) months in the group of isolated local recurrence and 56.50 ± 11.20 (95 % CI 33.20; 78.42) months in the group of distant metastasis ($p=0.169$). The 5-year cancer-specific survival was 85.7 % in the group of isolated local recurrence and 40 % in the group of distant metastasis ($p=0.096$). The 10-year cancer-specific survival rate was 81 % and 4 % in groups 1 and 2, respectively ($p=0.109$) (Table No. 6)

Discussion

The literature describes various local treatments for local RCC recurrence, and the choice depends on the previous treatment, the size and location of the recur-

rent lesion, the physical status of the patient, and the technical capabilities and experience of the operating surgeon. There is no single standardized algorithm for treating patients with local RCC recurrence, and surgical excision of the latter is a very difficult technical task. The authors also emphasize that such an operation often requires resection of neighboring organs (spleen, colon or pancreas), which further complicates surgical intervention [17–19].

Some authors consider surgical intervention the most effective to treat local recurrence; however, size and proximity to neighboring organs can impact significantly the risk of perioperative complications [16]. Salvage surgery is an effective treatment option for local RCC recurrence after nephron-sparing surgery (NSS), especially when the size or location of the tumor does not allow thermal ablation. Repeated surgery is associated with more serious perioperative complications (from 17 to 58 %), in part because of severe postoperative fibrosis [16]. Unfortunately, currently only a few studies explore this topic, which makes it difficult to assess the effectiveness of the surgical method of treating local RCC recurrence after NSS. Despite the high risks, repeated NSS can provide good functional results and control the cancer. Johnson et al. examined 46 patients after repeated kidney resection, all survived with an average follow-up period of 56 months. In 19.6 % of cases, repeated surgery was required for additional local relapses or de novo tumors with an average follow-up period of 50 months [20]. In our series of cases, repeated relapse with an average follow-up of 68.17 months occurred in 7 (14.6 %) patients in the isolated local relapse group, while two of them had synchronous distant metastases at diagnosis of local relapse. After kidney resection, only one patient with a single kidney in the early postoperative period required hemodialysis because of acute renal failure.

In most studies, open access was preferred, but both laparoscopic [20] and robotic access options are described in the literature [21]. Scientists concluded that laparoscopic access may be applicable in some cases with a small recurrent lesion that does not affect neighboring organs. Our results confirm the possibility of repeated laparoscopic surgery after previous treatment, urging a conversion in no one case. Despite the higher risk of perioperative complications up to organ removal in kidney resection with local intrarenal recurrence, it is the only treatment for patients with a single kidney, since nephrectomy can lead to terminal renal failure.

Further studies confirmed the results on the technical feasibility and preserved effect of laparoscopic access in surgery for local RCC recurrence [22]. Scientists agree that the access option depends not only on the technical capabilities but also on the experience of the surgeon [22–25]. The literature reported several cases of using robotic technology for these [26]. In 2015, a group of scientists reported the treatment of

3 patients with isolated retroperitoneal RCC recurrence. In all cases, robotic transperitoneal access was used in combination with intraoperative laparoscopic ultrasonography to locate the tumor. In this series of cases, no conversions were performed on any patient, while all tumor foci were successfully removed within healthy tissues (R0). The successful postoperative period allowed the discharge on the first day. During 2 years of follow-up, none of them had repeated relapses [26]. The authors emphasize the great advantages of this access: reducing the time of ischemia and surgery, reducing blood loss, improving visualization, facilitating access to the tumor node, greater comfort for the surgeon, safety because of greater mobility of working tools, and shortening hospitalization. We agree that minimizing access may be justified for a group of patients, while ensuring less morbidity from the treatment and early rehabilitation of patients.

The treatment of local recurrence after nephrectomy is the most difficult task because of the high risk of metastasizing [27]. The literature describes quite different oncological results of such treatment. Boorjian et al. [28] reported a 2-year progression-free survival of 29.3 %, whereas Russell et al. [29] found 3-year progression-free survival of 40.5 %, while some patients underwent adjuvant or neo-adjuvant systemic drug therapy. Of note, Boorjian et al. [28] showed the similar results of treatment after surgical removal of recurrence in retroperitoneal lymph nodes to those of lymphadenectomy in view of metastases during primary NE.

The 2019 pathomorphological study showed a negative surgical margin (R0) after surgery in 5 (41.6 %) out of 12 patients. Progression of the disease after surgery was observed in 7 patients (58.3 %) with metastatic lesions in lungs, bones, and liver. All of them were treated with life-saving targeted therapy [28]. Our study included multiple patients with an average follow-up of over 5.6 years but only 22.6 % had progression (9 people in group 1, 3 people in group 2). Thomas et al. [30] reported the following results of surgical treatment of patients for local RCC recurrence after NE: 42 (41.2 %) patients showed no signs of the disease after surgery, which eliminated the need for further therapy. The 5-year cancer-specific survival rate in the subgroup of isolated local RCC recurrence was 52 %, comparable to the 51 % from the Itano et al. study [9] and the 69.2 % 4-year cancer-specific survival rate of patients after surgery for RCC recurrence after nephrectomy in an Argentine study [27]. The fairly convincing data were also provided in 2020, with the 60 % 5-year OS in the group of isolated local recurrence and the 80 % in the group of local recurrence with underlying distant metastases. The mean OS showed no critical difference between the groups: 98.4 months in the isolated local recurrence and 116.0 months in the local recurrence with underlying distant metastases ($p=0.881$). The groups did not differ in cancer-specific survival: 98.4 months in the group of isolated local recurrence and

116.0 months in the group of local recurrence with underlying distant metastases ($p=0.265$) [31]. Our series of patients showed quite impressive results, adjusted for a significant numerical advantage in the group of isolated local relapse. The 5-year cancer-specific survival reached 85.7 % in isolated local recurrence and 40.0 % in that with underlying distant metastases ($p=0.072$), while the 10-year CSS was 81.0 % and 40.0 % in these groups ($p=0.086$).

One study evaluated the surgical removal of a recurrent venous tumor thrombus after nephrectomy. Parker et al. [32]. found complete removal of a venous tumor thrombus in primary NE in 9 out of 13 patients. Surgical excision of a recurrent venous tumor thrombus was successful in 11 cases. After 12 months of follow-up, all patients died from relapse and/or metastatic disease.

The literature also evaluated the effect of IORT in major relapses, when a complete surgical excision of the tumor is technically impossible or may be unsafe. The advantages of such a combination still need to be confirmed. One study in only 14 patients found no significant difference in survival rates between the groups of patients with and without IORT, despite the larger average recurrent node in the IOLT group (7.5 cm vs. 4.5 cm). We performed IORT because of the large tumor lesion (4 nodes) in the mesentery of the small and large intestine only in one case [33].

Systemic therapy seems to be relatively effective in locally relapsing RCC, [34] and the relative radioresistance of RCC has limited the possibilities of radiation therapy in the treatment of these patients. In the metastatic process, even in the era of combination therapy, metastasectomy can significantly increase chances of recovery and survival rates, especially in the oli-

gometastatic process, providing longer recurrence-free intervals and a good physical status of the patients [35]. Complete metastasectomy is associated with better survival and symptom control compared with no or incomplete metastasectomy [36]. Our study did not evaluate and compare oncological results in performing and not performing metastasectomy in patients with metastatic RCC with underlying local recurrence. However, there were no significant differences in survival rates when compared with the isolated local recurrence, which shows the effect of metastasectomy, especially in the oligometastatic process. There is no standard management strategy for patients with metastatic RCC with underlying local recurrence, even in potentially resectable metastases.

Limitations

This study has several limitations. It was based on a retrospective analysis of a selected group of patients who were treated in one specialized institution. The cohort we selected was heterogeneous and included patients with recurrent lymph nodes, soft tissues, and psoas muscles.

Conclusion

The treatment for local RCC recurrence is selected considering a wide range of factors: the primary RCC treatment, the clinical and pathomorphological characteristics of the tumor, the nature and size of local recurrence, and the physical status of the patient. Surgical intervention is the most effective treatment for local recurrence, providing good oncological outcomes; however, size and proximity to neighboring organs can significantly impact the risk of perioperative complications.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018; 103: 356–87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Capitanio U., Bensalah K., Bex A., Boorjian S.A., Bray F., Coleman J., Gore J.L., Sun M., Wood C., Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019; 75(1): 74–84. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. 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.
4. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M.C., Omar M.I., Lam T.B., Hilvano-Cabungcal A.M., Royle P., Stewart F., MacLennan G., MacLennan S.J., Dahm P., Canfield S.E., McClinton S., Griffiths T.R., Ljungberg B., N'Dow J.; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012; 62(6): 1097–117. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.028.
5. Acar Ö., Şanlı Ö. Surgical Management of Local Recurrences of Renal Cell Carcinoma. *Surg Res Pract*. 2016. doi: 10.1155/2016/2394942.
6. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C., Lohse C.M., Frank I., Kwon E.D., Weaver A.L., Parker A.S., Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003; 97(7): 1663–71. doi: 10.1002/cncr.11234.
7. Petros F.G., Metcalfe M.J., Yu K.J., Keskin S.K., Fellman B.M., Chang C.M., Gu C., Tamboli P., Mattin S.F., Karam J.A., Wood C.G. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience. *World J Urol*. 2018; 36(7): 1093–101. doi: 10.1007/s00345-018-2241-7.
8. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Belldgrun A.S. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*. 2003; 30(4): 843–52. doi: 10.1016/s0094-0143(03)00056-9.
9. Itano N.B., Blute M.L., Spotts B., Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*. 2000; 164(2): 322–5.
10. Margulis V., McDonald M., Tamboli P., Swanson D.A., Wood C.G. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009; 181(5): 2044–51. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.043.
11. Psutka S.P., Heidenreich M., Boorjian S.A., Bailey G.C., Cheville J.C., Stewart-Merrill S.B., Lohse C.M., Atwell T.D., Costello B.A., Leibovich B.C., Thompson R.H. Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes. *BJU Int*. 2017; 119(1): 116–27. doi: 10.1111/bju.13620.
12. Adamy A., Chong K.T., Chade D., Costaras J., Russo G., Kaag M.G., Bernstein M., Motzer R.J., Russo P. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011; 185(2): 433–8. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.100.
13. Brookman-May S., May M., Shariat S.F., Xylinas E., Stief C., Zigeuner R., Chromceki T., Burger M., Wieland W.F., Cindolo L., Schips L., De Cobelli O., Rocco B., De Nunzio C., Feciche B., Truss M., Gilfrich C., Pahernik S., Hohenfellner M., Zastrow S., Wirth M.P., Novara G., Carini M., Minervini A., Simeone C., Antonelli A., Mirone V., Longo N., Simonato A., Carmignani G., Ficarra V.; Members of the CORONA project and the SATURN project. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CO-

RONA/SATURN Project). *Eur Urol*. 2013; 64(3): 472–77. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.030.

14. Nakano E., Fujioka H., Matsuda M., Osafune M., Takaha M., Sonoda T. Late recurrence of renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol*. 1984; 10(5): 347–49. doi: 10.1159/000463826.

15. Wood E.L., Adibi M., Qiao W., Brandt J., Zhang M., Tamboli P., Matin S.F., Wood C.G., Karam J.A. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol*. 2018; 199(2): 393–400. doi: 10.1016/j.juro.2017.09.072.

16. Kriegsmair M.C., Bertolo R., Karakiewicz P.I., Leibovich B.C., Ljungberg B., Mir M.C., Ouzaid I., Salagierski M., Staehler M., van Poppel H., Wood C.C., Capitanio U., Young Academic Urologists Kidney Cancer working group of the European Association of Urology. Systematic Review of the Management of Local Kidney Cancer Relapse. *Eur Urol Oncol*. 2018; 1(6): 512–23. doi: 10.1016/j.euo.2018.06.007.

17. Sandhu S.S., Symes A., A'Hern R., Sohaib S.A., Eisen T., Gore M., Christmas T.J. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2005; 95(4): 522–5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05331.x.

18. Göğüş C., Baltacı S., Bedük Y., Sahinli S., Küpeli S., Göğüş O. Isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy: experience with 10 cases. *Urology*. 2003; 61(5): 926–29. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02582-7.

19. Schrodter S., Hakenberg O.W., Manseck A., Leike S., Wirth M.P. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2002; 167(4): 1630–3.

20. Johnson A., Sudarshan S., Liu J., Linehan W.M., Pinto P.A., Bratslavsky G. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*. 2008; 180(1): 89–93; discussion 93. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.030.

21. Autorino R., Khalifeh A., Laydner H., Samarasekera D., Rizkala E., Eyraud R., Haber G.P., Stein R.J., Kaouk J.H. Repeat robot-assisted partial nephrectomy (RAPN): feasibility and early outcomes. *BJU Int*. 2013; 111(5): 767–72. doi: 10.1111/j.1464-410X.2013.11800.x.

22. Sanli O., Erdem S., Tefik T., Aytac O., Yucel O.B., Oktar T., Ozcan F. Laparoscopic excision of local recurrence of renal cell carcinoma. *JSLs*. 2012; 16(4): 597–605. doi: 10.4293/108680812X13517013316393.

23. El Hajj A., Thanigasalam R., Molinié V., Massoud W., Fourati M., Girard F., Escudier B., Baumert H. Feasibility and oncological outcomes of laparoscopic treatment for local relapse of renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2013; 112(4): 307–13. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11724.x.

24. Yohannan J., Feng T., Berkowitz J., Connolly S.S., Pierorazio P., Allaf M.E. Laparoscopic resection of local recurrence after previous radical nephrectomy for clinically localized renal-cell carcinoma: perioperative outcomes and initial observations. *J Endourol*. 2010; 24(10): 1609–12. doi: 10.1089/end.2010.0051.

25. Bandi G., Wen C.C., Moon T.D., Nakada S.Y. Single center preliminary experience with hand-assisted laparoscopic resection of isolated renal cell carcinoma fossa recurrences. *Urology*. 2008; 71(3): 495–9; discussion 499–500. doi: 10.1016/j.urology.2007.08.067.

26. Gilbert D., Abaza R. Robotic excision of recurrent renal cell carcinomas with laparoscopic ultrasound assistance. *Urology*. 2015; 85(5): 1206–10. doi: 10.1016/j.urology.2015.01.036.

27. Romeo A., Garcia Marchiñena P., Jurado A.M., Gueglio G. Renal fossa recurrence after radical nephrectomy: Current management, and oncological outcomes. *Urol Oncol*. 2020; 38(2). doi: 10.1016/j.uroonc.2019.10.004.

28. Boorjian S.A., Crispin P.L., Lohse C.M., Leibovich B.C., Blute M.L. Surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma following nephrectomy. *J Urol*. 2008; 180(1): 99–103; discussion 103. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.025.

29. Russell C.M., Lue K., Fisher J., Kassouf W., Schwaab T., Sexton W.J., Tanguay S., Psutka S.P., Thompson R.H., Leibovich B.C., Hanzly M.I., Spiess P.E., Boorjian S.A. Oncological control associated with surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2016; 117(6B): 60–66. doi: 10.1111/bju.13212.

30. Thomas A.Z., Adibi M., Borregales L.D., Hoang L.N., Tamboli P., Jonasch E., Tannir N.M., Matin S.F., Wood C.G., Karam J.A. Surgical Management of Local Retroperitoneal Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy. *J Urol*. 2015; 194(2): 316–22. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.2943.

31. Di Franco G., Palmeri M., Sbrana A., Gianardi D., Furbetta N., Guadagni S., Bianchini M., Stefanini G., Adamo G., Pollina L.E., Galli L., Di Candio G., Morelli L. Renal cell carcinoma: The role of radical surgery on different patterns of local or distant recurrence. *Surg Oncol*. 2020; 35: 106–13. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.002.

32. Parker W.P., Boorjian S.A., Zaid H.B., Cheville J.C., Leibovich B.C., Thompson R.H. Surgical Management and Oncologic Outcomes of Recurrent Venous Tumor Thrombus after Prior Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(6): 625–30. doi: 10.1016/j.euf.2016.05.003.

33. Master V.A., Gottschalk A.R., Kane C., Carroll P.R. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol*. 2005; 174(2): 473–7; discussion 477. doi: 10.1097/01.ju.0000165574.62188.d0.

34. Liu Y., Zhang X., Ma H., Tian L., Mai L., Long W., Zhang Z., Han H., Zhou F., Dong P., He L. Locoregional recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: Feasibility and outcomes of different treatment modalities. *Cancer Med*. 2022; 11(23): 4430–39. doi: 10.1002/cam4.4790.

35. Dabestani S., Marconi L., Bex A. Metastasis therapies for renal cancer. *Curr Opin Urol*. 2016; 26(6): 566–72. doi: 10.1097/MOU.0000000000000330.

36. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B., Canfield S.E., Staehler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 549–61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9.

Поступила/Received 05.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 16.12.2024

Принята к публикации/Accepted 05.02.2025

ABOUT THE AUTHORS

Margarita Ya. Gaas, MD, Postgraduate, Department of Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AGH-3315-2022. Author ID (Scopus): 57204283122. ORCID: 0000-0001-6284-3845.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia); Director, Moscow P.A. Hertzen Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology of the faculty of medicine, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Andrey A. Kostin, MD, DSc, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, First Vice-Rector for research, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncurology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0792-6012.

Maya V. Epifanova, MD, DSc, Specialist in the field of research, design and advanced technologies regenerative medicine in urology and andrology, Professor, Department of Urology and Surgical Neurology in the course of oncurology at the Russian Medical Institute, Professor, Department of Urology with courses in oncology, radiology and andrology of the Faculty of Scientific and Medical Education, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57041195800. ORCID: 0000-0002-8398-7255.

Nikolay V. Vorobyev, MD, PhD, Head of Urology Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Urologist, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001- 5597-9533.

Roman O. Inozemtsev, MD, Urologist, Resident of Department Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): KYR-4883-2024. ORCID: 0000-0002-7231-6093.

Aleksey S. Kalpinsky, MD, PhD, Head of the Surgical Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): E-9698-2014. Author ID (Scopus): 57192806201. ORCID: 0000-0002-2209-3020.

Sofya A. Guskova, Student, Department Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0008-4993-8784.

Nikita A. Sorochinskiy, Student, Department Urology and Operative Nephrology with the course of oncurology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): KYR-3013-2024. ORCID: 0009-0006-6024-9686.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Margarita Ya. Gaas: conception and design, drafting of the manuscript, supervision, data collection.

Andrey D. Kaprin: conception and design, supervision.

Andrey A. Kostin: research design.

Maya V. Epifanova: overall project management.

Nikolay V. Vorobyev: supervision.

Roman O. Inozemtsev: data collection.

Aleksey S. Kalpinsky: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Sofya A. Guskova: statistical analysis.

Nikita A. Sorochinskiy: data collection.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. A.D. Kaprin is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia), protocol No. 1390 dated October 12, 2020.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаас Маргарита Яковлевна, уролог, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): AGH-3315-2022. Author ID (Scopus): 57204283122. ORCID: 0000-0001-6284-3845.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор – проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0792-6012.

Епифанова Майя Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий специалист по изучению, разработке и внедрению технологий регенеративной медицины в урологии и андрологии, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, профессор кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФНМО, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57041195800. ORCID: 0000-0002-8398-7255.

Воробьев Николай Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; уролог, доцент кафедры онкологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Иноземцев Роман Олегович, уролог, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): KYR-4883-2024. ORCID: 0000-0002-7231-6093.

Калпинский Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделом, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): E-9698-2014. Author ID (Scopus): 57192806201. ORCID: 0000-0002-2209-3020.

Гуськова Софья Александровна, студентка кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0008-4993-8784.

Сорочинский Никита Александрович, студент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): KYR-3013-2024. ORCID: 0009-0006-6024-9686.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гаас Маргарита Яковлевна: концепция и дизайн, написание статьи, руководство, сбор данных.

Каприн Андрей Дмитриевич: концепция и дизайн, руководство.

Костин Андрей Александрович: дизайн исследования.

Епифанова Майя Владимировна: общее руководство проектом.

Воробьев Николай Владимирович: руководство.

Иноземцев Роман Олегович: сбор данных.

Калпинский Алексей Сергеевич: критическая доработка статьи.

Гуськова Софья Александровна: статистический анализ.

Сорочинский Никита Александрович: сбор данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3), протокол № 1390 от 12.10.20.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Для цитирования: Васильев Д.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Авдеев С.В., Ли А.А., Путеев И.П., Пак А.В., Кушнер А.В. Влияние энкефалина даларгина на метаболизм в периоперационном периоде у больных опухолями орофарингеальной области. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 29–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-29-38

For citation: Vasiliev D.N., Kulbakin D.E., Choyazonov E.L., Avdeev S.V., Lee A.A., Puteev I.P., Pak A.V., Kushner A.V. The role of enkephalins in the perioperative period in patients with oropharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 29–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-29-38

ВЛИЯНИЕ ЭНКЕФАЛИНА ДАЛАРГИНА НА МЕТАБОЛИЗМ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Д.Н. Васильев, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, С.В. Авдеев, А.А. Ли,
И.П. Путеев, А.В. Пак, А.В. Кушнер

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Одной из важных проблем современной онкологической хирургии является послеоперационное нарушение метаболизма в виде развития белково-энергетической недостаточности. Это утверждение особенно касается операций на области головы и шеи, так как оперативные вмешательства в данной области относятся к наиболее травматичным в онкологической хирургии. Развитие белково-энергетической недостаточности значительно снижает репаративные возможности организма и ухудшает результаты оперативного лечения. **Цель исследования** – оценить влияние стресс-протектора даларгина как компонента анестезиологического обеспечения на выраженность катаболического синдрома в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области. **Материал и методы.** Исследование проводилось у 58 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу рака орофарингеальной области. В основную группу вошло 29 пациентов, которым перед операцией назначали углеводный напиток (400 мл вечером накануне операции и 200 мл за 2 ч до операции), в периоперационном периоде вводили даларгин. В контрольную группу включили 29 пациентов со стандартным периоперационным ведением. Условия проведения оперативных вмешательств в обеих группах были идентичными. Исследовали уровни реального энергетического обмена, RQ, азотистый баланс, гормональный спектр и количество послеоперационных осложнений. **Результаты.** Комбинация предварительной углеводной нагрузки и даларгина на всех этапах периоперационного периода характеризовалась значимо меньшим выбросом гормонов стресса как компонентов хирургической стрессовой реакции, также отмечены положительный эффект на показатели аэробного обмена и снижение количества послеоперационных осложнений. **Заключение.** Предложенная методика может являться одним из методов борьбы с развитием продолжительной катаболической фазы метаболизма вследствие эффективной коррекции хирургического стресс-ответа и нормализации углеводного обмена.

Ключевые слова: даларгин, анестезия, метаболизм, онкология, стресс-протекция, стресс-ответ, гиперкатаболизм, белково-энергетическая недостаточность.

THE ROLE OF ENKEPHALINS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL CANCER

D.N. Vasiliev, D.E. Kulbakin, E.L. Choyazonov, S.V. Avdeev, A.A. Lee, I.P. Puteev, A.V. Pak, A.V. Kushner

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Postoperative metabolic disorder, namely the development of protein-energy deficiency is one of the challenges in cancer surgery, especially in head and neck surgeries, which are considered the most traumatic. The development of protein-energy deficiency significantly reduces the reparative capabilities of the body and worsens the surgical treatment outcomes. **The purpose of the study** was to evaluate the effect of stress protection with enkephalin dalargin, as a component of anesthetic management, on the severity of catabolic syndrome in the postoperative period in patients with oropharyngeal cancer. **Material and Methods.** The study included 58 patients who underwent surgical treatment for oropharyngeal cancer. The study group consisted of 29 patients who were given a carbohydrate drink, 400 ml in the evening before surgery and 200 ml 2 hours before surgery. Dalargin was administered in the perioperative period. The control group included 29 patients with standard perioperative management. The conditions of performing surgery in both groups were similar. The levels of real energy metabolism, RQ, nitrogen balance, hormonal spectrum and the number of postoperative complications were studied. **Results.** The combination of pre-carbohydrate loading and dalargin in the perioperative period was characterized by a significantly lower release of stress hormones as components of the surgical stress response. A positive effect on aerobic metabolism and a decrease in the number of postoperative complications were also observed. **Conclusion.** The proposed technique can be one of the methods of combating the development of the hypercatabolic phase of metabolism, due to the effectiveness of limiting the surgical stress response and regulating carbohydrate metabolism.

Key words: dalargin, anesthesia, metabolism, oncology, stress protection, stress response, hypercatabolism, protein-energy deficiency.

Введение

Любое оперативное вмешательство индуцирует развитие в организме существенных изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного плана, составляющих хирургический стресс-ответ [1, 2], выраженность которого зависит, в первую очередь, от травматичности (обширные дефекты с функциональными и косметическими потерями) и длительности операции. С момента начала хирургического вмешательства начинается преобладать тонус симпатико-адреналовой системы, повышается активность коры и мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы и гипофиза. Часто встречающимся проявлением данной неблагоприятной реакции на операционную травму является послеоперационная белково-энергетическая недостаточность (БЭН) [3]. Повышенное содержание катехоламинов и кортизола вызывает выраженный катаболизм. Понижается уровень инсулина, снижается толерантность к глюкозе, увеличивается концентрация свободных жирных кислот в плазме [4]. Все это в совокупности приводит к развитию послеоперационных осложнений.

Одним из возможных направлений в решении данной проблемы является применение во время анестезиологического обеспечения компонентов со специальными стресс-протекторными свойствами,

в частности аналога опиоидных пептидов – даларгина, с предварительной углеводной нагрузкой. Учитывая фармакологические свойства даларгина (как опиоидного агониста и аминокислотного комплекса) [5, 6] и особенности энергетического эффекта предоперационной углеводной нагрузки, несомненный интерес представляет углубленное изучение периоперационного ведения онкологических пациентов с использованием данной методики.

Цель исследования – оценить влияние стресс-протекции даларгином как компонентом анестезиологического обеспечения на выраженность катаболического синдрома в послеоперационный период у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области.

Материал и методы

Представленная работа является одноцентровым проспективным исследованием. Формирование групп больных проводилось методом «случай–контроль», с соблюдением принципа независимого включения, обеспечивающего однородность исследуемых групп. Из исследования исключались пациенты с предоперационными признаками белково-энергетической недостаточности и сахарным диабетом.

В исследование вошло 58 пациентов с операбельным раком орофарингеальной области I–IV стадии, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ. Согласно классификации TNM 8-го пересмотра, по распространенности опухолевого процесса больные были разделены следующим образом: T1 – 10 (17,2 %), T2 – 23 (39,7 %), T3 – 20 (34,5 %), T4 – 5 (8,6 %); N0 – 19 (32,8 %), N1 – 25 (43,0 %), N2 – 11 (19,0 %), N3 – 3 (5,2 %) пациента.

До операции пациенты были сопоставимы по результатам основных лабораторных показателей и параметрам нутритивного статуса. Пациенты, включенные в исследование, имели нормальный индекс массы тела (ИМТ), который составил в среднем $24,5 \pm 2,9$ кг/м². Средний возраст больных составил 60 ± 9 лет, из них 28 мужчин и 30 женщин, ASA II–III.

В плановом порядке пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: комбинированная резекция ротоглотки; комбинированная резекция языка, дна полости рта, нижней челюсти; резекция нижней челюсти; резекция языка. Объем оперативного вмешательства в обеих группах был сопоставим.

Все пациенты были разделены на 2 клинические группы. В основной группе 29 пациентам проводилась предварительная углеводная нагрузка и эндотрахеальная многокомпонентная анестезия с периоперационным введением даларгина. В контрольной группе 29 больным проводилась исключительно эндотрахеальная многокомпонентная анестезия. Все пациенты были прооперированы одной бригадой хирургов, все анестезии проведены одним анестезиологом. При необходимости гемокоррекции пациенты из исследования исключались.

Интраоперационный мониторинг осуществлялся по Гарвардскому стандарту. Параметры гемодинамики оценивали по технологии esCCO (Nihon Kohden, Япония): систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее артериальное давление (АДср), частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), общее периферическое сопротивление (ОПСС). Оценка производилась в 5 контрольных точках: до операции, после индукции, травматичный этап (на этапе мобилизации макропрепарата), окончание операции, через 1 сут.

С помощью монитора Тритон-ЭлектроникС МПР6-03 производилась оценка аэробного энергетического обмена. Показатели реальной энергопотребности (REE) и дыхательный коэффициент (RQ) регистрировали ежеминутно в течение 20 мин. Оценка производилась на следующих этапах анестезиологического пособия: после индукции, кожный разрез, через 1 ч, травматичный этап, окончание операции.

Ферментативно-уреазным методом определялась концентрация мочевины в моче, азотистый баланс рассчитывался по формуле [7]:

$$NB = (P/6,25) - (UU \times 0,033 \times 1,25) - 4,$$

где NB – азотистый баланс; P – белок, полученный пациентом во время нутритивной поддержки в послеоперационный период (г/сут); 6,25 – коэффициент для вычисления содержания азота в белке (г/сут); UU – мочевина мочи (ммоль/сут); 0,033 – коэффициент пересчета мочевины в азот (г); 1,25 – коэффициент для вычисления общего количества азота мочи; 4 – неопределяемые физиологические потери белка организмом (через кожу, волосы и стул). Результат выражался в г/сут. Данный показатель объективно характеризует интенсивность катаболизма белков [8].

Уровень лактата артериальной крови измеряли посредством портативного экспресс-анализатора крови EPOC Reader. Концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и инсулина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментных наборов. Образцы венозной крови забирали: за день до операции, во время травматичного этапа операции, через 1 сут после операции, через 7 сут после операции.

Пациенты основной группы с целью проведения предварительной углеводной нагрузки за 12 ч до оперативного вмешательства выпивали 400 мл углеводного напитка (Провайд Экстра напиток, «Фрезениус Каби»). За 2–3 ч до оперативного вмешательства – еще 200 мл данного напитка. В операционной после выполнения общепринятой подготовки пациентов к операции и наркозу начинали внутривенную инфузию даларгина в дозировке 45–55 мкг/кг/мин. Для проведения премедикации на операционном столе вводили фентанил 2 мкг/кг внутривенно. Индукция осуществлялась введением пропофола 1,5–2 мг/кг, релаксация – рокурония бромид 0,6 мг/кг. После этого больных интубировали. Далее анестезия поддерживалась посредством введения Севофлурана в дозе 2,0–2,5 об % (МАК 1,0) через эндотрахеальную трубку. По ходу оперативного вмешательства внутривенно болюсно вводили фентанил 2–8 мкг/кг/ч в моменте наибольшего стрессорного ответа, что оценивалось по увеличению АД и ЧСС, инфузия даларгина продолжалась в дозировке 50 мкг/кг/ч. После восстановления мышечного тонуса по TOF-мониторингу пациентов экстубировали. По окончании оперативного вмешательства инфузия даларгина прекращалась, и вводился 1 мг данного препарата внутримышечно однократно. Периоперационное ведение пациентов контрольной группы осуществлялось по аналогичной методике, однако без включения углеводной нагрузки и даларгина как компонента анестезиологического обеспечения.

Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft Excel, «Statistica 10.0». Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Для описания были использованы следующие показатели: Me (медиана), QL (25-й процентиль), QU (75-й процентиль). Часть данных представлена в выражении $M \pm \alpha$ как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение. Значимость различий изучаемых данных проверяли при помощи непараметрических критериев: U-критерия Манна–Уитни, W-критерия Уилкоксона. Вычисление значимости качественных различий получали с помощью точного критерия Фишера. Значение $p < 0,05$ для всех тестов считали статистически значимым.

Результаты

За время наблюдения не отмечалось статистически значимых отличий между группами по антропометрическим данным как до проведения оперативного вмешательства, так и через 7 сут после (табл. 1). Значения показателей гемодинамики (табл. 2) в период измерения не выходили за пределы допустимой нормы. Однако имелись различия между группами уже на дооперационном этапе. Так, отмечено статистически значимое различие между группами по уровню АДсис ($p < 0,05$). В наиболее травматичный момент операции в основной группе не отмечалось существенного изменения СИ ($3,0 \pm 0,4$ до $2,9 \pm 0,5$ л/мин/м²), но присутствовало незначительное снижение ОПСС ($1712 \pm 160,9$ до $1658 \pm 136,1$ дин/с/см⁵), в то время как в контрольной группе снижение СИ ($3,2 \pm 0,5$ до $2,7 \pm 0,5$ л/мин/м²) сопровождалось значимым увеличением ОПСС (1750 ± 185 до $1997 \pm 192,3$ дин/с/см⁵). Травматичный этап операции характеризовался более низким АД ср в основной группе, в отличие от контрольной. К моменту окончания оперативного вмешательства все показатели гемодинамики снижались в обеих группах.

Значения АКТГ и кортизола (табл. 3) в предоперационном периоде были без статистически значимой разницы между группами, однако претерпевали изменения в течение периоперационного периода. В основной группе гормональный стресс-ответ на оперативное вмешательство оказался меньшим. При межгрупповом сравнении статистически значимой динамики в значениях инсулина не наблюдалось.

При оценке аэробного обмена (табл. 4) отмечается наличие статистически значимых различий в показателях REE и RQ между основной и контрольной группами. Так, до начала оперативного вмешательства RQ в основной группе составил в среднем $-0,82 \pm 0,04$, в контрольной $-0,8 \pm 0,04$. Значимые изменения в динамике данного коэффициента продолжались уже сразу после начала операции и усилились к травматичному этапу. Более благоприятная картина складывалась в основной группе (RQ $-0,76 \pm 0,05$) по сравнению с контрольной группой (RQ $-0,69 \pm 0,03$), в которой у больных происходил метаболизм кетонных тел.

Уровень лактата (табл. 5) был в пределах нормальных значений в обеих группах в течение всего интра- и послеоперационного периода. Однако значимое отличие в уровне лактата наблюдалось при выполнении травматичного этапа операции. В контрольной группе концентрация данного показателя была выше в среднем на 25 %, чем в основной. В обеих группах отмечалось значимое повышение концентрации глюкозы. Тем не менее уровень глюкозы повышался более существенно в контрольной группе в течение всего периода операции и достигал пика через 1 ч после окончания хирургического воздействия.

Оценка азотистого баланса (табл. 5) показала значимые различия между группами через 1 сут после оперативного вмешательства. Согласно этим данным, явления катаболизма преобладали в контрольной группе.

Таблица 1/Table 1

Динамика антропометрических данных Changes in anthropometric data

Показатель/Indicator	Группа/Group	До операции/ Before surgery	1 сут после операции/ 1 day after surgery	7 сут после операции/ 7 day after surgery
Площадь поверхности тела, м ² / Body surface area, m ²	Основная/Study	1,8 (1,7; 1,9)	—	—
	Контрольная/Control	1,8 (1,7; 1,9)	—	—
Рост, м/height, m	Основная/Study	1,7 (1,7; 1,7)	—	—
	Контрольная/Control	1,7 (1,7; 1,8)	—	—
Вес, кг/weight, kg	Основная/Study	72,8 (59,5; 77,2)	72,6 (59,2; 76,9)	72,4 (59,5; 76,7)
	Контрольная/Control	73,2 (63,9; 80,4)	72,9 (63,4; 79,8)	72,2 (63,0; 80,4)
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	Основная/Study	24,5 (21,4; 26,4)	24,4 (21,2; 26,3)*	24,6 (21,4; 26,4)
	Контрольная/Control	24,5 (22,9; 26,4)	24,3 (22,7; 26,4)*	24,1 (22,2; 26,2)*

Примечания: * — различия значимые по сравнению с дооперационным этапом ($p < 0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: * — significant differences compared to the preoperative period ($p < 0.05$); created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Гемодинамические показатели на этапах операции
Hemodynamic parameters during surgery

Показатель/Parameter	Группа/Group	До операции/ Before surgery	Начало опе- рации/ Beginning of surgery	Травматич- ный этап/ Traumatic stage	Окончание операции/ Ending of surgery	1 сут после операции/ 1 day after surgery
АД сис, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mm Hg	Основная/Study	123 ± 9,2 [#]	110 ± 8,4 ^{*.#}	114 ± 7,1 ^{*.#}	105 ± 7,9 ^{*.#}	120 ± 8,3
	Контрольная/ Control	136 ± 11,2	124 ± 9,2 [*]	124 ± 5,5 [*]	114 ± 6,5 [*]	129 ± 9,4
АД диас, мм рт.ст./ Diastolic blood pressure, mm Hg	Основная/Study	73 ± 7,3	69 ± 6,2	73 ± 7,1 [#]	67 ± 9,5 ^{*.#}	75 ± 7,3
	Контрольная/ Control	72 ± 9,0	71 ± 8,5	84 ± 7,5 [*]	82 ± 6,1 [*]	79 ± 6,0
АД ср, мм рт.ст./ Average blood pressure, mm Hg	Основная/Study	89 ± 7,0	86 ± 6,7	87 ± 6,5 ^{*.#}	80 ± 8,4 ^{*.#}	82 ± 5,5 [*]
	Контрольная/ Control	94 ± 8,1	92 ± 7,5	91 ± 6,2	90 ± 5,7	87 ± 6,8 [*]
ЧСС, уд. в мин/ Heart rate, beats a min	Основная/Study	75 ± 8,8 [#]	70 ± 8,1 [#]	74 ± 9,7	70 ± 9,2 [*]	74 ± 7,4
	Контрольная/ Control	81 ± 9,2	78 ± 8,0	75 ± 7,2 [*]	73 ± 9,1 [*]	76 ± 9,2
УО, мл/ Stroke volume, ml	Основная/Study	70 ± 4,5	69 ± 4,2 [#]	71 ± 5,1 [#]	68 ± 4,2 [*]	71 ± 4,1
	Контрольная/ Control	72 ± 4,9	67 ± 4,9	64 ± 4,5 [*]	66 ± 4,9 [*]	69 ± 4,5
СИ, л/мин/м ² / Cardiac index, l/min/m ²	Основная/Study	3,0 ± 0,4	2,9 ± 0,2 [#]	2,9 ± 0,5 [#]	2,6 ± 0,5 [*]	3,4 ± 0,5 [*]
	Контрольная/ Control	3,2 ± 0,5	2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,5 [*]	2,6 ± 0,5 [*]	3,1 ± 0,4
ОПСС, дин/с/см ⁵ / Total peripheral resistance, dyn/sec/cm ⁵	Основная/Study	1712 ± 160,9	1621 ± 121,94	1658 ± 136,1 [#]	1560 ± 149,4 ^{*.#}	1698 ± 155,7
	Контрольная/ Control	1750 ± 185	1678 ± 155,2	1997 ± 192,3 [*]	1863 ± 155,3 [*]	2010 ± 176

Примечания: * – различия значимые по сравнению с дооперационным этапом (p<0,05), # – различия значимые между группами (p<0,05, критерий Манна–Уитни); таблица составлена авторами.

Notes: * – significant differences compared to the preoperative period (p<0.05), # – significant differences between groups (p<0.05, Mann–Whitney test); created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Динамика гормонов
Changes in hormones

Показатель/Indicator	Группа/Group	До операции/ Before surgery	Травматичный этап/ Traumatic stage	1 сут после операции/ 1 day after surgery	7 сут после операции/ 7 day after surgery
АКТГ, пмоль/л/ ACTH, pmol/l	Основная/Study	9,0 ± 1,2	17,2 ± 2,9 ^{*.#}	10,2 ± 1,6 ^{*.#}	5,5 ± 1,5 [*]
	Контрольная/Control	8,4 ± 1,3	20,4 ± 4,1 [*]	14,6 ± 2,5 [*]	5,3 ± 1,3 [*]
Кортизол, нмоль/л/ Cortisol, nmol/l	Основная/Study	341,2 ± 61	430,1 ± 83 [*]	354,3 ± 64 ^{*.#}	326,0 ± 62 [*]
	Контрольная/Control	326,8 ± 68	602,8 ± 169 [*]	367,2 ± 78 [*]	348,1 ± 70
Инсулин, мкМЕ/мл/ Insulin, IU/ml	Основная/Study	6,5 ± 2,1	6,5 ± 2,1 [*]	7,4 ± 2,4 [*]	6,6 ± 2,2
	Контрольная/Control	6,3 ± 1,9	5,6 ± 1,8 [*]	7,8 ± 2,6 [*]	5,8 ± 1,8 [*]

Примечания: * – различия значимые по сравнению с дооперационным этапом (p<0,05), # – различия значимые между группами (p<0,05, критерий Манна–Уитни); таблица составлена авторами.

Notes: * – significant differences compared to the preoperative period (p<0.05), # – significant differences between groups (p<0.05, Mann–Whitney test); created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Динамика аэробного обмена
Dynamics of aerobic metabolism

Показатель/ Indicator	Группа/ Group	После индукции/ After induction	Начало операции/ Beginning of surgery	Через 1 ч/ 1 hour after surgery	Травматичный этап/ Traumatic stage	Окончание операции/ Ending of surgery
REE, ккал/сут/ REE, kcal/day	Основная/ Study	1121 (1064; 1159)	1089 (1011; 1166)	1110*. [#] (1065; 1198)	1124*. [#] (1065; 1198)	1105*. [#] (1048; 1190)
	Контрольная/ Control	1134 (1085; 1161)	1117 (1037; 1164)	1242 (1198; 1310)	1341 (1231; 1451)	1243 (1104; 1282)
RQ	Основная/ Study	0,81 (0,79; 0,84)	0,82 (0,80; 0,84)	0,77*. [#] (0,73; 0,8)	0,76*. [#] (0,74; 0,79)	0,76*. [#] (0,73; 0,79)
	Контрольная/ Control	0,80 (0,76; 0,83)	0,80 (0,78; 0,84)	0,70 (0,64; 0,75)	0,69 (0,67; 0,74)	0,70 (0,64; 0,77)

Примечания: * – различия значимые по сравнению с дооперационным этапом (p<0,05), # – различия значимые между группами (p<0,05, критерий Манна–Уитни); таблица составлена авторами.
Notes: * – significant differences compared to the preoperative period (p<0.05), # – significant differences between groups (p<0.05, Mann–Whitney test); created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Динамика метаболических показателей
Changes in metabolic parameters

Показатель/ Parameter	Группа/ Group	До операции/ Before surgery	Травматичный этап/ Traumatic stage	Через 1 ч после операции/ 1 hour after surgery	1 сут после операции/ 1 day after surgery	7 сут после операции/ 7 day after surgery
Лактат, ммоль/л/ Lactate, mmol/l	Основная/ Study	0,7 (0,5; 0,9)	0,6 [#] (0,4; 0,9)	–	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,4; 0,7)
	Контрольная/ Control	0,7 (0,5; 0,9)	0,8 (0,5; 1,2)	–	0,7 (0,5; 0,8)	0,5 (0,3; 0,6)
Альбумин, г/л/ Albumin, g/l	Основная/ Study	36,3 (33,6; 40,8)	–	34,8* (32,5; 36,6)	34,2* (31,6; 36,5)	35* (31,9; 37,8)
	Контрольная/ Control	36,8 (33,5; 39,5)	–	35,8* (31,1; 39,4)	34,2* (30,1; 37,2)	33,9* (29,9; 35,6)
Глюкоза, ммоль/л/ Glucose, mmol/l	Основная/ Study	5 (4,5; 5,5)	5,5*. [#] (5,1; 6,0)	5,9 [#] (5,6; 6,4)	5,1 [#] (4,7; 5,5)	5,2 [#] (4,7; 5,5)
	Контрольная/ Control	5 (4,6; 5,5)	6,3 (6,0; 6,6)	7,7 (6,9; 8,9)	5,3 (4,8; 5,8)	5,4 (4,9; 5,9)
Азотистый баланс, г/сут/ Nitrogen balance, g/day	Основная/ Study	–	–	–	–2,8 (–3,8; –0,4)	–
	Контрольная/ Control	–	–	–	–4,4 [#] (–4,9; –0,7)	–

Примечания: * – различия значимые по сравнению с дооперационным этапом (p<0,05), # – различия значимые между группами (p<0,05, критерий Манна–Уитни); таблица составлена авторами.
Notes: * – significant differences compared to the preoperative period (p<0.05), # – significant differences between groups (p<0.05, Mann–Whitney test); created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Длительность оперативных вмешательств и расход опиоидных анальгетиков
Duration of surgery and consumption of opioid analgesics

Показатель/Indicator	Основная группа/ Study group	Контрольная группа/ Control group	p
Длительность операции, мин/ Duration of surgery, min	265 (250; 341,2)	250 (240; 302,5)	0,132
Расход фентанила, мкг/кг/ч/ Consumption of fentanyl, mcg/kg/hr	1,4 (0,9; 1,7)	2 (1,4; 2,3)	0,003 [#]

Примечания: # – различия значимые между группами (p<0,05, критерий Манна–Уитни); таблица составлена авторами.
Notes: # – significant differences between groups (p<0.05, Mann–Whitney test); created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Frequency and structure of postoperative complications in the groups

Показатель/Indicator	Основная группа/Study group	Контрольная группа/ Control group	p
Clavien–Dindo I	13 (20,6 %)	17 (27 %)	0,302
Clavien–Dindo II	2 (3,2 %)	12 (19,1 %)	0,003 [#]
Clavien–Dindo IIIa	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	1,000
Clavien–Dindo IIIb	3 (4,8 %)	10 (15,9 %)	0,029 [#]
Clavien–Dindo IVa	0 (%)	4 (6,4 %)	0,039 [#]

Примечания: [#] – различия значимые между группами ($p < 0,05$, критерий Фишера); таблица составлена авторами.

Notes: [#] – significant differences between groups ($p < 0.05$, Fischer's criterion); created by the authors.

Особого внимания заслуживает количество использованных опиоидных анальгетиков во время операции. В группе с применением предварительной углеводной нагрузки и введением даларгина расход фентанила существенно меньше, чем в контрольной (табл. 6). Полученные данные коррелируют с клиническими результатами проведенного лечения. В основной группе наблюдалось более благоприятное течение раннего послеоперационного периода, отмечалось лучшее общесоматическое состояние пациентов, а также меньшее количество осложнений (табл. 7). Значимые отличия коснулись осложнений уровней II, IIIb и IVa по классификации Clavien–Dindo, которые чаще встречались у пациентов контрольной группы на фоне воспалительного процесса.

Обсуждение

Нутритивная недостаточность распространена у больных онкологического профиля [9], особенно эти периоперационные нарушения выражены у пациентов с опухолями орофарингеальной области [10]. Это связано непосредственно с локализацией патологического процесса в полости рта и ротоглотки, приводя к болевому синдрому при глотании, а также с паранеопластическим воздействием самой опухоли и медикаментозной терапией. Использование в отдельности предоперационной углеводной нагрузки [11] и периоперационного введения даларгина, по различным литературным источникам, эффективно ограничивает выраженность этих нутритивных нарушений, что потенциально снижает риск послеоперационных осложнений. Многочисленные положительные свойства даларгина как компонента анестезиологической схемы были доказаны и в других работах [12, 13]. Это подтверждается результатами проведенного нами исследования.

Гормоны стресса в группах имели существенные различия во время оперативного вмешательства, с более низкими значениями они были в группе углеводной нагрузки и даларгина. Данное обстоятельство можно объяснить выраженными стресс-моделирующими свойствами разработан-

ной комбинации, компоненты которой усиливают друг друга. У пациентов основной группы концентрация АКТГ и кортизола возвращалась к норме через сутки, в то время как уровень стрессовых гормонов контрольной группы вернулся к нормальным значениям лишь к 7-м сут. Уровень кортизола повышался в обеих группах, тем не менее к концу операции и через сутки он был достоверно выше у пациентов контрольной группы, что, несомненно, вносит свой негативный вклад в белковые потери организма и может явиться одним из факторов поздней реабилитации пациентов. Также при использовании даларгина было показано ослабление эффектов катехоламинов и метаболической стабильности на показатели углеводного, липидного и водно-электролитного обмена [14].

Использование разработанной методики позволило сократить количество использованных опиоидных анальгетиков, что является немаловажным фактором у онкологических больных. Метаболический мониторинг показал более благоприятное течение анестезии в основной группе. В частности, отмечена более низкая реальная энергопотребность на всех этапах оперативного вмешательства. Респираторный коэффициент, который отражает долю участия каждого из субстратов в производстве энергии, также находился на приемлемом уровне в основной группе, в то время как в контрольной группе начался катаболический процесс, подтверждающий начало распада белковых структур.

Гипергликемия вследствие развившейся послеоперационной инсулинорезистентности из-за повышенных уровней конечных продуктов гликирования отягощает ранний послеоперационный период [15]. Поэтому анестезиологическое обеспечение в основной группе со стабильным уровнем глюкозы, не выходящим за рамки нормы, подтверждает адекватность нейро-гуморального ответа. При оценке другого метаболического показателя – азотистого баланса – выявлены значимые различия между группами, что говорит об адекватной анестезиологической защите при использовании даларгина. Катаболическая направ-

ленность метаболизма преобладала в контрольной группе. Таким образом, можно утверждать, что предложенный способ коррекции развития каталитической направленности обменных процессов в периоперационном периоде эффективен.

Заключение

Предложенная методика обосновывает правильность подхода в использовании нутритивного компонента общей анестезии (предварительной углеводной нагрузки и аминокислотного комплекса

даларгина) при хирургическом лечении больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны. Показатели стресс-реализующих гормонов (АКТГ, кортизол), уровень глюкозы, азотистый баланс подтверждают анаболическую направленность при использовании разработанного метода в сравнении с контрольной группой. Использованная методика с применением даларгина обеспечивает снижение частоты ранних послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Finnerty C.C., Mabyuure N.T., Ali A., Kozar R.A., Herndon D.N. The surgically induced stress response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37(5s). doi: 10.1177/0148607113496117.
2. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000; 85(1): 109–117. doi: 10.1093/bja/85.1.109.
3. Потанов А.Л. Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка. Комментарий к клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов России «Периоперационная нутритивная поддержка». Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019; (1): 108–111. [Potanov A.L. Perioperative nutrition support for gastric cancer surgery. Comment on the article “Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines”. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019; (1): 108–111. (in Russian)]. doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-108-110. EDN: ZBUJMT.
4. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R.G., Waitzberg D., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2021; 40(7): 4745–61. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.031.
5. Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Курзанов А.Н. Дозозависимые эффекты даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2002; 4: 75–79. [Zabolotskikh I.B., Chuprin S.V., Kurzanov A.N. Dose-dependent effects of dalargin in anesthesiology and intensive care. The Annals of Critical Care. 2002; 4: 75–79. (in Russian)]. EDN: QBTIAZ.
6. Донцов А.В. Влияние даларгина на углеводный обмен больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016; (1): 21–25. [Dontsov A.V. Influence of Dalargin on carbohydrate metabolism in coronary heart disease patients with metabolic syndrome. Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”. 2016; (1): 21–25. (in Russian)]. EDN: VSZEFV.
7. Бояринцев В.В., Евсеев М.В. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: руководство для врачей. СПб., 2017. 260 с. [Boyarintsev V.V., Evseev M.V. Metabolism and nutritional support of a surgical patient: a guideline for physicians. Spb., 2017. 260 p. (in Russian)].
8. Milner E.A., Cioffi W.G., Mason A.D. Jr, McManus W.F., Pruitt B.A. Jr. Accuracy of urinary urea nitrogen for predicting total urinary nitrogen in thermally injured patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1993; 17(5): 414–16. doi: 10.1177/0148607193017005414.
9. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z.,

Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T.S., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C., Bischoff S.C. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021; 40(5): 2898–913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

10. Brady J.S., Desai S.V., Crippen M.M., Eloy J.A., Gubenko Y., Baredes S., Park R.C. W. Association of Anesthesia Duration With Complications After Microvascular Reconstruction of the Head and Neck. JAMA Facial Plast Surg. 2018; 20(3): 188–95. doi: 10.1001/jamafacial.2017.1607.

11. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Мазурок В.А., Поляков И.В., Потанов А.Л., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 4: 7–20. [Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Mazurok V.A., Polyakov I.V., Potanov A.L., Sytov A.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative nutritional support. Clinical practice recommendations of the national “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. Annals of Critical Care. 2021; 4: 7–20. (in Russian)]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20. EDN: QFHOPK.

12. Лихванцев В.В., Гребенников О.А., Шапошников А.А., Борисов К.Ю., Черпаков Р.А., Шульгина Н.М. Фармакологическое прекодиционирование: роль опиоидных пептидов. Общая реаниматология. 2012; 8(3): 51–55. [Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Borisov K.Yu., Cherpakov R.A., Shulgina N.M. Pharmacological Preconditioning: Role of Opioid Peptides. General Reanimatology. 2012; 8(3): 51–55. (in Russian)]. doi: 10.15360/1813-9779-2012-3-51. EDN: PBCBBJ.

13. Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Оптимизация анестезиологического обеспечения сложных длительных операций в брюшно-полостной хирургии. Пособие для врачей. Краснодар, 1996. 25 с. [Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. Optimization of anesthetic support for complex long abdominal surgeries. A guideline for physicians. Krasnodar, 1996. 25 p. (in Russian)].

14. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). Общая реаниматология. 2020; 16(4): 40–59. [Pasechnik I.N. Nutritional Support for Critically Ill Patients (Review). General Reanimatology. 2020; 16(4): 40–59. (in Russian)]. doi: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59. EDN: QDIYNE.

15. Vedantam D., Poman D.S., Motwani L., Asif N., Patel A., Anne K.K. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. Cureus. 2022; 14(7). doi: 10.7759/cureus.26714.

Поступила/Received 11.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 15.01.2025

Принята к публикации/Accepted 12.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Данил Николаевич, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): HZH-9155-2023. ORCID: 0009-0008-0840-5324.

Кульбакин Денис Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3898-9456. Researcher ID (WOS): D-1151-2012. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Чойнзонов Евгений Лхаматренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Авдеев Сергей Вениаминович, доктор медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8433-4153. Researcher ID (WOS): S-6135-2017. Author ID (Scopus): 7003292835. ORCID: 0000-0002-4609-9187.

Ли Андрей Анатольевич, кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0008-5812-6649.

Путеев Ильяс Павлович, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-2295-5070.

Пак Антон Владимирович, кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0004-7546-6224.

Кушнер Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0008-7347-7922.

ВКЛАД АВТОРОВ

Васильев Данил Николаевич: разработка концепции научной работы, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование.

Кульбакин Денис Евгеньевич: разработка концепции работы, анализ научной работы, сбор данных.

Чойнзонов Евгений Лхамцупренович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Авдеев Сергей Вениаминович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ли Андрей Анатольевич: сбор данных, статистическая обработка.

Путеев Ильяс Павлович: сбор данных.

Пак Антон Владимирович: сбор данных.

Кушнер Андрей Владимирович: сбор данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 2 от 18.01.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Danil N. Vasiliev, MD, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HZH-9155-2023. ORCID: 0009-0008-0840-5324.

Denis E. Kulbakin, MD, DSc, Head of Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Evgeny L. Choyzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Sergey V. Avdeev, MD, DSc, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-6135-2017. Author ID (Scopus): 7003292835. ORCID: 0000-0002-4609-9187.

Andrey A. Lee, MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0008-5812-6649.

Ilyas P. Puteev, MD, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2295-5070.

Anton V. Pak, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0004-7546-6224.

Andrey V. Kushner, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0008-7347-7922.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Danil N. Vasiliev: study conception and design, data analysis, writing of the manuscript, editing.

Denis E. Kulbakin: study conception and design, data collection.

Evgeny L. Choinzonov: analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Sergey V. Avdeev: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey A. Lee: data collection, statistical data analysis.

Ilyas P. Puteev: data collection.

Anton V. Pak: data collection.

Andrey V. Kushner: data collection.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. E.L. Choinzonov is the Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 2 dated January 18, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Bayram H., Dirican O., Kaygı n P., Başak K., Husseini A.A., Atlı M., Kazancı F.Ç., Oğuztüzün S. Профили экспрессии ферментов CYP1A1 и CYP1B1 при немелкоклеточном раке легкого у турецких пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 39–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-39-48

For citation: Bayram H., Dirican O., Kaygı n P., Başak K., Husseini A.A., Atlı M., Kazancı F.Ç., Oğuztüzün S. Expression profiles of CYP1A1 and CYP1B1 enzymes in Non-small Cell Lung Cancer of Turkish Patients. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 39–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-39-48

EXPRESSION PROFILES OF CYP1A1 AND CYP1B1 ENZYMES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER OF TURKISH PATIENTS

H. Bayram¹, O. Dirican², P. Kaygı n¹, K. Başak³, A.A. Husseini⁴, M. Atlı¹,
F.Ç. Kazancı⁵, S. Oğuztüzün¹

¹Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Kırıkkale University
Kırıkkale, Türkiye

²Department of Pathology Laboratory Techniques, Vocational School of Health Services,
İstanbul Gelişim University
İstanbul, Türkiye

³Department of Pathology, Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Turkish Ministry of Health,
University of Health Sciences
İstanbul, Türkiye

⁴Life Sciences and Biomedical Engineering Application and Research Centre, İstanbul Gelisim University
İstanbul, Türkiye

⁵Medical Pathology Clinic, Çerkezkoy State Hospital
İstanbul, Türkiye

Abstract

Background. The cytochrome P450 enzymes CYP1A1 and CYP1B1 are involved in the metabolism of carcinogens and have been linked to various cancers, including lung cancer, primarily through their overexpression in tumor tissues. **Aim of study.** This study describes the CYP1A1 and CYP1B1 expression profiles in lung adenocarcinoma (AC) and lung squamous cell carcinoma (SCC), and explores the possible associations with demographic and clinical features among Turkish patients. **Material and Methods.** This retrospective study analyzed clinical data from 40 patients with lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma. Tumor and adjacent healthy tissue samples were immunohistochemically stained to profile CYP1A1 and CYP1B1 expression. Associations between protein expression levels and patient characteristics were examined. **Results.** Significant immunohistochemical differences were found between tumorous and healthy tissues for CYP1A1 and CYP1B1. **Conclusion.** The study suggests that the CYP1A1 and CYP1B1 expression profiles in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma among Turkish patients may have biomarker value for risk stratification and early detection.

Key words: Cytochrome P450 enzymes, CYP1A1, CYP1B1, Non-small Cell Lung Cancer.

ПРОФИЛИ ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТОВ CYP1A1 И CYP1B1 ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО У ТУРЕЦКИХ ПАЦИЕНТОВ

H. Bayram¹, O. Dirican², P. Kaygın¹, K. Başak³, A.A. Husseini⁴, M. Atlı¹, F.Ç. Kazancı⁵, S. Oğuztüzün¹

¹Кафедра биологии, факультет искусств и наук, Университет Кырыккале

г. Кырыккале, Турция

²Кафедра лабораторных методов патологии, профессиональная школа здравоохранения, Стамбульский университет Гелисим

г. Стамбул, Турция

³Кафедра патологии, Городская больница им. д-ра Лютфи Кырдара в Картале, Министерство здравоохранения Турции, Университет медицинских наук

г. Стамбул, Турция

⁴Центр прикладных исследований и разработок в области естественных наук и биомедицинской инженерии, Стамбульский университет Гелисим

г. Стамбул, Турция

⁵Клиника медицинской патологии, Государственная больница Черкезкёй

г. Стамбул, Турция

Аннотация

Актуальность. Ферменты цитохрома P450 CYP1A1 и CYP1B1 участвуют в метаболизме канцерогенов и связаны с различными видами рака, включая рак легкого, в основном за счет повышенной экспрессии в опухолевых тканях. **Цель исследования** – оценка уровней экспрессии CYP1A1 и CYP1B1 при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого, а также их связи с демографическими и клиническими показателями у турецких пациентов. **Материал и методы.** В ретроспективном исследовании проведен сравнительный анализ клинических данных 40 пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Уровни экспрессии CYP1A1 и CYP1B1 оценивались при иммуногистохимическом исследовании образцов опухоли и прилегающих здоровых тканей. Изучены ассоциации между уровнями экспрессии белка и клинико-морфологическими характеристиками пациентов. **Результаты.** Обнаружены значительные иммуногистохимические различия в уровнях экспрессии генов CYP1A1 и CYP1B1 между опухолевыми и здоровыми тканями. **Заключение.** Профили экспрессии CYP1A1 и CYP1B1 в образцах аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы легкого могут быть потенциальными биомаркерами для стратификации риска и раннего выявления рака.

Ключевые слова: ферменты цитохрома P450, CYP1A1, CYP1B1, немелкоклеточный рак легкого.

Introduction

Tumors originating in the lung parenchyma or bronchi are termed lung cancer or bronchogenic carcinoma [1]. Lung neoplasms are the foremost contributors to both cancer incidence and mortality worldwide. In 2022, lung cancer emerged as the predominant malignancy globally, with approximately 2.5 million new cases, accounting for 12.4 % of the total cancer incidence. Furthermore, it exhibited the highest fatality rate among cancer types, causing about 1.8 million deaths, representing 18.7 % of all cancer-related mortalities [2].

Advancements in diagnostic techniques have significantly enhanced the precision of pathological and genetic classifications of lung tumors, facilitating the development of more effective therapeutic interventions. This progress is largely attributable to the integration of immunohistochemistry and molecular testing into classification protocols. The 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors encompasses a comprehensive range of categories, including papillomas,

adenomas, precursor glandular lesions, lung adenocarcinoma in situ, lung adenocarcinomas (AC), invasive nonmucinous lung adenocarcinoma, squamous precursor lesions, lung squamous cell carcinomas (SCC), large cell carcinomas (LCC), adenosquamous carcinomas, sarcomatoid carcinomas, neuroendocrine tumors, salivary gland-type tumors, neuroendocrine carcinomas (including small cell carcinoma (SCLC) and large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)), tumors of ectopic tissues (melanoma and meningioma), mesenchymal tumors specific to the lung, and PEComatous tumors [3]. AC, SCC, and LCC are subtypes of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), which represents 85 % of all lung cancer cases [4].

Lung adenocarcinomas are pathologically distinguished by the formation of neoplastic glands, the presence of pneumocyte markers such as thyroid transcription factor 1 (TTF-1) with or without napsin expression, and intracytoplasmic mucin. Squamous cell pathology is identified by the presence of keratin and/or intercellular desmosomes [5].

CYP1A1 and CYP1B1 are enzymes belonging to the cytochrome P450 superfamily, playing significant roles in the metabolism of various carcinogens. CYP1A1 is primarily involved in the biotransformation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and other carcinogens. Its expression is notably higher in lung tissues exposed to environmental carcinogens and has been identified as a key player in lung carcinogenesis. CYP1A1 is markedly induced by PAHs, leading to increased DNA adduct formation, which is a critical step in the initiation of cancer. Elevated levels of CYP1A1 expression have been associated with a higher risk of lung cancer. In lung cancer tissues, CYP1A1 has been detected in a substantial proportion of lung adenocarcinomas, suggesting its potential role as a biomarker for lung cancer [6, 7]. CYP1B1 has been identified as a potential tumor marker, often overexpressed in various tumor tissues, including lung cancers, while being absent in normal tissues. This differential expression underscores its potential utility in cancer diagnostics and as a therapeutic target [6, 8].

Although CYP1A1 and CYP1B1 are known to be involved in the metabolism of carcinogens, their exact roles in lung cancer warrant further investigation. Particularly, studying the variability of CYP1A1 and CYP1B1 expression in lung tissues from different individuals and correlating this with clinical outcomes could help identify potential biomarkers for lung cancer prognosis. Hence, this study addresses the CYP1A1 and CYP1B1 expression profiles in two distinct types of NSCLC tumor samples: lung adenocarcinoma (AC) and lung squamous cell carcinoma (SCC), and explores the possible association with demographic and clinical features among Turkish patients.

Material and Methods

This study performed a retrospective analysis of clinical data from patients with lung adenocarcinomas and lung squamous cell carcinomas treated at the Dr. Lütfi Kırdar Education and Research Hospital's Pathology Clinic between 2017 and 2019. Archival sampling was carried out among patients who met the study's inclusion and exclusion criteria, resulting in the recruitment of 40 subjects (20 lung AC and 20 lung SCC) aged 46 to 83 years (mean 67.20 ± 8.5 years), with a gender distribution of 11 females and 29 males, representing the broader population. Each patient's cancer stage was determined at the time of surgery using the TNM staging method by the American Joint Committee on Cancer. Of the 40 surgically removed lung tumors, 13 were stage 1A, 7 were stage 1B, 8 were stage 2A, 9 were stage 2B, and 3 were stage 3A, with an average tumor diameter of 3.67 ± 0.38 cm. Histopathological analysis of the tumors and adjacent healthy tissues was conducted using immunohistochemical (IHC) staining to profile CYP1A1 and CYP1B1 enzymes.

Inclusion and exclusion criteria

Patients with NSCLC tumor samples, including lung adenocarcinomas and lung squamous cell

carcinomas, were considered for the investigation if both tumor and adjacent healthy tissue samples were available. Additionally, patients should not have received any prior treatment for NSCLC, such as chemotherapy, radiation therapy, or surgery. Therefore, patients meeting these criteria, with sufficient clinical and pathological data listed in Table 1, were included in the study.

To ensure validity, exclusion criteria were applied to exclude patients with small cell lung cancer (SCLC), other histological types of lung cancer, or a history of other malignancies. Moreover, patients with severe comorbidities that might affect the interpretation of the study results, such as severe cardiovascular disease, liver or kidney failure, or autoimmune disorders, were excluded from the sample group.

Data collection

Demographic and clinical information was meticulously collected using a detailed checklist that included parameters such as age, gender, diagnosis, tumor grade, localization, presence of vascular and neural invasion, bronchial and pleural involvement, in situ status, metastasis, tumor size, lymph node involvement, stage, neoadjuvant therapy, and survival status. This comprehensive data collection enabled a thorough retrospective analysis of each subject's background. Tumor and adjacent healthy tissue samples were obtained from surgical sites following standardized protocols by skilled surgeons and preserved in paraffin for subsequent analysis. Immunohistochemical (IHC) methods were employed to evaluate the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1 proteins.

Histopathological analysis of tissue is crucial for providing detailed insights into tumor characteristics, essential for accurate diagnosis, classification, and prognosis. This process begins with the procurement of tissue during surgical resection, followed by immersion in 10 % buffered formalin for preservation. Thin sections, 4 μ m thick, are prepared by embedding the tissue in paraffin wax using a microtome. These sections are then mounted on glass slides and stained with hematoxylin and eosin to analyze tissue morphology. Additionally, immunohistochemical (IHC) staining is performed to detect the expression of CYP1A1 and CYP1B1 proteins. This comprehensive analysis aids in making informed therapeutic decisions and predicting prognosis based on the tumor's molecular profile.

For immunohistochemical staining, the formalin-fixed, paraffin-embedded tissues sections, after deparaffinization, were incubated for 10 minutes at room temperature in a 3 % hydrogen peroxide (v/v) in methanol solution to neutralize the natural peroxidase activity. After that, the parts were given a five-minute rinse with distilled water. Using 0.01 M citrate buffer (pH 6.0), antigen retrieval was carried out for three minutes using a home pressure cooker. To avoid non-specific background staining, the sections were treated for 10 minutes at room temperature with super block (SHP125) from ScyTek Laboratories, USA. The sec-

Table 1/Таблица 1

Demographic and clinical data of patients
Демографические и клинические данные пациентов

Parameteres/Показатели	Number of patients/Число больных	Parameteres/Показатели	Number of patients/Число больных
Demographic data/Демографические данные		Neural invasion/Периневральная инвазия	
Gender/Пол		Yes/Да	9 (22.5 %)
Female/Жен	11 (27.5 %)	No/Нет	31 (77.5 %)
Male/Муж	29 (72.5 %)	Bronchial involvement/Поражение бронхов	
Age/Возраст		Yes/Да	11 (27.5 %)
≤65 years/лет	15 (37.5 %)	No/Нет	29 (72.5 %)
>65 years/лет	25 (62.5 %)	Pleural involvement/Поражение плевры	
Clinical data/Клинические данные		Yes/Да	12 (30.0 %)
Diagnosis/Диагноз		No/Нет	28 (70.0 %)
Lung adenocarcinoma/Аденокарцинома легкого	20 (50 %)	Cancer in situ	
Squamous cell carcinoma/Плоскоклеточный рак	20 (50 %)	Yes/Да	4 (10.0 %)
Grade/Гистологический тип		No/Нет	36 (90.0 %)
Acinar/Ацинарный	5 (12.5 %)	Metastasis/Метастаз	
Keratinized/Ороговевающий	10 (25.0 %)	Yes/Да	13 (32.5 %)
Lepidic/Лепидический	5 (12.5 %)	No/Нет	27 (67.5 %)
Non-keratinized/Неороговевающий	10 (25.0 %)	Tumor size/Размер опухоли	
Papiller/Папиллярный	5 (12.5 %)	T1A	11 (27.5 %)
Solid/Солидный	5 (12.5 %)	T1B	5 (12.5 %)
Localization/Локализация		T2A	12 (30.0 %)
Right adenocarcinoma/Аденокарцинома правого легкого	1 (2.5 %)	T2B	4 (10.0 %)
Right lower lobe/Правая нижняя доля легкого	11 (27.5 %)	T3	8 (20.0 %)
Right upper lobe/Правая верхняя доля легкого	12 (30.0 %)	Lymph Node metastasis/Метастазы в лимфоузлы	
Left adenocarcinoma/Аденокарцинома левого легкого	2 (5.0 %)	N0	29 (72.5 %)
Left lower lob/Левая нижняя доля	2 (5.0 %)	N1	7 (17.5 %)
Left upper lob/Левая верхняя доля	11 (27.5 %)	N2	3 (7.5 %)
Upper lobe/Верхняя доля	1 (2.5 %)	No data/Нет данных	1 (2.5 %)
Vascular invasion/Васкулярная инвазия		Stage/Стадия	
Yes/Да	13 (32.5 %)	1A	13 (32.5 %)
No/Нет	27 (67.5 %)	1B	7 (17.5 %)
		2A	8 (20.0 %)
		2B	9 (22.5 %)
		3A	3 (7.5 %)
		Survival status/Статус выживаемости	
		Dead/Умерли	9 (22.5 %)
		Alive/Живы	31 (77.5 %)

Notes: created by the authors.
Примечания: таблица составлена авторами.

tions were then covered with the primary antibodies diluted (1:100 for CYP1A1; 1:100 for CYP1B1) in TBS at 4 °C. Anti CYP1A1 (sc-20,772) and Anti-CYP1B1 (sc-32,882) were obtained from Santa Cruz Biotechnology Inc., Dallas, TX.

The sections were washed in TBS before being incubated for 10 minutes at room temperature for the biotinylated link antibody (SHP125) (ScyTek Laboratories, USA). Next, the sections were washed in TBS before they were incubated for 10 minutes at room temperature with streptavidin/HRP complex (SHP125) (ScyTek Laboratories, USA). Diaminobenzidine

(DAB) was used to monitor the peroxidase activity. After a brief counterstain with hematoxylin, the sections were dried and mounted.

The following scale was used to measure to evaluate the immunoreactivity for cancer cells for CYP1A1, and CYP1B1 enzymes: (0) for negative staining (no protein expression), (+1) for weak staining, (+2) for moderate staining (moderate level of protein expression), and (+3) for strong staining (strong level of protein expression) (Fig. 1).

All statistical analyses were conducted using the R project for statistical computing version 4.3.2

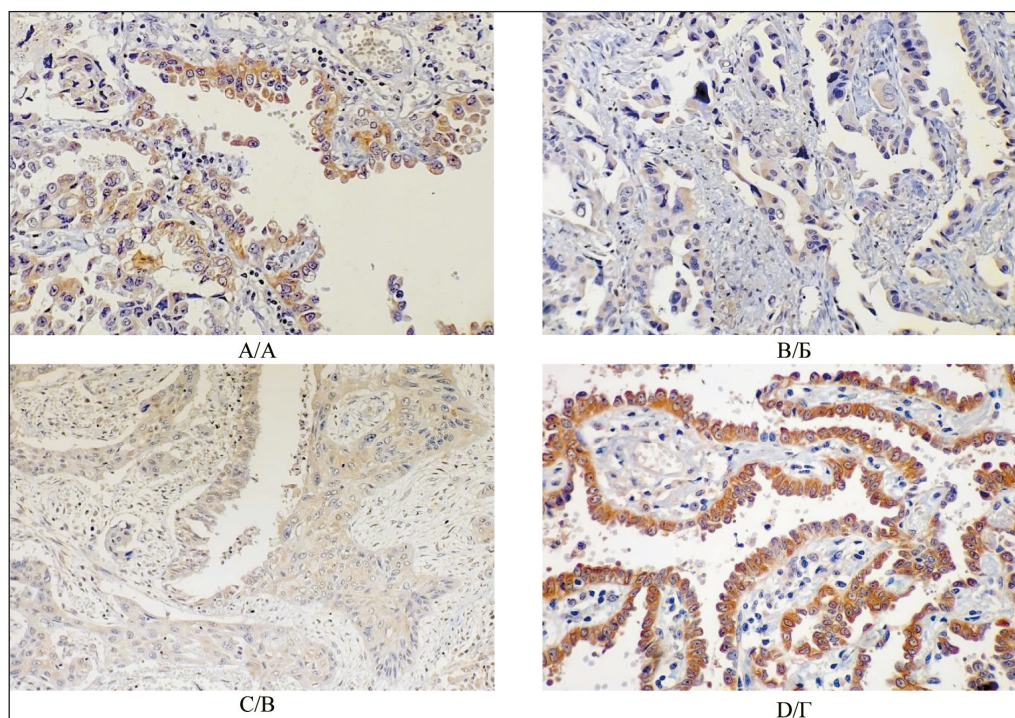


Fig. 1. Microphoto. Immunohistochemical staining of non-small cell lung cancer tissue. Notes: A – CYB1A1, Shows expression score +1, $\times 400$; B: CYB1A1, Shows expression score +2, $\times 400$; C: CYB1B1, Shows expression score +1, $\times 400$; D: CYB1B1, Shows expression score +3, $\times 400$. Note: created by the authors

Рис. 1. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Немелкоклеточный рак легкого. Примечания: А – CYB1A1, уровень экспрессии +1, $\times 400$; Б – CYB1A1, уровень экспрессии +2, $\times 400$; В – CYB1B1, уровень экспрессии +1, $\times 400$; Д – CYB1B1, уровень экспрессии +3, $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

(R Foundation, Vienna, Austria). Our investigation included normal tissues and SCC and AC tumours from 40 patients. Continuous data were summarized as the mean $\pm$ standard deviation, while categorical data were presented as frequencies (n) accompanied by relative frequencies (%). The Shapiro–Wilk test assessed the distribution patterns of the data, while the Levene test examined homogeneity of variances. The Mann–Whitney U test compared pairs when parametric test assumptions were not met. The Chi-square test investigated associations between categorical variables. Spearman's rank correlation test was used for correlation analyses. Additionally, the relationship between the protein expression and survival rates of the studied patients was executed using the Kaplan–Meier method while categorize expression into high and low using median as the cutoff. All statistical analyses were performed at a 95 % confidence level.

Results

CYP1A1 and CYP1B1 expressions were examined immunohistochemically, with their expression levels summarized in Table 2. While CYP1A1 expression was undetected in the vast majority of healthy tissues (97.5 %), significant expression was observed in 47.5 % of tumorous tissues (35.0 % weak; 12.5 % moderate) ($p=0.0005$). Similarly, CYP1B1 expression was detected in 80.0 % of tumorous tissues, at low (47.5 %), moderate (25.5 %), or high (5 %) levels. In

contrast, only 2.5 % of healthy tissues showed low-level expression, indicating a significant increase in CYP1B1 expression in tumorous tissues ($p<0.00001$). Furthermore, a significant positive correlation was observed between CYP1A1 and CYP1B1 expressions ($r_s=0.35$, $p=0.02$).

The Kaplan–Meier Survival Estimates table presents the survival probabilities for different expression groups of CYP1A1 and CYP1B1 over time, measured in months (Table 3). The analysis includes time intervals ranging from 1 to 43 months. Patients with high levels of CYP1A1 protein expression demonstrate a survival probability that decreases over time, with a survival probability of 94.7 % at 1 month, decreasing to 58.6 % at 36 months. In contrast, individuals with low CYP1A1 expression start with a survival probability of 96.3 % at 1 month, showing a gradual decline to 67.4 % by 43 months. Overall, the low CYP1A1 expression profile exhibits higher survival probabilities compared to the high expression across all time points.

The survival probability among patients with higher CYP1B1 expression begins at 92.3 % at 19 months and falls to 70.5 % at 36 months, indicating a declining trend over time. In the low expression group, a survival probability of 96.3 % is observed at 1 month, which decreases more gradually over time, reaching a survival probability of 67.4 % at 43 months. This again shows a trend toward higher survival compared to the high expression group.

Table 2/Таблица 2

Immunohistochemically detected CYP1A1, and CYP1B1 expression levels of tumor and normal tissues
Уровни экспрессии CYP1A1 и CYP1B1 в опухоли и нормальной ткани по данным
иммуногистохимического исследования

IHC Score/ Уровень экспрессии	CYP1A1		CYP1B1	
	Tumor/ Опухолевая ткань	Normal/ Нормальная ткань	Tumor/ Опухолевая ткань	Normal/ Нормальная ткань
0	21/40 (52.5 %)a	39/40 (97.5 %)a	8/40 (20 %)a	39/40 (97.5 %)a
1	14/40 (35.0 %)a	1/40 (2.5 %)a	19/40 (47.5 %)a	1/40 (2.5 %)a
2	5/40 (12.5 %)a	–	11/40 (27.5 %)a	–
3	–	–	2/40 (5%)a	–
Mean/ Среднее значение	0.6 ± 0.1 (0–2)c	0.02 ± 0.02 (0–1)c	1.17 ± 0.12* (0–3)c	0.02 ± 0.02 (0–1)c
p-value	0.0005		<0.00001	

Notes: total n=40; scoring was made according to the staining intensity of the tissues: 0 – no staining, 1 – weak positive, 2 – moderate positive, 3 – strong positive; * – statistically significant according to the Mann–Whitney U test (p<0.05); a – number of samples stained at the specified score/total number of samples; b – Mean ± SE; c – min – max; created by the authors.

Примечания: n=40; интенсивность окрашивания тканей: 0 – отсутствие, 1 – слабоположительная, 2 – умеренно положительная, 3 – высоко положительная; * – различия статистически значимые согласно U-критерию Манна–Уитни (p<0,05); a – количество образцов, окрашенных по указанной шкале/общее количество образцов; b – Среднее ± SE; c – мин–макс; таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Kaplan–Meier Survival Estimates
Оценки выживаемости по методу Каплана–Майера

Time (Months)/ Сроки наблюдения (мес)	CYP1A1 Expression Group/ Экспрессия CYP1A1		CYP1B1 Expression Group/ Экспрессия CYP1B1	
	Survival/ Выживаемость	95 % CI	Survival/ Выживаемость	95 % CI
1	94.7 %	85.2–100 %	96.3 %	89.4–100 %
19	89.5 %	76.7–100 %	92.3 %	78.9–100 %
22	84.2 %	69.3–100 %	84.6 %	67.1–100 %
29	78.2 %	61.3–99.7 %	84.7 %	71.8–99.8 %
36	58.6 %	36.7–93.7 %	70.5 %	46.0–100 %
43	72.4 %	45.7–100 %	67.4 %	46.4–97.9 %

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

In general, the high expression groups for both CYP1A1 and CYP1B1 exhibit lower survival probabilities over time compared to the low expression groups (Fig. 2, 3). The log-rank test results for CYP1A1 (p=0.2) and CYP1B1 (p=0.8) suggest that the observed differences in survival between high and low protein expression groups are not strong enough to conclude a significant difference in survival rates (Fig. 2, 3).

The study also investigated the association between demographic and clinical data and the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1. No significant association, and correlation was found between demographic or clinical variables and the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1 (p>0.05).

Discussion

The cytochrome P450 enzymes CYP1A1 and CYP1B1 are involved in the metabolism of carcinogens and have been linked to various cancers, includ-

ing lung cancer, primarily through their overexpression in tumor tissues [8]. The results of the current study enhance our understanding of the roles of CYP1A1 and CYP1B1 in carcinogenesis within NSCLC tumor tissues. Specifically, for the first time, the expression profiles of CYP1A1 and CYP1B1 in lung AC and lung SCC tissues from Turkish patients have been revealed.

The study findings indicate that CYP1A1 expression is significantly elevated in a substantial proportion of lung AC and lung SCC tissues. The notable expression of CYP1A1 in nearly half of the NSCLC tumor tissues highlights its crucial role in NSCLC. Previous research has shown that high levels of CYP1A1 are observed in lung AC and lung SCC tissues, particularly in smokers, compared to normal lung tissues [9, 10]. This suggests that CYP1A1 could serve as a potential biomarker for the presence of lung AC and lung SCC.

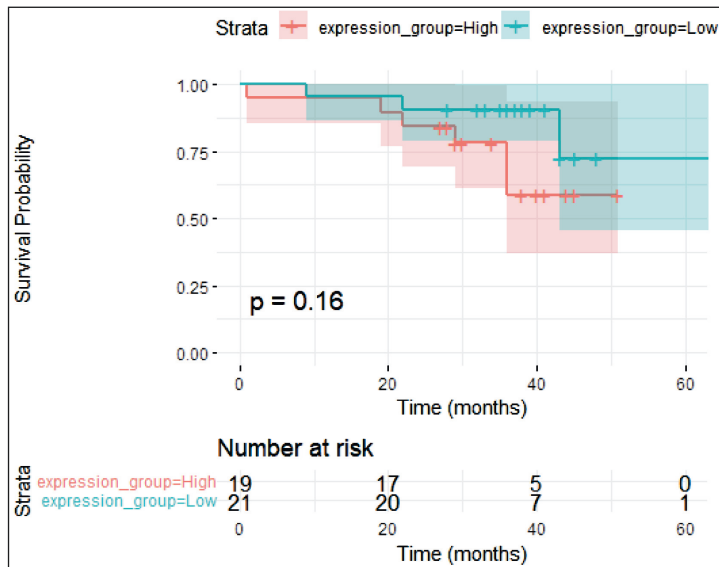


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curve comparing high vs low CYP1A1 expression in patients.

Note: created by the authors

Рис. 2. Показатели выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от уровня экспрессии CYP1A1. Примечание: рисунок выполнен авторами

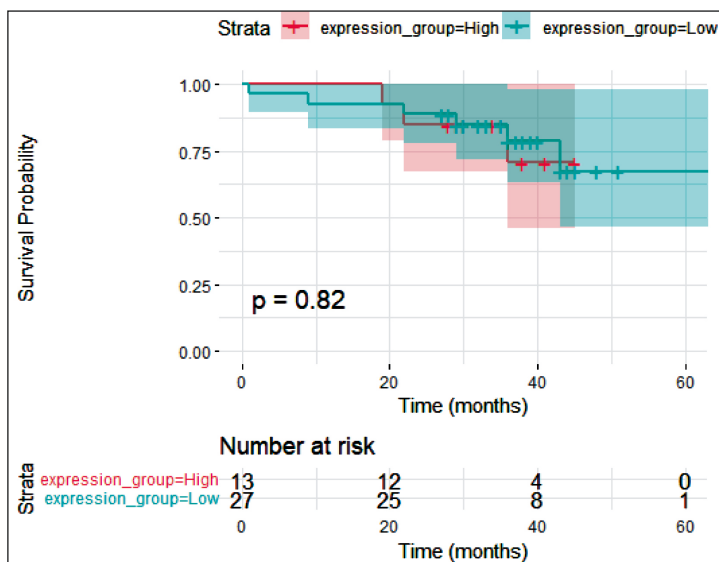


Fig. 3. Kaplan–Meier survival curve comparing high vs low CYP1B1 expression in patients.

Note: created by the authors

Рис. 3. Показатели выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от уровня экспрессии CYP1B1. Примечание: рисунок выполнен авторами

Moreover, CYP1B1 expression is significantly elevated in a large proportion of lung tumor tissues. Specifically, CYP1B1 was expressed at varying levels (low, moderate, or high) in 80.0 % of the tumorous tissues examined. Studies have demonstrated CYP1B1 overexpression in various malignancies, including NSCLC [11–13]. The high prevalence of CYP1B1 expression suggests that this enzyme plays a widespread role in lung cancer biology. In lung adenocarcinoma tissues, CYP1B1 expression has been associated with increased tumor aggressiveness. Research indicates that high levels of CYP1B1 correlate with poor prognosis and may contribute to the bioactivation of carcinogens, leading to DNA damage and tumor development. Similarly, in lung SCC, CYP1B1 has been found to be upregulated, with its expression linked to mechanisms of drug resistance [11, 12]. Given its significant expression in the majority of tumorous tissues, CYP1B1 could serve as a valuable biomarker for detecting lung AC and lung SCC, aiding in diagnosis and potentially in early detection of the disease.

Additionally, a positive correlation between the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1 in NSCLC tumor tissues could enhance their utility as combined biomarkers for lung cancer. Testing for both enzymes might improve the accuracy of lung AC and lung SCC diagnoses. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a key regulator for both CYP1A1 and CYP1B1. Activation of AhR by environmental toxins leads to the transcriptional activation of these enzymes. Research has shown that AhR overexpression correlates positively with CYP1B1 levels in NSCLC, suggesting that the same signaling pathways may enhance the expression of both enzymes in tumor tissues [14].

The patterns observed both in CYP1A1, and CYP1B1 was mirrored where high-expression groups consistently show lower survival probabilities compared to low-expression groups. This trend suggests a potential role of these enzymes in influencing patient outcomes in cancer contexts. The trends observed in current results regarding CYP1A1 and CYP1B1 expression levels align with existing literature that

suggests these enzymes play significant roles in cancer proliferation and patient survival [15–17]. However, the lack of statistical significance highlights the complexity of their roles and suggests that additional factors may influence outcomes.

The study also explored the association of CYP1A1 and CYP1B1 overexpression with clinical features, aiming to determine distinct clinical implications. The existing literature does not directly address the relationship between clinical features and the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1 in AC and SCC of the lung. The current research indicates that there is no significant association between demographic or clinical variables and the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1 in lung AC and lung SCC tissues. This finding has two implications. First, the lack of association with demographic and clinical variables suggests that the expression levels of CYP1A1 and CYP1B1 are likely driven by intrinsic factors within the tumor biology itself rather than by external patient characteristics. This points towards genetic or molecular mechanisms within the cancer cells that regulate these enzymes. Second, since CYP1A1 and CYP1B1 expression levels are not significantly influenced by patient demographics or clinical variables, these enzymes could serve as universal biomarkers for lung AC and lung SCC. Their expression can be considered relevant across diverse patient populations, making them broadly applicable for diagnostic purposes. Future research efforts could

focus more on understanding the molecular and genetic drivers of CYP1A1 and CYP1B1 expression in lung cancer rather than considering demographic or clinical factors [7, 18]. This could lead to a better understanding of the pathways and processes that regulate these enzymes within the tumor environment.

Although the findings of this research study provide valuable insights into the CYP1A1 and CYP1B1 expression profiles in Turkish lung AC and lung SCC, the study is hampered by two limitations related to sampling and data collection that should be considered. These limitations warrant cautious interpretation of the findings. The first limitation is the sample size, which, while sufficient for an initial analysis, may not adequately represent the associated clinical features. Secondly, the study primarily focuses on immunohistochemical analysis and does not account for the influence of individual genotypic variation on the protein expression profile. This limitation may restrict a comprehensive understanding of how variations in the metabolism pathway of carcinogens contribute to lung cancer in the study population.

Conclusion

The expression profile of CYP1A1 and CYP1B1 enzymes is remarkably elevated in Turkish lung AC and lung SCC, suggesting their potential as decisive biomarkers for risk stratification and early detection.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., Aluru J.S., Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25(1): 45–52. doi: 10.5114/wo.2021.103829.
2. WHO (2024). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. [cited 2024 Aug 1]. URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
3. Nicholson A.G., Tsao M.S., Beasley M.B., Borczuk A.C., Brambilla E., Cooper W.A., Dacic S., Jain D., Kerr K.M., Lantuejoul S., Noguchi M., Papotti M., Rekhtman N., Scagliotti G., van Schil P., Sholl L., Yatabe Y., Yoshida A., Travis W.D. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022; 17(3): 362–87. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
4. Zappa C., Mousa S.A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5(3): 288–300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.
5. Dougall A.L. Cancer: lung. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. pp 605–606.
6. Kim J.H., Sherman M.E., Curriero F.C., Guengerich F.P., Strickland P.T., Sutter T.R. Expression of cytochromes P450 1A1 and 1B1 in human lung from smokers, non-smokers, and ex-smokers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 199(3): 210–9. doi: 10.1016/j.taap.2003.11.015.
7. San Jose C., Cabanillas A., Benitez J., Carrillo J.A., Jimenez M., Gervasini G. CYP1A1 gene polymorphisms increase lung cancer risk in a high-incidence region of Spain: a case control study. *BMC Cancer*. 2010; 10: 463. doi: 10.1186/1471-2407-10-463.
8. Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer*. 2009; 9. doi: 10.1186/1471-2407-9-187.
9. Tsay J.J., Tchou-Wong K.M., Greenberg A.K., Pass H., Rom W.N. Aryl hydrocarbon receptor and lung cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33(4): 1247–56.
10. Smith G.B., Harper P.A., Wong J.M., Lam M.S., Reid K.R., Petsikas D., Massey T.E. Human lung microsomal cytochrome P4501A1 (CYP1A1)

activities: impact of smoking status and CYP1A1, aryl hydrocarbon receptor, and glutathione S-transferase M1 genetic polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10(8): 839–53.

11. Carrera A.N., Grant M.K.O., Zordoky B.N. CYP1B1 as a therapeutic target in cardio-oncology. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(21): 2897–927. doi: 10.1042/CS20200310.

12. Zhang S., Li D., Han X. Systematic evaluation of clinical efficacy of CYP1B1 gene polymorphism in EGFR mutant non-small cell lung cancer observed by medical image. *Open Life Sci*. 2023; 18(1). doi: 10.1515/biol-2022-0688.

13. Polat F., Buluş H., Kaygıncı P., Dirican O., Şimşek G.G., Sarıaltın S.Y., Gürbüz F.N., Yılmaz C., Oğuztüzün S. Investigation of the role of CYP1A1 and CYP1B1 expressions in obesity susceptibility. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*. 2022; 11(3): 69–78. <https://doi.org/10.46810/tdfd.1109600>.

14. Su J.M., Lin P., Wang C.K., Chang H. Overexpression of cytochrome P450 1B1 in advanced non-small cell lung cancer: a potential therapeutic target. *Anticancer Res*. 2009; 29(2): 509–15.

15. Rodriguez M., Potter D.A. CYP1A1 regulates breast cancer proliferation and survival. *Mol Cancer Res*. 2013; 11(7): 780–92. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0675.

16. García-Martínez A., Gamboa-Loira B., Tejero M.E., Sierra-Santoyo A., Cebrián M.E., López-Carrillo L. CYP1A1, CYP1B1, GSTM1 and GSTT1 genetic variants and breast cancer risk in Mexican women. *Salud Publica Mex*. 2017; 59(5): 540–47. doi: 10.21149/8527.

17. Androutsopoulos V.P., Spyrou I., Ploumidis A., Papalampros A.E., Kyriakakis M., Delakas D., Spandidos D.A., Tsatsakis A.M. Expression profile of CYP1A1 and CYP1B1 enzymes in colon and bladder tumors. *PLoS One*. 2013; 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0082487.

18. Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Santer S.K., Schwartz D.R., Schwartz A.G. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis*. 2005; 26(12): 2207–12. doi: 10.1093/carcin/bgi191.

Поступила/Received 06.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2024

Принята к публикации/Accepted 24.02.2025

ABOUT THE AUTHORS

Hakan Bayram, Biologist, Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Central Research Laboratory, Kırıkkale University (Kırıkkale, Türkiye). ORCID: 0009-0000-8100-596X.

Onur Dirican, Assistant Professor, Senior scientist, Department of Pathology Laboratory Techniques, Vocational School of Health Services, Istanbul Gelisim University (Istanbul, Türkiye). ORCID: 0000-0003-0511-6611.

Pınar Kaygın, MSc, Biologist, Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Kırıkkale University (Kırıkkale, Türkiye). ORCID: 0000-0003-0127-1753.

Kayhan Başak, MD, Associate Professor, Department of Pathology, Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Turkish Ministry of Health, University of Health Sciences (İstanbul, Türkiye). ORCID: 0000-0003-1960-8924.

Abbas Ali Husseini, Assistant Professor, Senior scientist, Life Sciences and Biomedical Engineering Application and Research Centre, Istanbul Gelisim University (Istanbul, Türkiye). ORCID: 0000-0002-8861-7106.

Muharrem Atlı, MSc, PhD, Researcher, Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Kırıkkale University (Kırıkkale, Türkiye). ORCID: 0000-0002-2453-1370.

Fatma Çakmak Kazancı, MD, Clinician, Medical Pathology Clinic, Çerkezköy State Hospital (İstanbul, Türkiye). ORCID: 0000-0001-5064-0952.

Serpil Oğuztüzün, Professor Dr., Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Kırıkkale University (Kırıkkale, Türkiye). ORCID: 0000-0002-5892-3735.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Hakan Bayram: study conception and design with the introduction of valuable intellectual content.

Onur Dirican: study design, analysis, and writing with the introduction of valuable intellectual content.

Pınar Kaygın: conducting study analysis and ensuring control of the data obtained.

Kayhan Başak: providing samples to be used in the study analysis and submitting them to the study.

Abbas Ali Husseini: statistical analysis of the data obtained in the study analysis.

Muharrem Atlı: preparation of samples for analysis and check the results after analysis.

Fatma Çakmak Kazancı: evaluation of the results obtained and their interpretation.

Serpil Oğuztüzün: general evaluation of the work, control and critical comments with an intellectual perspective, and evolution of the text to the appropriate level.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital (İstanbul, Türkiye), protocol No. 2022/514/225/4 dated May 11, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Hakan Bayram, биолог, кафедра биологии, факультет искусств и наук, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Университет Кырыккале (г. Кырыккале, Турция). ORCID: 0009-0000-8100-596X.

Onur Dirican, доцент, старший научный сотрудник, кафедра лабораторных методов патологии, профессиональная школа здравоохранения, Стамбульский университет Гелисим (Стамбул, Турция). ORCID: 0000-0003-0511-6611.

Pınar Kaygın, MSc, биолог, кафедра биологии, факультет искусств и наук, Университет Кырыккале (г. Кырыккале, Турция). ORCID: 0000-0003-0127-1753.

Kayhan Başak, доцент кафедры патологии, Городская больница им. д-ра Лютфи Кырдара в Картале, Министерство здравоохранения Турции, Университет медицинских наук (г. Стамбул, Турция). ORCID: 0000-0003-1960-8924.

Abbas Ali Husseini, доцент, старший научный сотрудник, Центр прикладных исследований и разработок в области естественных наук и биомедицинской инженерии, Стамбульский университет Гелисим (г. Стамбул, Турция). ORCID: 0000-0002-8861-7106.

Muharrem Atlı, MSc, PhD, научный сотрудник, кафедра биологии, факультет искусств и наук, Университет Кырыккале (г. Кырыккале, Турция). ORCID: 0000-0002-2453-1370.

Fatma Çakmak Kazancı, врач, Клиника медицинской патологии, Государственная больница Черкезкёй (г. Стамбул, Турция). ORCID: 0000-0001-5064-0952.

Serpil Oğuztüzün, профессор, кафедра биологии, факультет искусств и наук, Университет Кырыккале (г. Кырыккале, Турция).
ORCID: 0000-0002-5892-3735.

ВКЛАД АВТОРОВ

Hakan Bayram: концепция и дизайн исследования, внесение ценного интеллектуального содержания.

Onur Dirican: дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи, внесение ценного интеллектуального содержания.

Pınar Kaygin: анализ исследования, обеспечение контроля полученных данных.

Kayhan Başak: предоставление образцов для использования в анализе исследования.

Abbas Ali Husseini: статистический анализ данных, полученных в ходе исследования.

Muharrem Atli: подготовка образцов к анализу и проверка результатов после анализа.

Fatma Çakmak Kazancı: оценка полученных результатов и их интерпретация.

Serpil Oğuztüzün: общая оценка работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование.

Все авторы одобрили окончательную версию рукописи до публикации и согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя, что вопросы, связанные с точностью или целостностью любой части работы, будут надлежащим образом исследованы и решены.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Городской больницы им. д-ра Лютфи Кырдара в Картале (г. Стамбул, Турция), протокол № 2022/514/225/4 от 11.05.22.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Влияние прогностических факторов на показатели выживаемости у больных с несветлоклеточным почечно-клеточным раком. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-49-58

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Effect of prognostic factors on survival rates in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-49-58

ВЛИЯНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

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

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27

Аннотация

В настоящее время необходим поиск новых прогностических факторов у больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком (нмПКР) для проведения персонализированной терапии с целью повышения показателей выживаемости. **Цель исследования** – изучение наиболее важных прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных нмПКР. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с нмПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 и Городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Папиллярный рак выявлен у 46 (40,3 %), хромофобный – у 19 (16,7 %) и саркоматоидный – у 49 (43 %) пациентов. Неблагоприятный прогноз, по данным Международного консорциума базы ПКР (IMDC), был у 74 (64,9 %) пациентов, при этом низкодифференцированные опухоли диагностированы у 72 (63,2 %). Множественные метастазы выявлены у 88 (77,2 %) больных. Изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных нмПКР. **Результаты.** Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у больных нмПКР составили 27 % [95 % ДИ 20–37 %] и 10 % [95 % ДИ 5–18 %] соответственно. При однофакторном анализе выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали гистологический подтип опухоли ($p < 0,001$), статус по шкале оценки общего состояния больного (ECOG) ($p = 0,048$), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,001$), количество метастазов ($p = 0,019$), метастазы в печень ($p = 0,012$) и лимфатические узлы ($p < 0,001$), уровень гемоглобина ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p = 0,005$), тромбоцитов ($p < 0,001$) и СОЭ ($p < 0,001$), а также проведение метастазэктомии ($p = 0,033$). При многофакторном анализе возраст старше 75 лет ($p = 0,041$), гистологический подтип опухоли ($p = 0,015$), тип метастазов ($p = 0,049$), метастазы в печень ($p = 0,011$) и лимфатические узлы ($p = 0,026$) и уровень гемоглобина ($p = 0,001$) были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с нмПКР. **Заключение.** Прогностические факторы, изученные в данном исследовании – возраст старше 75 лет, тип метастазов, метастазы в печень, лимфатические узлы и уровень гемоглобина, – могут обеспечить персонализированный подход к комплексному лечению и оценку показателей выживаемости у пациентов с нмПКР.

Ключевые слова: несветлоклеточный рак, общая выживаемость, прогностические факторы.

EFFECT OF PROGNOSTIC FACTORS ON SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH NON-CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostitsky³

¹Saint Petersburg State University

7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

²Saint Petersburg City Clinical Oncology Center

56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia

³Moscow City Oncology Hospital No. 62

27, village Istra, Moscow region, 143423, Russia

Abstract

Currently, there is a need to search for new prognostic factors in patients with non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) for personalized therapy to improve survival rates. **Objective:** to study the most important prognostic factors influencing survival rates in patients with nccRCC. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the data of 114 patients with nccRCC treated at the Moscow City Oncologic Hospital No. 62 in Moscow and the City Clinical Oncology Center (St. Petersburg) from 2006 to 2022 was carried out. Papillary cancer was detected in 46 (40.3 %) patients, chromophobe cancer in 19 (16.7 %) and sarcomatoid cancer in 49 (43 %) patients. Seventy-four (64.9 %) patients had an unfavourable prognosis according to International RCC Data Base Consortium, with low-differentiated tumors in 72 (63.2 %) patients. Multiple metastases were detected in 88 (77.2 %) patients. The study investigated clinical and morphologic prognostic factors influencing survival rates in nccRCC patients. **Results.** The 3- and 5-year overall survival (OS) rates in nccRCC patients were 27 % [95 % CI 20–37 %] and 10 % [95 % CI 5–18 %], respectively. Univariate analysis in patients with nccRCC revealed that survival was negatively affected by tumor histological subtype ($p<0.001$), ECOG performance status ($p=0.048$), Fuhrman tumor differentiation grade ($p<0.001$), number of metastases ($p=0.019$), liver metastases ($p=0.012$) and lymph node metastases ($p<0.001$), hemoglobin ($p<0.001$), alkaline phosphatase ($p<0.001$), lactate dehydrogenase (LDH) ($p=0.005$), platelets ($p<0.001$), and ESR ($p<0.001$) levels, as well as metastasectomy ($p=0.033$). In multivariate analysis, age older than 75 years ($p=0.041$), tumor histological subtype ($p=0.015$), type of metastases ($p=0.049$), liver ($p=0.011$) and lymph node ($p=0.026$) metastases, and hemoglobin level ($p=0.001$) were additional factors affecting the OS in patients with nccRCC. **Conclusion.** The prognostic factors, such as age over 75 years, type of metastases, metastases to liver, lymph nodes, and hemoglobin level, may provide a personalized approach to comprehensive treatment and evaluation of survival rates in patients with nccRCC.

Key words: non-clear cell cancer, overall survival, prognostic factors.

Введение

Светлоклеточный метастатический почечно-клеточный рак (свПМКР) составляет большинство случаев рака почки (70–85 %) [1, 2], в последнее время наблюдается прогресс в разработке системной лекарственной терапии. Однако нмПМКР отличается от свмПМКР тем, что включает в себя различные гистологические типы, такие как папиллярный, хромофобный, саркоматоидный рак, и число случаев заболевания меньше. Поскольку протоколов системной лекарственной терапии при нмПМКР рекомендовано немного, препараты, используемые при свмПМКР, применяются и при нмПМКР, несмотря на то, что их эффективность хуже [2]. Согласно ретроспективным исследованиям, сунитиниб и темсиrolimus рекомендованы при метастатическом нмПМКР [3, 4]. Однако вследствие небольшого количества исследованных пациентов необходимо накопить больше данных об эффективных препаратах для лекарственной терапии нмПМКР [5, 6]. Сообщалось, что ингибиторы иммунных контрольных точек эффективны у пациентов с нмПМКР [7]. Предыдущие работы

продемонстрировали эффективность ниволумаба при метастатической почечно-клеточной карциноме (мПМКР), а также то, что ниволумаб может обеспечить долгосрочные преимущества в показателях выживаемости [8]. В настоящее время в литературе практически нет работ по анализу прогностических факторов у больных нмПМКР [9]. В настоящем исследовании мы определили независимые прогностические предикторы для пациентов с нмПМКР, статистически значимо влияющие на показатели выживаемости.

Цель исследования – изучение наиболее важных прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных с нмПМКР.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с нмПМКР (табл. 1), которым проведено комбинированное лечение на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Средний возраст больных составил 61,2 года ($67 \pm 4,8$ года). Все пациенты получали

системную противоопухолевую терапию. Наиболее часто встречался папиллярный подтип опухоли (40,3 %), низкодифференцированные образования (63,2 %), множественные метастазы (77,2 %) и неблагоприятный прогноз по IMDC (64,9 %).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Сох. Для определения наличия статистически значимых различий между двумя или более группами по одной независимой переменной использовался однофакторный анализ. Для определения влияния на зависимую переменную нескольких факторов использовался многофакторный анализ. Проведен анализ показателей ОБ у больных с нмПКР в зависимости от клиничко-морфологических показателей. Выполнен анализ отношений риска события в определенный момент времени t в одной группе по сравнению с другой группой (Hazar Ratio (HR)).

Результаты

В исследовании преобладали мужчины – 80 (70,9 %) больных. Неблагоприятный прогноз по IMDC отмечен у 74 (64,9 %) пациентов, при этом низкодифференцированные опухоли диагностированы у 72 (63,2 %). Множественные метастазы выявлены у 88 (77,2 %) больных. Эти данные говорят о том, что группа больных нмПКР обладает тяжелой метастатической нагрузкой.

При однофакторном анализе у больных нмПКР выявлено, что негативное влияние на показатели выживаемости оказывали: гистологический подтип опухоли ($p < 0,001$), статус по ECOG ($p = 0,048$), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,001$), количество метастазов ($p = 0,019$), метастазы в печень ($p = 0,012$) и лимфатические узлы ($p < 0,001$), уровень гемоглобина ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p = 0,005$), тромбоцитов ($p < 0,001$) и СОЭ ($p < 0,001$), а также проведение метастазэктомии ($p = 0,033$). (табл. 1, рис. 2–8).

Медиана ОБ составила 19,2 [95 % ДИ 14,7–24,9] мес. В зависимости от гистологического подтипа опухоли при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при папиллярном, хромофобном и саркоматоидном раке составили 39,7 % [95 % ДИ 27,15–58,18 %] и 11,4 % [95 % ДИ 4,56–28,26 %], 31,2 % [95 % ДИ 15,39–63,45 %] и 18,8 % [95 % ДИ 6,85–51,32 %], 14,3 % [95 % ДИ 7,20–28,36 %] и 6,1 % [95 % ДИ 2,05–18,33 %] соответственно ($p = 0,00043$). При

этом медиана ОБ составила 29,5, 23,6 и 10,5 мес соответственно.

В зависимости от статуса ECOG показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при ECOG 0, 1, 2, 3 составили 66,7 % [95 % ДИ 29,95–100,0 %] и 66,7 % [95 % ДИ 29,95–100,0 %], 47,1 % [95 % ДИ 31,15–71,11 %] и 18,8 % [95 % ДИ 7,93–44,67 %], 31,7 % [95 % ДИ 19,9–50,63 %] и 12,3 % [95 % ДИ 5,14–29,63 %], 7,3 % [95 % ДИ 2,46–21,75 %] и 0 % соответственно ($p < 0,0001$). Медиана ОБ при ECOG 0 не достигнута, а при ECOG 1, 2, 3 составила 31,4, 22,9 и 9,7 мес соответственно.

В зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при G1, 2, 3 составили 40,0 % [95 % ДИ 13,67–100,0 %] и 40,0 % [95 % ДИ 13,67–100,0 %], 36,2 % [95 % ДИ 22,47–58,4 %] и 15,1 % [95 % ДИ 5,88–38,8 %], 21,3 % [95 % ДИ 13,6–33,3 %] и 5,7 %

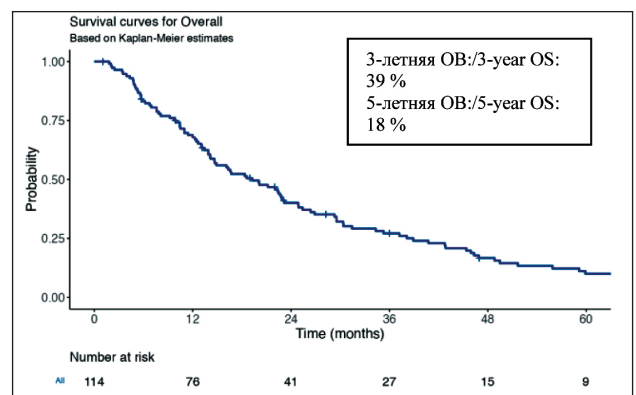


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Overall survival of patients with non-clear cell RCC.
Note: created by the authors

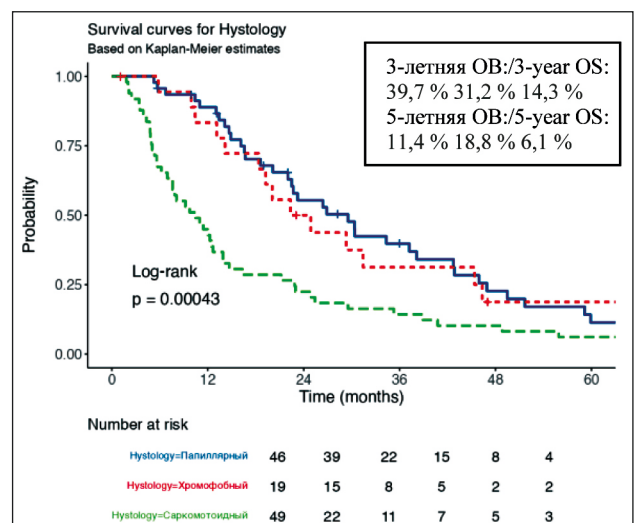


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости гистологического подтипа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2: Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on tumor histological subtype.
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных нмПКР
Patient characteristics

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients (n=114)
Пол/Gender	
Муж/Male	80 (70,2 %)
Жен/Fem	34 (29,8 %)
Возраст, лет/Age, years	
18–44	11 (9,6 %)
45–59	32 (28,1 %)
60–74	58 (50,9 %)
≥75	13 (11,4 %)
Статус по шкале ECOG/ECOG status	
0	3 (2,6 %)
1	30 (26,3 %)
2	40 (35,1 %)
3	41 (36 %)
Локализация первичной опухоли/ Localization of the primary tumor	
Справа /Right	54 (47,4 %)
Слева/Left	55 (48,2 %)
Двустороннее/Bilateral	5 (4,4 %)
Гистологический подтип опухоли/ Histologic subtype of tumor	
Папиллярный/Papillary	46 (40,3 %)
Хромофобный /Chromophobic	19 (16,7 %)
Саркоматоидный /Sarcomatoid	49 (43 %)
Степень дифференцировки/Differentiation grade	
G1	6 (5,2 %)
G2	36 (31,6 %)
G3	72 (63,2 %)
Количество метастазов/Number of metastases	
Солитарный /Solitary	8 (7 %)
Единичные/Single	18 (15,8 %)
Множественные/Multiple	88 (77,2 %)
Тип метастазов/Type of metastases	
Синхронные/Synchronous	65 (57,0 %)
Метакронные/Metachronous	49 (43,0 %)

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients (n=114)
Прогноз по IMDC/IMDC prognosis	
Благоприятный/Favorable	9 (7,9 %)
Промежуточный/Intermediate	31 (27,2 %)
Неблагоприятный/Poor	74 (64,9 %)
Локализация метастазов/Location of metastases	
Кости/Bones	38 (33,3 %)
Легкие/Lungs	66 (57,9 %)
Печень/Liver	23 (20,2 %)
Лимфатические узлы/Lymph nodes	47 (41,2 %)
Предыдущая нефрэктомия/ Prior nephrectomy	99 (86,8 %)
Гемоглобин/Hemoglobin	
Норма/Normal	73 (64 %)
<нижняя граница нормы/ <lower limit of normal	41 (36 %)
Тромбоциты/Platelets	
Норма/Normal	70 (61,4 %)
>верхняя граница нормы/ >upper limit of normal	24 (21,1 %)
< нижняя граница нормы/ lower limit of normal	20 (17,5 %)
ЛДГ/LDH	
Норма/Normal	76 (66,7 %)
>верхняя граница нормы/ >upper limit of normal	38 (33,3 %)
Щелочная фосфатаза/Alkaline phosphatase	
Норма/Normal	70 (61,4 %)
>верхняя граница нормы/ >upper limit of normal	44 (38,6 %)
СОЭ/ESR	
Норма/Normal	38 (33,3 %)
>верхняя граница нормы / >upper limit of normal	76 (66,7 %)
Метастазэктомия/Metastasectomy	13 (11,4 %)
Лучевая терапия/Radiation therapy	13 (11,4 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

[95 % ДИ 2,19–14,7 %] соответственно ($p=0,008$), при этом медиана ОВ – 26,4, 30,4 и 12,7 мес соответственно (рис. 3).

В зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при солитарных, единичных и множественных метастазах составили 62,5 % [95 % ДИ 36,54–100,0 %] и 50,0 % [95 % ДИ 25,0–99,98 %], 43,9 % [95 % ДИ 25,24–76,42 %] и 36,6 % [95 % ДИ 18,93–70,77 %], 20,7 % [95 % ДИ 13,47–31,66 %] и 0 % соответственно ($p<0,0001$), при этом медиана ОВ – 56,3, 26,4 и 14,2 мес соответственно.

В зависимости от уровня гемоглобина при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при гемоглобине в норме и анемии составили 41,08 % [95 % ДИ 30,7–55,0 %] и 16,5 % [95 % ДИ 9,3–29,4 %], 4,76 % [95 % ДИ 1,2–18,4 %] и 0 % соответственно ($p<0,0001$), при этом медиана ОВ – 26,9 и 10,5 мес соответственно.

В зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печень при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней ОВ составили 31,5 % [95 % ДИ 23,0–43,2 %] и 10,8 % [95 % ДИ 5,7–20,5 %], 6,5 % [95 % ДИ 1,0–40,7 %] и 6,5 %

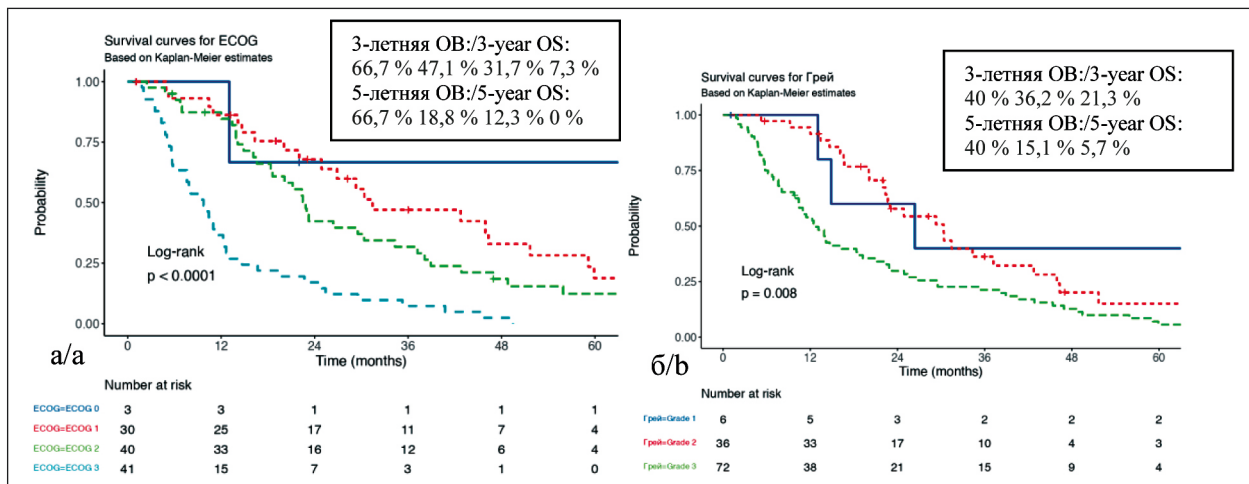


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от статуса ECOG (а) и степени дифференцировки опухоли по Fuhrman (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on ECOG status (a) and Fuhrman tumor diffraction grade (b). Note: created by the authors

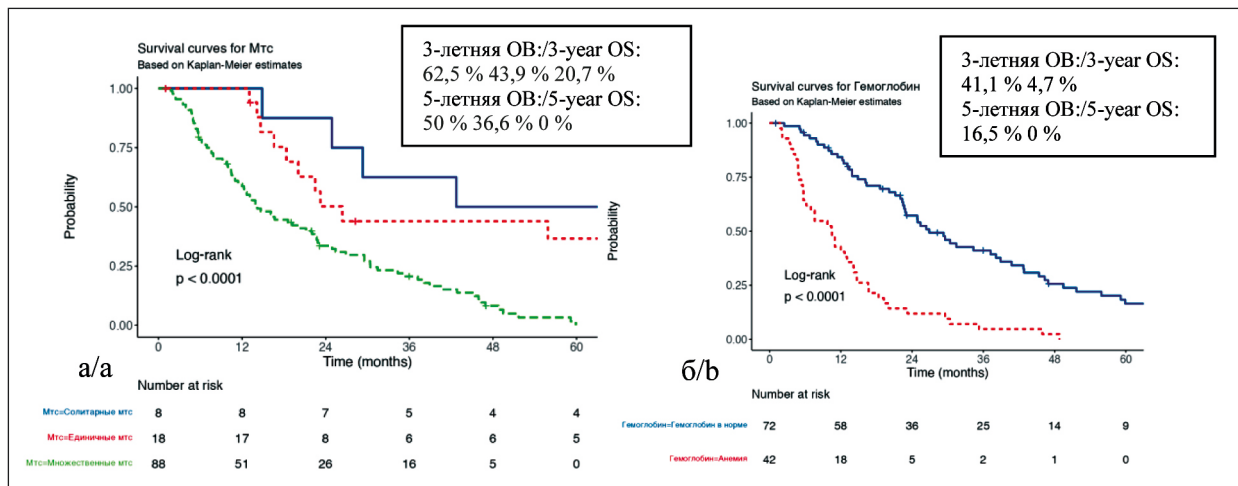


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от количества метастазов (а) и уровня гемоглобина (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on the number of metastases (a) and hemoglobin level (b). Note: created by the authors

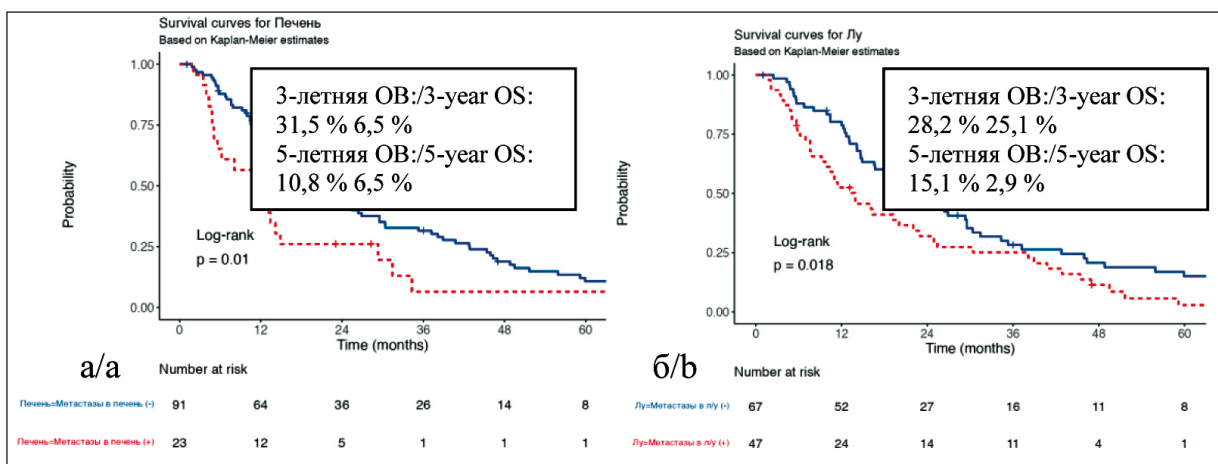


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от наличия метастазов в печень (а) и лимфатические узлы (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on the presence of liver (a) and lymph node (b) metastases. Note: created by the authors

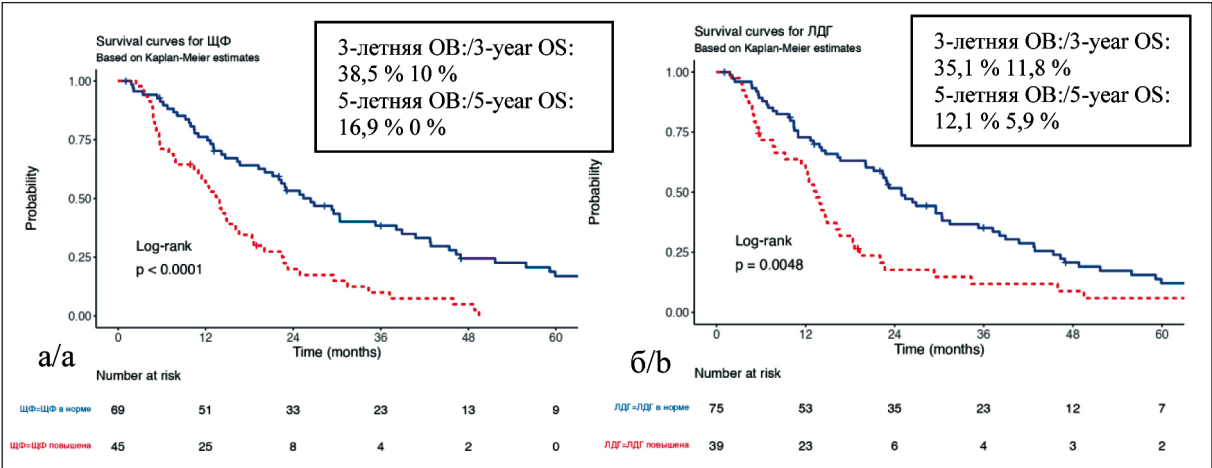


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от уровня щелочной фосфатазы (а) и ЛДГ (б).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on the level of alkaline phosphatase (a) and LDH (b).
Note: created by the authors

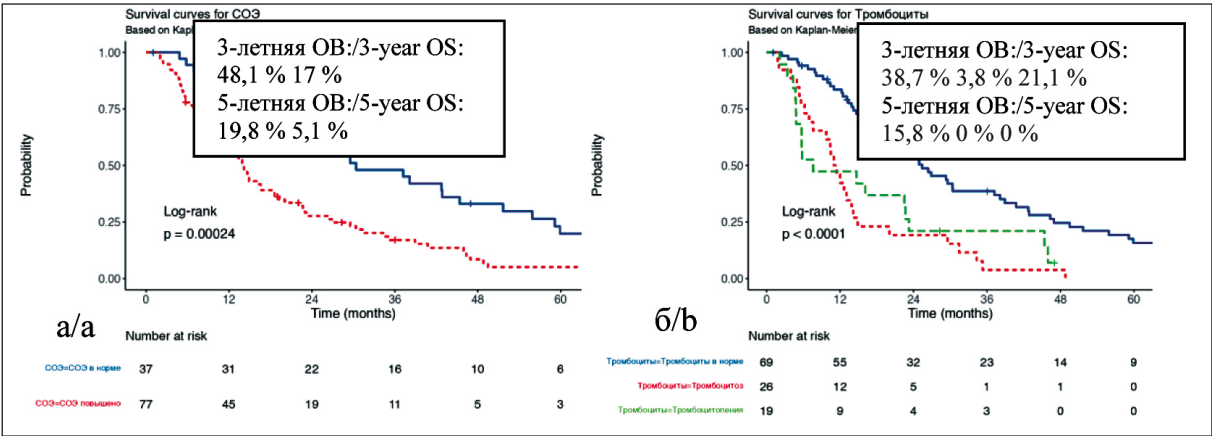


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от уровня СОЭ (а) и тромбоцитов (б).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on COE (a) and platelet count (b). Note: created by the authors

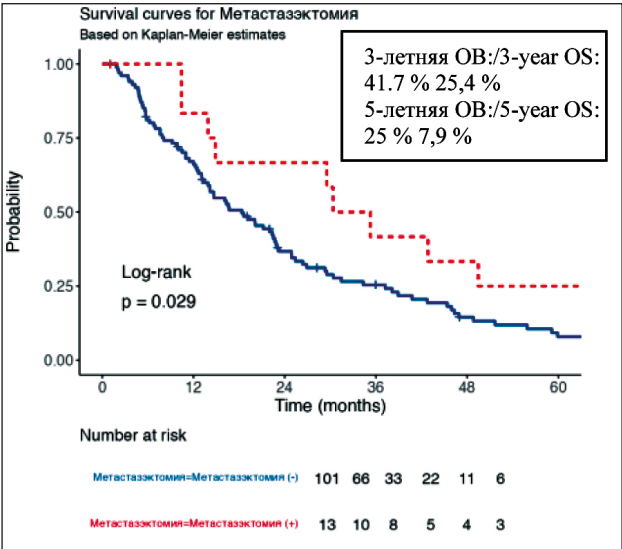


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от выполнения метастазэктомии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 8. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on metastasectomy. Note: created by the authors

[95 % ДИ 1,0–40,7 %] соответственно ($p=0,01$), при этом медиана ОБ – 22,4 и 12,0 мес.

В зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатические узлы при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 28,2 % [95 % ДИ 18,9–42,28 %] и 15,1 % [95 % ДИ 8,1–28,06 %], 25,1 % [95 % ДИ 15,1–41,7 %] и 2,9 % [95 % ДИ 0,4–18,81 %] соответственно ($p=0,018$), медиана ОБ – 22,7 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при ЩФ в норме и повышении составили 38,5 % [95 % ДИ 28,2–52,5 %] и 6,9 % [95 % ДИ 9,6–30,0 %], 10,0 % [95 % ДИ 4,0–25,0 %] и 0 % соответственно ($p<0,0001$), медиана ОБ – 26,4 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при ЛДГ в норме и повышении составили 35,11 % [95 %

Таблица 2/Table 2

**Факторы прогноза общей выживаемости больных несветлоклеточным ПКР
(однофакторный и многофакторный анализ)***

**Prognostic factors for overall survival of patients with non-clear cell RCC
(univariate and multivariate analysis)***

Фактор/Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)/ Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Однофакторный анализ/ Univariate test	Многофакторный анализ/ Multivariate test
Возраст, лет/Age, years		
18–44	–	–
45–59	1,22 (0,57–2,62, p=0,616)	1,89 (0,71–5,03, p=0,201)
60–74	1,24 (0,61–2,52, p=0,557)	2,46 (0,97–6,22, p=0,057)
≥75	1,43 (0,61–3,35, p=0,412)	3,17 (1,05–9,60, p=0,041)
Статус по шкале ECOG/ECOG status		
0	–	–
1	3,07 (0,41–22,97, p=0,274)	1,28 (0,13–12,43, p=0,832)
2	4,42 (0,60–32,63, p=0,146)	1,76 (0,18–16,90, p=0,623)
3	12,79 (1,71–95,56, p=0,013)	4,20 (0,42–41,94, p=0,222)
Гистологический подтип опухоли/Histologic subtype of tumor		
Папиллярный/Papillary	–	–
Хромофобный/Chromophobic	1,14 (0,63–2,04, p=0,671)	1,62 (0,86–3,06, p=0,139)
Саркоматоидный/Sarcomatoid	2,24 (1,45–3,45, p<0,001)	1,91 (1,13–3,22, p=0,015)
Степень дифференцировки/Differentiation grade		
G1	–	–
G2	1,59 (0,55–4,65, p=0,393)	0,46 (0,09–2,42, p=0,360)
G3	2,82 (1,01–7,86, p=0,048)	0,47 (0,09–2,54, p=0,382)
Тип метастазов/Type of metastases		
Синхронные/Synchronous	–	–
Метахронные/Metachronous	0,73 (0,49–1,09, p=0,121)	1,85 (1,00–3,40, p=0,04)
Количество метастазов/Number of metastases		
Солитарный /Solitary	–	–
Единичные/Single	1,40 (0,55–3,54, p=0,478)	0,66 (0,19–2,31, p=0,514)
Множественные/Multiple	4,53 (1,89–10,85, p=0,001)	1,58 (0,39–6,43, p=0,521)
Метастазы в печень/Liver metastases		
Нет/Present	–	–
Есть/Absent	1,87 (1,15–3,05, p=0,012)	2,89 (1,27–6,55, p=0,011)
Метастазы в лимфатические узлы/Lymph nodes metastases		
Нет/Present	–	–
Есть/Absent	1,62 (1,08–2,42, p=0,019)	1,94 (1,08–3,49, p=0,026)
Гемоглобин/Hemoglobin	3,68 (2,39–5,66, p<0,001)	3,13 (1,58–6,23, p=0,001)
ЩФ/ALP	2,46 (1,61–3,76, p<0,001)	1,55 (0,84–2,88, p=0,161)
ЛДГ/LDH	1,80 (1,19–2,72, p=0,005)	1,13 (0,60–2,11, p=0,709)
СОЭ/ESR	2,22 (1,44–3,44, p<0,001)	1,43 (0,74–2,75, p=0,283)
Тромбоциты/Platelets	2,92 (1,79–4,76, p<0,001)	0,96 (0,42–2,20, p=0,920)
	2,22 (1,27–3,88, p=0,005)	0,98 (0,47–2,02, p=0,951)
Метастазэктомия/Metastasectomy	0,48 (0,25–0,94, p=0,033)	0,48 (0,21–1,12, p=0,089)

Примечания: * – приведены только факторы, которые продемонстрировали прогностическую значимость; таблица составлена авторами.

Notes: * – shows only factors that have demonstrated prognostic significance; created by the authors.

ДИ 25,5–48,4 %] и 12,1 % [95 % ДИ 6,2–23,7 %], 11,8 % [95 % ДИ 4,8–29,1 %] и 5,9 % [95 % ДИ 1,6–22,4 %] соответственно (p=0,0048), медиана ОВ – 24,9 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня СОЭ при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при нормальных и повышенных

показателях СОЭ составили 48,1 % [95 % ДИ 33,93–68,1] и 19,8 % [95 % ДИ 9,87–39,8 %], 17,0 % [95 % ДИ 10,14–28,7 %] и 5,1 % [95 % ДИ 1,74–15,1 %] соответственно (p=0,00024), медиана ОВ – 30,4 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня тромбоцитов показатели 3- и 5-летней выживаемости при нормальных,

повышенных и сниженных показателях составили 38,7 % [95 % ДИ 28,25–52,9 %] и 15,8 % [95 % ДИ 8,75–28,6 %], 3,8 % [95 % ДИ 0,56–26,3 %] и 0 %, 21,1 % [95 % ДИ 8,81–50,3 %] и 0 % соответственно ($p < 0,0001$), медиана ОВ – 25,4, 11,2 и 7,6 мес соответственно.

В зависимости от проведения метастазэктомии при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при выполнении или невыполнении данной циторедуктивной операции составили 25,41 % [95 % ДИ 17,9–36,0 %] и 7,92 % [95 % ДИ 3,8–16,6 %], 41,67 % [95 % ДИ 21,3–81,4 %] и 25,0 % [95 % ДИ 9,4–66,6 %] соответственно ($p = 0,029$), при этом медиана ОВ – 32,8 и 18,4 мес соответственно.

При многофакторном анализе возраст старше 75 лет [OR=3,17 (95 % ДИ 1,05–9,60)], гистологический подтип опухоли [OR=1,91 (95 % ДИ 1,13–3,22)], тип метастазов [OR=1,85 (95 % ДИ 1,00–3,40)], метастазы в печень [OR=2,89 (95 % ДИ 1,27–6,55)] и лимфатические узлы [OR=1,94 (95 % ДИ 1,08–3,49)] и уровень гемоглобина [OR=3,13 (95 % ДИ 1,58–6,23)] были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов с нмПКР (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на то, что в последнее десятилетие возможности лечения свПКР значительно расширились, данные об эффективности такого лечения у пациентов с несвПКР немногочисленны [10, 11]. В исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации кабозантиниб и ниволумаба у пациентов с нмПКР [12]. В другом исследовании, РАРМЕТ 2, изучалась комбинация кабозантиниб + атезолизумаб в сравнении с кабозантинибом в монорежиме у пациентов с метастатическим папиллярным ПКР [13]. Наше исследование в реальной клинической практике позволило выявить

дополнительные факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости. Показатели ОВ составили 39 и 18 мес, что сопоставимо с результатами R.J. Motzer et al. [14] и J. Graham et al. [15]. Кроме того, несмотря на то, что размер нашей выборки ограничен, мы показали, что показатели выживаемости пациентов с саркоматоидным подтипом ПКР хуже, чем у пациентов без саркоматоидного компонента, что также согласуется с результатами предыдущих исследований [16].

Основным ограничением данного исследования является то, что многие пациенты, находящиеся в базе данных, получали лечение до 2018 г., когда стандарт лечения перешел от монотерапии VEGF к комбинированной терапии. Ретроспективный дизайн и небольшое количество случаев нмПКР не позволили проанализировать каждый гистологический тип в отдельности.

Большинство пациентов получали только терапию VEGF. Это отражает исторические модели лечения и результаты по сравнению с текущим стандартом лечения. В настоящее время существует большая потребность в клинических исследованиях больных с различными подтипами несветлоклеточного рака почки для выявления новых драйверных мутаций, прогностических биомаркеров ответа и персонализированных методов лечения для увеличения показателей выживаемости.

Заключение

Возраст старше 75 лет, гистологический подтип опухоли, тип метастазов, метастазы в печень и лимфатические узлы и уровень гемоглобина были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов с нмПКР. Данные прогностические факторы могут обеспечить персонализированный подход к комплексному лечению и повышению показателей выживаемости у пациентов с несветлоклеточным ПКР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sims J.N., Yedjou C.G., Abugri D., Payton M., Turner T., Miele L., Tchounwou P.B. Racial Disparities and Preventive Measures to Renal Cell Carcinoma. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(6). doi: 10.3390/ijerph15061089.
2. Bedke J., Gauler T., Grünwald V., Hegele A., Herrmann E., Hinz S., Janssen J., Schmitz S., Schostak M., Tesch H., Zastrow S., Miller K. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2017; 35(2): 179–88. doi: 10.1007/s00345-016-1868-5.
3. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W.M., Jones R.J., Garcia J.A., Vaishampayan U.N., Picus J., Hawkins R.E., Hainsworth J.D., Kollmannsberger C.K., Logan T.F., Puzanov I., Pickering L.M., Ryan C.W., Protheroe A., Lusk C.M., Oberg S., George D.J. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 378–88. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00515-X.
4. Dutcher J.P., de Souza P., McDermott D., Figlin R.A., Berkenblit A., Thiele A., Krygowski M., Strahs A., Feingold J., Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*. 2009; 26(2): 202–9. doi: 10.1007/s12032-009-9177-0.
5. Bergmann L., Grünwald V., Maute L., Grimm M.O., Weikert S., Schleicher J., Klotz T., Greiner J., Flörcken A., Hartmann A., Gauler T.

A Randomized Phase IIa Trial with Temsirolimus versus Sunitinib in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Intergroup Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal Cell Cancer (IAGN) of the German Cancer Society. *Oncol Res Treat*. 2020; 43(7–8): 333–39. doi: 10.1159/000508450.

6. Chahoud J., Msaouel P., Campbell M.T., Bathala T., Xiao L., Gao J., Zurita A.J., Shah A.Y., Jonasch E., Sharma P., Tannir N.M. Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020; 25(3): 252–58. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0372.

7. Wallis C.J.D., Butaney M., Satkunasivam R., Freedland S.J., Patel S.P., Hamid O., Pal S.K., Klaassen Z. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 529–36. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5904.

8. Tomita Y., Fukasawa S., Shinohara N., Kitamura H., Oya M., Eto M., Tanabe K., Saito M., Kimura G., Yonese J., Yao M., Uemura H. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49(6): 506–14. doi: 10.1093/jcco/hyz026.

9. Drobnier J., Portal D., Runcie K., Yang Y., Singer E.A. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Car-

cinoma: Examining Modern Therapeutic Strategies for a Notoriously Challenging Malignancy. *J Kidney Cancer VHL*. 2023; 10(3): 37–60. doi: 10.15586/jkcvhl.v10i3.295.

10. Powles T., Plimack E.R., Soulières D., Waddell T., Stus V., Gafanov R., Nosov D., Pouliot F., Melichar B., Vynnychenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., McDermott R.S., Bedke J., Tamada S., Yin L., Chen M., Molife L.R., Atkins M.B., Rini B.I. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(12): 1563–73. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020; 21(12). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30699-9.

11. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14): 1277–90. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.

12. Lee C.H., Voss M.H., Carlo M.I., Chen Y.B., Zucker M., Knezevic A., Lefkowitz R.A., Shapnik N., Dadoun C., Reznik E., Shah N.J., Owens C.N., McHugh D.J., Aggen D.H., Laccetti A.L., Kotecha R., Feldman D.R., Motzer R.J. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. *J Clin Oncol*. 2022; 40(21): 2333–41. doi: 10.1200/JCO.21.01944.

13. Barata P., Tangen C., Plets M., Thompson Jr I.M., Narayan V., George D.J., Heng D.Y.C., Shuch B., Stein M., Gulati S., Tretiakova M., Tripathi A., Bjarnason G.A., Humphrey P., Adeniran A., Vaishampayan U.,

Alva A., Zhang T., Cole S., Lara Jr P.N., Lerner S.P., Balzer-Haas N., Pal S.K. Final Overall Survival Analysis of S1500: A Randomized, Phase II Study Comparing Sunitinib With Cabozantinib, Crizotinib, and Savolitinib in Advanced Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2024; 42(33): 3911–16. doi: 10.1200/JCO.24.00767.

14. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H. Jr, Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1103–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.

15. Graham J., Wells J.C., Dudani S., Gan C.L., Donskov F., Lee J.L., Kollmannsberger C.K., Meza L., Beuselinck B., Hansen A., North S.A., Bjarnason G.A., Sayegh N., Kanesvaran R., Wood L.A., Hotte S.J., McKay R.R., Choueiri T.K., Heng D.Y.C. Outcomes of patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur J Cancer*. 2022; 171: 124–32. doi: 10.1016/j.ejca.2022.05.002.

16. Hahn A.W., Surasi D.S., Viscuse P.V., Bathala T.K., Wiele A.J., Campbell M.T., Zurita A.J., Shah A.Y., Jonasch E., Gao J., Goswami S., Alhalabi O., Rao P., Sircar K., Tannir N.M., Msaouel P. Treatment Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid and/or Rhabdoid Dedifferentiation After Progression on Immune Checkpoint Therapy. *Oncologist*. 2024; 29(5): 392–99. doi: 10.1093/oncolo/oyad302.

Поступила/Received 16.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 25.11.2024

Принята к публикации/Accepted 24.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач отделения онкоурологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный специалист по клинической онкологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Ширококорд Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий онкоурологическим отделением, ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (пос. Истра, Россия). ORCID: 0000-0003-4109-6451.

Кострицкий Станислав Викторович, онкоуролог, ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (пос. Истра, Россия). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Дмитрий Владимирович: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Ширококорд Валерий Иванович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи.

Кострицкий Станислав Викторович: сбор материала, анализ полученных данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Городского клинического онкологического диспансера (Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56), протокол № 3863 от 22.10.22.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Semenov, MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Urologic oncologist, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Rashida V. Orlova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Valery I. Shirokorad, MD, Head of the Urologic Oncology Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4109-6451.

Stanislav V. Kostritsky, MD, Urologic Oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Semenov: data collection, data analysis, writing of the manuscript.

Rashida V. Orlova: data analysis, editing of the manuscript.

Valery I. Shirokorad: study design, data collection, editing of the manuscript.

Stanislav V. Kostritsky: data collection, data analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia), protocol No. 3863 dated October 22, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69
УДК: 616.65-006.6:575.113



Для цитирования: Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Сёмина М.В., Морозова Н.С., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Анализ дефицита гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 59–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69

For citation: Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Otradnova E.A., Nikitina A.S., Kashko K.A., Syomina M.V., Morozova N.S., Shestakova A.D., Kuligina E.Sh., Imyaninov E.N. Analysis of homologous recombination deficiency in prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 59–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-59-69

АНАЛИЗ ДЕФИЦИТА ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Иевлева, С.Н. Алексахина, А.П. Соколенко, Е.А. Отраднова,
А.С. Никитина, К.А. Кашко, М.В. Сёмина, Н.С. Морозова, А.Д. Шестакова,
Е.Ш. Кулигина, Е.Н. Имянитов

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

Аннотация

Актуальность. Мутации в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR) (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN* и др.) обнаруживаются у 20–25 % пациентов с метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) и служат основанием для назначения терапии PARP-ингибиторами. Чувствительность к этим препаратам обусловлена дефицитом гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Deficiency, HRD) в опухоли. Роль повреждений в иных генах, помимо *BRCA1/2*, в возникновении HRD до сих пор полностью не выяснена. **Цель исследования** – оценить присутствие дефицита гомологичной рекомбинации ДНК при РПЖ с мутациями в разных генах HRR. **Материал и методы.** Парные образцы опухолевой и нормальной ДНК от 272 пациентов с РПЖ были исследованы при помощи таргетной NGS-панели HiSNP Ultra Panel v1.0 (NanodigmBio). На основании полученных профилей нарушений копийности был определен индекс HRD, объединяющий 3 характеристики хромосомной нестабильности: количество протяженных участков потери гетерозиготности (LOH), хромосомных разрывов между фрагментами разной копийности длиной более 10 Мб (LST) и участков аллельного дисбаланса в области теломер (TAI). Величина индекса HRD была сопоставлена в разных категориях РПЖ при помощи критерия Манна–Уитни. **Результаты.** В число исследованных случаев вошли 58 РПЖ с патогенными/предположительно патогенными мутациями в хотя бы одном из 34 генов HRR и 214 РПЖ без мутаций HRR. Медиана индекса HRD в группах опухолей с мутациями *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, другими мутациями HRR и без мутаций HRR составила 41,0, 22,5, 7,5, 14,0 и 9,0 соответственно. В *BRCA2*-ассоциированных опухолях индекс HRD был достоверно выше, чем во всех перечисленных категориях РПЖ ($p < 0,01$ для всех сравнений), кроме случаев с мутациями *ATM*, для которых отличие не достигло формального уровня значимости ($p = 0,051$). Дефицит гомологичной рекомбинации, определенный как индекс $HRD \geq 25$, наблюдался в 19/58 (32,8 %) РПЖ с мутациями HRR и в 40/214 (18,7 %) опухолях без мутаций HRR ($p = 0,03$). В опухолях без мутаций HRR индекс HRD был значительно выше при наличии соматических мутаций *TP53* ($p < 0,0001$). **Заключение.** В отличие от РПЖ с мутациями *BRCA2*, большинство опухолей с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *FANCM*, *BRCA1* не характеризуются выраженным дефицитом гомологичной рекомбинации. В случае повреждений гена *ATM* примерно половина РПЖ имеет высокий индекс HRD. Определение индекса HRD позволяет выявить значительное число (5–19 %, в зависимости от выбранного порогового значения) опухолей с HRD среди РПЖ, не содержащих мутаций в генах HRR.

Ключевые слова: рак предстательной железы, дефицит гомологичной рекомбинации, хромосомная нестабильность, индекс HRD, мутации в генах гомологичной рекомбинации, PARP-ингибиторы.

ANALYSIS OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY IN PROSTATE CANCER

A.G. Iyevleva, S.N. Aleksakhina, A.P. Sokolenko, E.A. Otradnova, A.S. Nikitina, K.A. Kashko, M.V. Syomina, N.S. Morozova A.D., Shestakova, E.Sh. Kuligina, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

Abstract

Background. Mutations in homologous recombination repair (HRR) genes (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, etc.) are found in 20–25 % of patients with metastatic prostate cancer (PC) and are an indication for prescription of PARP inhibitors. Sensitivity to these drugs results from homologous recombination deficiency (HRD) in the tumor. It is currently not fully elucidated which HRR genes besides *BRCA1/2* cause HRD. **The aim of the study** was to evaluate the presence of homologous recombination deficiency in PC associated with mutations in different HRR genes. **Material and Methods.** Paired tumor and normal DNA samples from 272 PC patients were examined using the HiSNP Ultra Panel v1.0 NGS panel (Nanodigmio). Tumor copy number variation profiles were used to obtain the HRD score, which was determined as the unweighted sum of three characteristics: the number of chromosomal regions with loss of heterozygosity (LOH), large scale state transitions (LST), and telomeric allelic imbalances (TAI). HRD scores in different PC categories were compared using the Mann–Whitney test. **Results.** The studied case series included 58 PCs with pathogenic/likely pathogenic mutations in at least one of 34 HRR genes, and 214 PCs without HRR mutations. The median HRD scores in the groups with *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, other HRR mutations and without HRR mutations were 41, 22.5, 7.5, 7.5, 14 and 9, respectively. The HRD score was significantly higher in *BRCA2*-associated tumors than in other PC categories ($p < 0.01$ for all comparisons), except in cases with *ATM* mutations, where the difference did not reach formal significance ($p = 0.051$). Homologous recombination deficiency, defined as HRD score ≥ 25 , was observed in 19/58 (32.8 %) PCs with HRR mutations and 40/214 (18.7 %) tumors without HRR mutations ($p = 0.03$). In tumors without HRR mutations, the HRD score was significantly higher in the presence of somatic *TP53* mutations ($p < 0.0001$). **Conclusion.** In contrast to *BRCA2*-associated PCs, most tumors with mutations in the *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *FANCM*, *BRCA1* genes are not characterized by homologous recombination deficiency. In the case of *ATM* gene lesions, approximately half of PCs have a high HRD score. Testing for HRD score allows identification of a significant proportion (5–19 %, depending on the threshold chosen) of tumors with HRD among PCs that do not contain mutations in HRR genes.

Key words: prostate cancer, homologous recombination deficiency, chromosomal instability, HRD score, mutations in homologous recombination genes, PARP inhibitors.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте злокачественным новообразованием у мужчин. В отличие от локализованных форм, имеющих практически 100 % 5-летнюю выживаемость, метастатический гормонорезистентный РПЖ (мгрРПЖ) плохо поддается терапии и характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. Важным шагом для поиска новых возможностей терапии РПЖ стало установление высокой частоты нарушений в генах репарации ДНК, в частности гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR), при данном типе опухолей. До 20–25 % метастатических карцином простаты содержат наследственные или соматические мутации в генах HRR. Дефицит репарации по механизму гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair deficiency, HRD) делает опухолевые клетки уязвимыми к ДНК-повреждающим воздействиям и ассоциирован с чувствительностью

к производным платины и ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторам). В 2020 г. PARP-ингибиторы олапариб и рукапариб были одобрены к применению для мгрРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК; в дальнейшем одобрение получили также комбинации олапариба, рукапариба и нирапариба с антиандрогенными препаратами второго поколения [2].

Несмотря на эти многообещающие результаты, ряд вопросов относительно генетической диагностики и отбора пациентов на терапию PARP-ингибиторами при РПЖ остается открытым. К примеру, дизайн исследований PARP-ингибиторов при РПЖ предусматривал тестирование ограниченного числа генов гомологичной рекомбинации (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*). Очевидно, что поиск отдельных мутаций может «упускать» опухоли с феноменом HRD, вызванным повреждениями не

включенных в панели локусов или иными, например эпигенетическими, причинами.

Более универсальным по сравнению с поиском отдельных мутаций способом предсказания чувствительности к ДНК-повреждающей терапии может служить анализ функциональных последствий дефицита репарации ДНК. На примере *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей показано, что отсутствие эффективной коррекции двуниевых разрывов ДНК в геноме приводит к повышенной хромосомной нестабильности за счет активации альтернативных, менее точных путей репарации, и появлению специфических профилей структурных и однонуклеотидных мутаций. Для *BRCA1/2*-зависимых карцином характерны присутствие профиля однонуклеотидных замен 3-го типа (COSMIC mutational signature 3), особого паттерна потерь гетерозиготности, повышенное число делеций с гомологичными фланкирующими областями, преобладание делеций над инсерциями, повышенная частота делеций размером более 10 п.о. и др. [3–5] Наиболее надежная идентификация последствий дефицита гомологичной рекомбинации достигается с помощью полногеномного или полноэкзомного секвенирования, однако эти методы недоступны для рутинного практического использования.

Приемлемой альтернативой может выступать анализ отдельных показателей геномной нестабильности и признаков HRD на основе таргетных панелей для NGS. В 2016 г. был предложен т.н. индекс HRD (HRD score), объединяющий 3 характеристики хромосомной нестабильности: количество участков потери гетерозиготности размером более 15 Мб (genomic LOH), хромосомных разрывов между фрагментами с разной копийностью протяженностью более 10 Мб (large-scale state transitions, LST) и участков аллельного дисбаланса в области теломер (telomeric allelic imbalance, TAI) [6]. Этот показатель имеет предиктивное значение для PARP-ингибиторов и препаратов платины при раке молочной железы (РМЖ) и раке яичника (РЯ) [6–11]. Диагностическая и предиктивная роль этих характеристик при РПЖ менее изучена. Неизвестно также, какие пороговые значения HRD score или аналогичных показателей значимы для РПЖ: имеются сведения о том, что в случае мутаций *BRCA1/2* при РПЖ уровень хромосомной нестабильности в целом ниже, чем при *BRCA*-зависимом РМЖ или РЯ [12, 13].

Цель исследования – изучение феномена дефицита гомологичной рекомбинации при РПЖ с помощью определения индекса HRD, а также сопоставление этого индекса у пациентов с мутациями в разных генах HRR.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили опухоли предстательной железы от пациентов,

прошедших молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2022–24 гг., с известным статусом мутаций в генах HRR. В число исследованных случаев вошла группа из 58 РПЖ с патогенными/предположительно патогенными мутациями в хотя бы одном из 34 генов HRR (табл. 1) и группа из 214 РПЖ без мутаций. Статус задействованных в HRR генов (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *CDK12*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *ATR*, *BLM*, *CHEK1*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *MRE11*, *PPP2R2A*, *RAD50*, *RAD52*, *RBBP8*, *RPA1*, *SLX4*, *XRCC2*, *TP53*) был определен при помощи таргетного высокопроизводительного секвенирования с использованием панели HRR35 (Nanodigmbio, КНР). Оценка профилей нарушений копийности в исследуемой выборке была осуществлена в результате таргетного NGS-анализа с применением панели HiSNP Ultra Panel v1.0 (Nanodigmbio, КНР). Панель зондов HiSNP позволяет проанализировать статус более 52 000 частых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с шагом около 50Kb и подходит для определения показателя дефицита гомологичной рекомбинации HRD score (индекс HRD). Материалом для NGS-анализа служили парные образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови и архивных опухолевых образцов, содержащих не менее 10 % опухолевых клеток. Выделение ДНК из срезов архивного гистологического опухолевого материала выполнялось с применением набора ExtractDNA FFPE (Евроген, Россия).

Для пробоподготовки ДНК-библиотек для секвенирования применялся набор реактивов NadPrep EZ DNA Library Preparation Kit (Nanodigmbio, КНР). Концентрация и качество полученных ДНК-библиотек оценивались на флуориметре Qubit (Thermo Fisher Scientific) и на фрагментном анализаторе Fragment Analyzer 5200 (Agilent). ДНК-библиотеки с концентрацией не менее 500 нг смешивали для обогащения по 12 штук. Обогащение с таргетными зондами выполнялось с применением набора реактивов NadPrep Hybrid Capture Reagents (Nanodigmbio, КНР) по протоколу производителя. Для циркуляризации библиотек использовался набор NadPrep Universal Circularization Kit (Nanodigmbio, КНР). Секвенирование готовых ДНК-библиотек выполнялось в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону на оборудовании DNBSEQ-50 (MGItch, КНР).

Первичная биоинформатическая обработка данных секвенирования состояла из стандартных этапов: генерации файлов FASTQ, оценки качества и выравнивания полученных последовательностей на референсный геном человека hg19 с помощью инструмента BWA. Анализ соматических нарушений копийности и построение соответствующих графиков (CNV plots) были выполнены с помощью интегрированного в пакет GATK инструмента

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследованной группы РПЖ
Characteristics of the studied prostate cancer sample

Параметры/Parameters	Выборка РПЖ/PC sample (n=272)
Медиана возраста на момент диагноза (возрастной диапазон), лет/ Median age (age range), years	65 (42–85)
Размер опухоли (T)/Tumor size (T)	
T1	7 (2,6 %)
T2	52 (19,1 %)
T3	65 (23,9 %)
T4	36 (13,2 %)
nd	112 (41,2 %)
Вовлеченность лимфоузлов (N)/Lymph node involvement (N)	
N0	73 (26,8 %)
N1	77 (28,3 %)
nd	122 (44,9 %)
Отдаленные метастазы (M)/Distant metastasis (M)	
M0	55 (20,2 %)
M1	97 (35,7 %)
nd	120 (44,1 %)
Стадия/Stage	
1	6 (2,2 %)
2	24 (8,8 %)
3	11 (4,0 %)
4	109 (40,1 %)
Нет данных/No data	122 (44,9 %)
Индекс Глисона/Gleason score	
<8	162 (59,6 %)
≥8	81 (29,8 %)
nd	29 (10,7 %)
Присутствие мутаций в генах HRR/Mutations in HRR genes	
Да/Yes	58 (21,3 %)*
Нет/No	214 (78,7 %)

Примечания: * – включая мутации *BRCA2* (n=9), *ATM* (n=12), *CHEK2* (n=8), *NBN* (n=4), *CDK12* (n=4), *FANCM* (n=3), *BRCA1* (n=3), *BLM* (n=3), *MRE11* (n=2), сочетание мутаций *ATM* и *BRCA2* (n=1), *ATM* и *BRCA1* (n=1), *CHEK2* и *ATM* (n=1), по одному случаю с мутациями *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54L*, *XRCC2*; таблица составлена авторами.

Notes: * Including mutations in *BRCA2* (n=9), *ATM* (n=12), *CHEK2* (n=8), *NBN* (n=4), *CDK12* (n=4), *FANCM* (n=3), *BRCA1* (n=3), *BLM* (n=3), *MRE11* (n=2), mutations in *ATM* and *BRCA2* (n=1), *ATM* and *BRCA1* (n=1), *CHEK2* and *ATM* (n=1), and single mutations in *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54L*, *XRCC2*; created by the authors.

ACNV [14]. Индекс HRD рассчитывался как сумма показателей LOH, TAI и LST [6].

Сравнение величины индекса HRD в разных категориях РПЖ выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни. Распределение клинических характеристик в группах больных с высоким и низким HRD score с осуществлялось с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Индекс HRD при РПЖ
с мутациями в генах HRR

Индекс HRD был проанализирован по отдельности в группах опухолей с мутациями в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *BRCA1* и *CDK12* и среди остальных РПЖ с единичными мутациями в разных генах – участниках системы HRR. В 9

случаях с мутациями *BRCA2* (6 наследственных и 3 соматических мутации) (рис. 1) медиана индекса составила 41, и в 8 из 9 случаев он был выше 25. Из 6 РПЖ с герминальными мутациями 5 имели потерю гетерозиготности (Loss Of Heterozygosity, LOH) *BRCA2* в опухоли, величина индекса HRD в них составила 25, 38, 40, 42, 105.

В 12 РПЖ с мутациями *ATM* (8 соматических мутаций, 2 наследственных с потерей гетерозиготности в опухоли и 2 случая с сочетанием наследственной и соматического вариантов) медиана HRD score (22,5) оказалась ниже, чем в *BRCA2*-ассоциированных опухолях, с пограничным уровнем достоверности (p=0,051, Mann–Whitney).

В группе из 8 опухолей с мутациями *CHEK2* (7 наследственных мутаций, включая 3 случая потери гетерозиготности в опухоли, и 1 соматическая) индекс HRD также был ниже, чем в РПЖ

с мутациями *BRCA2* (медиана – 7,5, $p=0,006$) или *ATM* ($p=0,041$).

В оставшихся 29 случаях с повреждениями различных генов системы HRR медиана индекса HRD составила 14, что было значимо ниже, чем в присутствии мутаций *BRCA2* ($p=0,004$). При этом в 4 опухолях с мутациями *NBN* (2 наследственные мутации без LOH и 2 соматические) индекс HRD равнялся 0, 3, 9, 46; а в трех РПЖ с мутациями *BRCA1* (2 герминальных без LOH и одно сочетание наследственного и соматического варианта) – 5, 6 и 20.

В анализ были включены 4 РПЖ с соматическими вариантами *CDK12*, в двух из них в опухоли присутствовали двойные мутации. Примечательно, что в обеих карциномах с двойными мутациями наблюдался высокий уровень хромосомной нестабильности (HRD score 39 и 48), в то время как в РПЖ с единичными мутациями *CDK12* – более низкий (HRD score 8 и 21).

Индекс HRD при РПЖ без мутаций в генах HRR

Среди 214 РПЖ без выявленных повреждений в генах HRR индекс HRD был существенно ниже (медиана 9), чем в *BRCA2*-ассоциированных карциномах ($p=0,0003$), не отличался от группы с отдельными менее частыми мутациями в разных генах HRR ($n=29$) ($p=0,448$) и был несколько ниже, чем в опухолях с мутациями *ATM* ($p=0,05$).

Помимо напрямую задействованных в HRR локусов, во всех опухолях были протестированы мутации в гене *TP53*. Сравнение карцином с соматическими вариантами *TP53* ($n=35$) и без них

($n=179$) продемонстрировало ассоциацию между статусом *TP53* и индексом HRD. Этот показатель был значительно выше при наличии мутаций *TP53* (медиана HRD score – 28 и 8 соответственно, $p<0,00001$). Данная закономерность не наблюдалась при анализе HRR-позитивных случаев ($p=0,441$) (рис. 2).

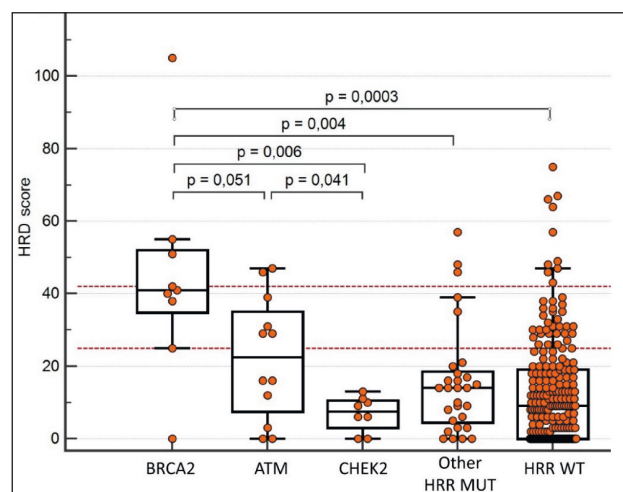


Рис. 1. Распределение индекса HRD в РПЖ с мутациями в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, других генах HRR (Other HRR MUT) и в опухолях без выявленных мутаций HRR (HRR WT). Горизонтальными линиями отмечены пороговые значения индекса HRD: предлагаемое в данной работе (25) и «традиционное» (42). Примечание: рисунок выполнен авторами

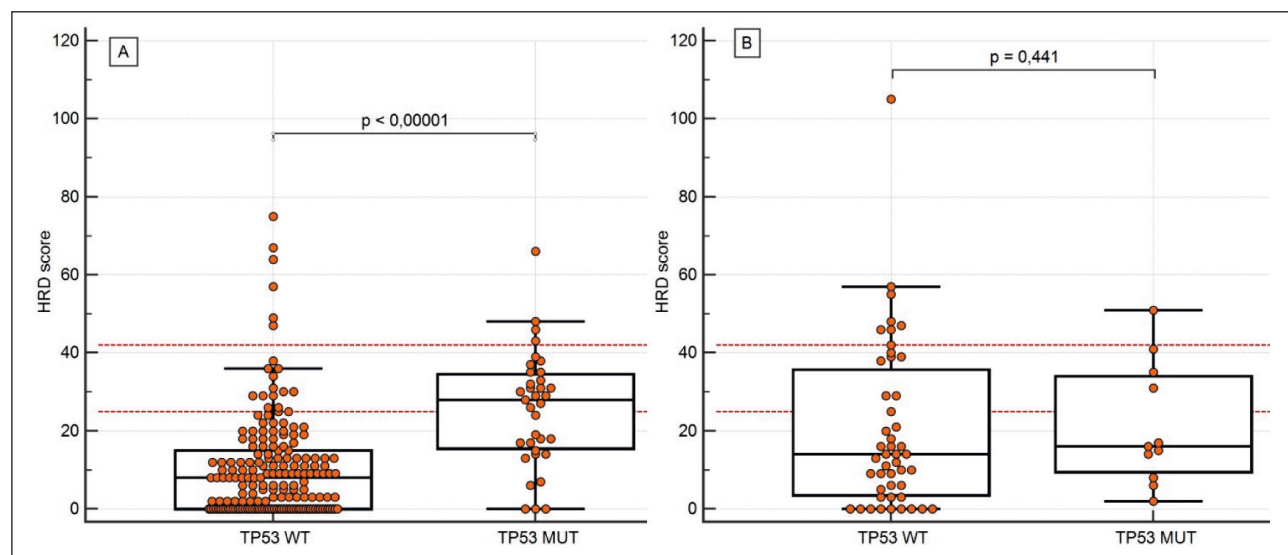


Рис. 2. Ассоциация между индексом HRD и присутствием соматических мутаций *TP53*: А – в опухолях без мутаций HRR; В – в опухолях с мутациями HRR. Горизонтальными линиями отмечены пороговые значения индекса HRD: предлагаемое в данной работе (25) и «традиционное» (42). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Association between HRD index and the presence of somatic *TP53* mutations. A – in tumours without HRR mutations; B – in tumours with HRR mutations. Horizontal lines indicate HRD index thresholds: proposed in this study (25) and “traditional” (42). Note: created by the authors

Выбор порогового значения индекса HRD для определения наличия дефицита гомологичной рекомбинации при РПЖ

Биаллельная инактивация гена *BRCA2* – классический пример генетических нарушений, приводящих к дефициту гомологичной рекомбинации. Общепринятое пороговое значение индекса HRD для диагностики дефицита гомологичной рекомбинации (42) было рассчитано при анализе *BRCA1/2*-позитивных карцином яичника: 95 % таких опухолей имели индекс ≥ 42 [6]. Для определения порогового значения при РПЖ мы применили аналогичный подход, то есть использовали *BRCA2*-позитивные опухоли в качестве «эталонов». Практически все РПЖ с мутациями *BRCA2* (8/9, 89 %), за исключением одного случая без потери гетерозиготности, имели HRD score ≥ 25 . Эта величина была принята в качестве альтернативного порогового значения для разграничения присутствия/отсутствия HRD. При использовании этого порога доля случаев с предполагаемым дефицитом гомологичной рекомбинации составила 19/58 (32,8 %) при РПЖ с любыми мутациями HRR (включая *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и более редкие мутации) и 40/214 (18,7 %) в опухолях без мутаций ($p=0,03$). Помимо *BRCA2*-ассоциированных опухолей, среди РПЖ с мутациями HRR индекс HRD ≥ 25 наблюдался при мутациях *ATM* ($n=6$), *CDK12* ($n=2$), *FANCA* ($n=1$), *FANCM* ($n=1$), *NBN* ($n=1$).

Анализ ассоциаций между дефицитом гомологичной рекомбинации и клиническими параметрами

Индекс HRD выше 25 ассоциировался с высоким (≥ 8) индексом Глисона, вовлеченностью

региональных лимфоузлов (N1), первично-метастатическим заболеванием (M1) и не был связан с возрастом пациентов или размером первичной опухоли (табл. 2).

Обсуждение

Критерием для отбора пациентов на лечение PARP-ингибиторами в клинической практике является идентификация наследственных или соматических повреждений в генах HRR. Например, препарат олапариб может быть назначен при наличии мутации в любом из 14 вошедших в первоначальное клиническое испытание генов HRR. Вместе с тем, все больше клинических и экспериментальных данных свидетельствуют о разном вкладе этих генов в формирование HRD и эффективность терапии. Так, в исследовании олапариба очевидный позитивный эффект наблюдался у больных с мутациями *BRCA1/2*, а в присутствии повреждений *ATM* или других генов он был минимальным или отсутствовал [15]. Изучение процессов мутагенеза при инактивации разных участников системы HRR показало, что «выключение» *BRCA1/2*, *RAD51*, *XRCC2*, *PALB2* приводит к формированию характерных для дефицита репарации ДНК мутационных профилей и связано с чувствительностью клеток к препаратам платины, PARP-ингибиторам, антрациклинам, ингибиторам топоизомеразы II и I. В то же время *ATM*-/- и *CHEK2*-/- клеточные линии не были чувствительны к вышеперечисленным группам препаратов и не имели характерных для HRD геномных профилей [16]. В недавно опубликованном метаанализе был сделан вывод, что применение PARP-ингибиторов целесообразно при мутациях *BRCA1/2*, *PALB2*,

Таблица 2/Table 2

Анализ ассоциаций между дефицитом гомологичной рекомбинации и клиническими параметрами			
Associations between homologous recombination deficiency and clinical parameters			
Параметры/Parameters	Индекс HRD<25/ HRD score <25 (n=213)	Индекс HRD ≥ 25 / HRD score ≥ 25 (n=59)	Значимость отличий, p/ Significance of comparison, p
Медиана возраста (возрастной диапазон), лет/ Median age (age range), years	65 (42–85)	65 (47–75)	0,796
Размер опухоли (T)/Tumor size (T)			
T1–2	43 (38,4 %)	16 (33,3 %)	0,595
T3–4	69 (61,6 %)	32 (66,7 %)	
Вовлеченность лимфоузлов (N)/Lymph node involvement (N)			
N0	62 (58,5 %)	11 (25,0 %)	0,0003
N1	44 (41,5 %)	33 (75,0 %)	
Отдаленные метастазы (M)/Distant metastasis (M)			
M0	44 (41,9 %)	11 (23,4 %)	0,030
M1	61 (58,1 %)	36 (76,6 %)	
Индекс Глисона/Gleason score			
<8	146 (75,7 %)	15 (30,6 %)	0,0001
≥ 8	47 (24,4 %)	34 (69,4 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

CDK12 и не эффективно при генетических дефектах *ATM* или *CHEK2* [17]. По совокупности имеющихся данных можно выделить гены с позитивной (*BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD54L*) или предположительно меньшей/негативной предиктивной значимостью (*ATM*, *CHEK2*) [15, 16, 18] в отношении PARP-ингибиторов. Одновременно с этим для значительного числа повреждений в других генах, задействованных в репарации ДНК (*NBN*, *FANCM*, *FANCA*, *BLM*, *MRE11A*, *BARD1*, *BRIP1* и др.), сведения о влиянии на формирование HRD или эффективность терапии пока практически отсутствуют.

Основной задачей данного исследования стало сопоставление величины индекса HRD при повреждениях в различных генах HRR с целью установить, какие из них действительно ассоциируются с повышением хромосомной нестабильности по типу HRD. Помимо наиболее часто встречающихся при РПЖ нарушений, затрагивающих *BRCA2*, *ATM* и *CHEK2*, в работу были включены опухоли с мутациями в генах *NBN* (n=4), *FANCM* (n=3), *BLM* (n=3), *MRE11A*, *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54L*, *XRCC2*. Результаты исследования продемонстрировали, что только меньшая часть РПЖ с мутациями HRR имеет выраженный дефицит гомологичной рекомбинации (HRD score ≥ 42) и что инактивация разных генов действительно связана с неодинаковым уровнем хромосомной нестабильности. В частности, опухоли с мутациями *BRCA2* имели значительно более высокий индекс HRD, чем все остальные категории РПЖ – карциномы без мутаций HRR, с мутациями в генах *ATM* и *CHEK2* или в других локусах HRR (рис. 1). Помимо *BRCA2*-ассоциированных опухолей, HRD score ≥ 42 , являющийся общепринятым пороговым значением для диагностики HRD, наблюдался только в 5 случаях: в РПЖ с мутациями *ATM* (n=2), *CDK12* (n=1), *NBN* (n=1), *FANCM* (n=1). Вместе с тем, HRD score ≥ 42 был обнаружен только в 4 из 9 *BRCA2*-позитивных карцином. Данный порог является клинически значимым при РМЖ и РЯ и позволяет выявить 95 % *BRCA*-позитивных опухолей этих локализаций [6]. Наши данные и результаты нескольких подобных исследований указывают на то, что для РПЖ, в том числе *BRCA2*-ассоциированного, характерны более низкие значения HRD score [12, 13, 19]. Это, в свою очередь, может означать, что клинически релевантный пороговый уровень индекса HRD при РПЖ также может отличаться от значения 42. Мы применили в качестве альтернативного порогового уровня величину индекса, которая позволяет идентифицировать практически все (8/9, 89 %) *BRCA2*-ассоциированные РПЖ. При таком пороговом значении к категории HR-дефицитных опухолей были отнесены 40/214 (18,7 %) РПЖ без выявленных мутаций HRR. Можно отметить, что четверть из них (то есть 10/214, 4,7 % случаев без мутаций HRR) имели HRD score выше 42. Таким

образом, анализ хромосомной нестабильности с применением как более строгого (HRD score ≥ 42), так и предлагаемого более «мягкого» критерия (HRD score ≥ 25), позволяет значительно расширить круг пациентов, которым может быть показано лечение PARP-ингибиторами или препаратами платины.

Причинами высокой геномной нестабильности в РПЖ без выявленных мутаций HRR могут быть биаллельные соматические делеции *BRCA2* – известно, что до трети всех случаев HRD при метастатических опухолях простаты связаны с т.н. глубокими делециями (deep deletions) этого гена, которые невозможно детектировать без специальных методов анализа и/или полногеномного секвенирования [20–22]. Помимо этого, причинами HRD могут выступать эпигенетическая инактивация участников HRR или мутации генов, не вошедших в число 34 проанализированных в данной работе локусов.

В исследуемую выборку вошли 4 случая с мутациями *BRCA1*: 1 – с сочетанием наследственного и соматического вариантов, 2 – с наследственной мутацией без LOH в опухоли, 1 – с герминальной мутацией *BRCA1* без LOH и с соматической мутацией *ATM*. Примечательно, что ни в одном из них индекс HRD не превысил установленный пороговый уровень 25. Эти результаты согласуются с данными о том, что при РПЖ биаллельная инактивация *BRCA1* встречается значительно реже, чем *BRCA2*, и, соответственно, *BRCA1*-ассоциированные опухоли реже имеют признаки HRD [13].

В нашем исследовании была подтверждена ассоциация между повышенным уровнем хромосомной нестабильности и соматическими мутациями *TP53*, которая была описана при раке простаты и опухолях других локализаций [12, 23, 24]. Эта ассоциация, однако, была справедливой лишь в группе опухолей без идентифицированных повреждений в генах HRR. Вероятно, мутации *TP53* можно считать суррогатным маркером или дополнительным фактором для скрининга HRD в таких опухолях – более половины (57 %) *TP53*-мутированных РПЖ имели индекс HRD выше 25, из них 11,4 % – выше 42.

Клиническую значимость предлагаемого порогового уровня индекса HRD, а также возможность использовать мутации *TP53* в качестве дополнительного маркера HRD при опухолях предстательной железы предстоит определить в дальнейших клинических исследованиях.

Заключение

В отличие от РПЖ с мутациями *BRCA2*, большинство опухолей с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *FANCM*, *BRCA1*, по-видимому, не характеризуются выраженным дефицитом гомологичной рекомбинации. В случае повреждений гена *ATM* только часть РПЖ имеет высокий индекс

HRD. По сравнению с поиском мутаций HRR определение индекса HRD позволяет выявить значительное число дополнительных случаев РПЖ с дефицитом гомологичной рекомбинации, потенци-

ально чувствительных к PARP-ингибиторам. Присутствие соматических мутаций *TP53* в опухолях без мутаций HRR ассоциировано с повышенным уровнем хромосомной нестабильности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В. Современные представления о терапии метастатического рака простаты. Практическая онкология 2019; 20(2): 123–36. [Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V. Contemporary aspects of treatment of metastatic prostate cancer. Practical Oncology. 2019; 20(2): 123–36. (in Russian)]. doi: 10.31917/2002123. EDN: WWKXTY.
2. Fenor de la Maza M.D., Pérez Gracia J.L., Miñana B., Castro E. PARP inhibitors alone or in combination for prostate cancer. Ther Adv Urol. 2024; 16. doi: 10.1177/17562872241272929.
3. Davies H., Glodzik D., Morganella S., Yates L.R., Staaf J., Zou X., Ramakrishna M., Martin S., Boyault S., Sieuwerts A.M., Simpson P.T., King T.A., Raine K., Eyfjord J.E., Kong G., Borg Å., Birney E., Stunnenberg H.G., van de Vijver M.J., Børresen-Dale A.L., Martens J.W., Span P.N., Lakhani S.R., Vincent-Salomon A., Sotiriou C., Tutt A., Thompson A.M., Van Laere S., Richardson A.L., Viari A., Campbell P.J., Stratton M.R., Nik-Zainal S. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. Nat Med. 2017; 23(4): 517–25. doi: 10.1038/nm.4292.
4. Polak P., Kim J., Braunstein L.Z., Karlic R., Haradhavala N.J., Tiao G., Rosebrock D., Livitz D., Kübler K., Mouw K.W., Kamburov A., Maruvka Y.E., Leshchiner I., Lander E.S., Golub T.R., Zick A., Orthwein A., Lawrence M.S., Batra R.N., Caldas C., Haber D.A., Laird P.W., Shen H., Ellisen L.W., D'Andrea A.D., Chanock S.J., Foulkes W.D., Getz G. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. Nat Genet. 2017; 49(10): 1476–86. https://doi.org/10.1038/ng.3934.
5. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alunkal J.J., Foye A., Kothari V., Perry M.D., Bailey A.M., Playdle D., Barnard T.J., Zhang L., Zhang J., Youngren J.F., Cieslik M.P., Parolia A., Beer T.M., Thomas G., Chi K.N., Gleave M., Lack N.A., Zoubi A., Reiter R.E., Rettig M.B., Witte O., Ryan C.J., Fong L., Kim W., Friedlander T., Chou J., Li H., Das R., Li H., Moussavi-Baygi R., Goodarzi H., Gilbert L.A., Lara P.N., Jr. Evans C.P., Goldstein T.C., Stuart J.M., Tomlins S.A., Spratt D.E., Cheetham R.K., Cheng D.T., Farh K., Gehring J.S., Hakenberg J., Liao A., Febbo P.G., Shon J., Sickler B., Batzoglou S., Knudsen K.E., He H.H., Huang J., Wyatt A.W., Dehm S.M., Ashworth A., Chinnaiyan A.M., Maher C.A., Small E.J., Feng F.Y. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. Cell. 2018; 174(3): 758–69. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039. Erratum in: Cell. 2018; 175(3): 889. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.019.
6. Telli M.L., Timms K.M., Reid J., Hennessy B., Mills G.B., Jensen K.C., Szallasi Z., Barry W.T., Winer E.P., Tung N.M., Isakoff S.J., Ryan P.D., Greene-Colozzi A., Gutin A., Sangale Z., Iliev D., Neff C., Abkevich V., Jones J.T., Lanchbury J.S., Hartman A.R., Garber J.E., Ford J.M., Silver D.P., Richardson A.L. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016; 22(15): 3764–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2477.
7. Isakoff S.J., Mayer E.L., He L., Traina T.A., Carey L.A., Krag K.J., Rugo H.S., Liu M.C., Stearns V., Come S.E., Timms K.M., Hartman A.R., Borger D.R., Finkelstein D.M., Garber J.E., Ryan P.D., Winer E.P., Goss P.E., Ellisen L.W. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(17): 1902–9. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6660.
8. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Mądry R., Christensen R.D., Berek J.S., Dørum A., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balser J.P., Agarwal S., Matulonis U.A.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(22): 2154–64. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.
9. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., Konecny G.E., Coleman R.L., Tinker A.V., O'Malley D.M., Kristeleit R.S., Ma L., Bell-McGuinn K.M., Brenton J.D., Cragun J.M., Oaknin A., Ray-Coquard I., Harrell M.I., Mann E., Kaufmann S.H., Floquet A., Leary A., Harding T.C., Goble S., Maloney L., Isaacson J., Allen A.R., Rolfe L., Yelensky R., Raponi M., McNeish I.A. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(1): 75–87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.
10. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., Aghajanian C., Oaknin A., Dean A., Colombo N., Weberpals J.J., Clamp A., Scambia G., Leary A., Holloway R.W., Gancedo M.A., Fong P.C., Goh J.C., O'Malley D.M., Armstrong D.K., Garcia-Donas J., Swisher E.M., Floquet A., Konecny G.E., McNeish I.A., Scott C.L., Cameron T., Maloney L., Isaacson J., Goble S., Grace C., Harding T.C., Raponi M., Sun J., Lin K.K., Giordano H., Ledermann J.A.; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390(10106): 1949–61. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6. Erratum in: Lancet. 2017; 390(10106): 1948. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32702-2.
11. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanitov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2021; 88(3): 439–50. doi: 10.1007/s00280-021-04301-6.
12. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., Murali S., Schaeffer E.M., Lanchbury J.S., Isaacs W.B., Brown R., Richardson A.L., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Timms K.M., Antonarakis E.S. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. Mod Pathol. 2021; 34(6): 1185–93. doi: 10.1038/s41379-020-00731-4.
13. Sokol E.S., Pavlick D., Khiabani H., Frampton G.M., Ross J.S., Gregg J.P., Lara P.N., Oesterreich S., Agarwal N., Necchi A., Miller V.A., Alexander B., Ali S.M., Ganesan S., Chung J.H. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. JCO Precis Oncol. 2020; 4: 442–65. doi: 10.1200/po.19.00345.
14. van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shakir K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S., DePristo M.A. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. Curr Protoc Bioinformatics. 2013; 43(1110). doi: 10.1002/0471250953.bi1110s43.
15. Stopsack K.H. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. Eur Urol. 2021; 79(4): 442–45. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.024.
16. Póti Á., Gyergyák H., Németh E., Ruzs O., Tóth S., Kovácsázi C., Chen D., Szikriszt B., Spisák S., Takeda S., Szakács G., Szallasi Z., Richardson A.L., Szűts D. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. Genome Biol. 2019; 20(1). doi: 10.1186/s13059-019-1867-0.
17. Fallah J., Xu J., Weinstock C., Gao J., Heiss B.L., Maguire W.F., Chang E., Agrawal S., Tang S., Amiri-Kordestani L., Pazdur R., Kluetz P.G., Suzman D.L. Efficacy of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors by Individual Genes in Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A US Food and Drug Administration Pooled Analysis. J Clin Oncol. 2024; 42(14): 1687–98. doi: 10.1200/JCO.23.02105.
18. Mateo J., Porta N., Bianchini D., McGovern U., Elliott T., Jones R., Syndikus I., Ralph C., Jain S., Varughese M., Parikh O., Crabb S., Robinson A., McLaren D., Birtle A., Tanguay J., Miranda S., Figueiredo I., Seed G., Bertan C., Flohr P., Ebbs B., Rescigno P., Fowler G., Ferreira A., Riisnaes R., Pereira R., Curcean A., Chandler R., Clarke M., Gurel B., Crespo M., Nava Rodrigues D., Sandhu S., Espinasse A., Chatfield P., Tunariu N., Yuan W., Hall E., Carreira S., de Bono J.S. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020; 21(1): 162–74. doi: 10.1016/S1470-2045-(19)30684-9.
19. Zhao D., Wang A., Li Y., Cai X., Zhao J., Zhang T., Zhao Y., Dong Y., Zhou F., Li Y., Wang J. Establishing the homologous recombination score threshold in metastatic prostate cancer patients to predict the efficacy of PARP inhibitors. J Natl Cancer Cent. 2024; 4(3): 280–87. doi: 10.1016/j.jncc.2024.05.005.
20. Decker B., Karyadi D.M., Davis B.W., Karlins E., Tillmans L.S., Stanford J.L., Thibodeau S.N., Ostrander E.A. Biallelic BRCA2 Mutations Shape the Somatic Mutational Landscape of Aggressive Prostate Tumors. Am J Hum Genet. 2016; 98(5): 818–29. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.003.
21. Nguyen L., Martens J.W.M., Van Hoeck A., Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. Nat Commun. 2020; 11(1). doi: 10.1038/s41467-020-19406-4.

22. Barnett E.S., Schultz N., Stopsack K.H., Lam E.T., Arfe A., Lee J., Zhao J.L., Schonhofs J.D., Carbone E.A., Keegan N.M., Wibmer A., Wang Y., Solit D.B., Abida W., Wenstrup R., Scher H.I. Analysis of BRCA2 Copy Number Loss and Genomic Instability in Circulating Tumor Cells from Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2023; 83(2): 112–20. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.010.

23. Takamatsu S., Brown J.B., Yamaguchi K., Hamanishi J., Yamanoi K., Takaya H., Kaneyasu T., Mori S., Mandai M., Matsumura N. Utility of Homologous Recombination Deficiency Biomarkers Across Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2022; 6. doi: 10.1200/PO.22.00085.

24. Zhu S., Zhao J., Nie L., Yin W., Zhang Y., Zhao F., Ni Y., Zhang X., Wang Z., Dai J., Liu Z., Chen J., Zeng Y., Wang Z., Sun G., Liang J., Zhao X., Zhu X., Tao R., Yang J., He B., Chen N., Shen P., Zeng H. Homologous recombination deficiency (HRD) score in aggressive prostatic adenocarcinoma with or without intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P). *BMC Med.* 2022; 20(1). doi: 10.1186/s12916-022-02430-0.

Поступила/Received 05.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.12.2024

Принята к публикации/Accepted 14.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иевлева Аглия Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Алексахина Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Отраднава Екатерина Андреевна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-0158-1820.

Никитина Алиса Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0008-9860-0771.

Кашко Кира Антоновна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0002-9410-9009.

Сёмина Мария Вячеславовна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

Морозова Наталья Сергеевна, лаборант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; студентка, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-3335-872X.

Шестакова Анна Дмитриевна, патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

Кулигина Екатерина Шотовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2396-6540.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Иевлева Аглия Геннадиевна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Алексахина Светлана Николаевна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Соколенко Анна Петровна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Отраднава Екатерина Андреевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Никитина Алиса Сергеевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кашко Кира Антоновна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сёмина Мария Вячеславовна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Морозова Наталья Сергеевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шестакова Анна Дмитриевна: анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кулигина Екатерина Шотовна: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Имянитов Евгений Наумович: идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 23-15-00262.

Конфликт интересов

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 20/25 от 23.01.20.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Svetlana N. Aleksakhina, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Ekaterina A. Otradnova, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-0158-1820.

Alisa S. Nikitina, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-9860-0771.

Kira A. Kashko, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0002-9410-9009.

Maria V. Syomina, Junior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

Natalia S. Morozova, laboratory assistant, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; student, ITMO University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-3335-872X.

Anna D. Shestakova, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

Ekaterina Sh. Kuligina, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2396-6540.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Department, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aglaya G. Iyevleva: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

Svetlana N. Aleksakhina: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

Anna P. Sokolenko: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina A. Otradnova: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Alisa S. Nikitina: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Kira A. Kashko: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Maria V. Syomina: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Natalia S. Morozova: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Anna D. Shestakova: data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina Sh. Kuligina: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

Evgeny N. Imyanitov: idea of publication, study design, data interpretation, manuscript writing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 23-15-00262).

Conflict of interests

Prof. E.N. Imyanitov is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia), protocol No. 20/25 dated January 23, 2020.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Панченко И.С., Родионов В.В., Кометова В.В., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г., Лаврентьева И.А. Молекулярно-генетические предикторы прогрессирования трижды негативного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 70–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-70-78

For citation: Panchenko I.S., Rodionov V.V., Kometova V.V., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G., Lavrentieva I.A. Molecular genetic predictors of progression of triple negative breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 70–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-70-78

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.С. Панченко^{1,2}, В.В. Родионов³, В.В. Кометова³, С.В. Панченко^{1,2},
М.Г. Шарафутдинов^{1,2}, И.А. Лаврентьева⁴

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 сентября, 90

²Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО
«Ульяновский государственный университет»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

³ФГБУ «Национальный Медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Аннотация

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – группа злокачественных опухолей молочной железы с неблагоприятным прогнозом и различными молекулярно-генетическими характеристиками. При данном заболевании гены определяют принадлежность пациенток к кластерам, отличающимся прогнозом. Работы, в которых гены рассматривались бы как факторы риска прогрессирования, немногочисленны. **Цель исследования** – определить гены ТНРМЖ, которые ассоциируются с высоким риском прогрессирования, и оценить их прогностическую значимость. **Материал и методы.** В исследование включено 246 пациенток с ТНРМЖ. В качестве панели генов использовались 45 генов. Методика молекулярно-генетического исследования заключалась в предварительном выделении РНК с последующей амплификацией кДНК в режиме реального времени методом ПЦР. Средние значения уровня экспрессии генов рассчитывали как меры центральной тенденции числового значения с 95 % доверительным интервалом. Значимость влияния генов на риск прогрессирования (локальный рецидив или отдаленное метастазирование) оценивали с помощью формирования линейной дискриминантной функции и построения ROC-кривой. Оценку взаимосвязи генов с клинико-морфологическими параметрами проводили с помощью корреляционного анализа (критерий χ^2 Пирсона и ρ Спирмена). После определения пороговых значений уровня экспрессии генов и последующего ранжирования пациенток на группы с высоким и низким уровнями экспрессии генов проводили анализ выживаемости сформированных групп (кривые Каплана–Майера). При сравнении кривых выживаемости использовался логранговый критерий. Все расчеты были выполнены на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010, «Статистика 19.0» (StatSoft Inc., USA), MedCalc (версия 20). Различия между двумя сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. **Результаты.** Методом дискриминантного анализа было отобрано два гена, которые ассоциировались с локальным рецидивом: *PGR* ($p=0,007$) и *AR* ($p=0,001$), и один ген, который ассоциировался с отдаленными метастазами, – *FOXA1* ($p=0,001$). Были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) связи между экспрессией анализируемых генов со степенью злокачественности (Grade) и уровнем пролиферативной активности опухоли (Ki67). Низкие значения уровня экспрессии *PGR* ($\leq -6,4$), *AR* ($\leq -4,7$), *FOXA1* ($\leq -4,4$) ассоциировались с увеличением общей выживаемости. **Заключение.** У пациенток с ТНРМЖ *PGR* и *AR* являются предикторами локального рецидива, *FOXA1* – отдаленного

метастазирования. Экспрессия *PGR*, *AR*, *FOXA1* статистически значимо коррелировала со степенью злокачественности и Ki67. Низкие значения экспрессии генов ассоциировались с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, ТНРМЖ, *PGR*, *AR*, *FOXA1*, локорегионарный рецидив, отдаленное метастазирование.

MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF PROGRESSION OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

I.S. Panchenko^{1,2}, V.V. Rodionov³, V.V. Kometova³, S.V. Panchenko^{1,2},
M.G. Sharafutdinov^{1,2}, I.A. Lavrentieva⁴

¹Regional Clinical Oncology Dispensary

90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia

²Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University

42, Leo Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia

4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁴Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia

4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a group of malignant breast tumors with poor prognosis and varying molecular genetic characteristics. In TNBC, genes determine whether patients belong to clusters that differ in prognosis. There are not enough studies that consider genes as risk factors for progression. The aim of this study was to identify genes of TNBC which are associated with high risk progression, and evaluate their prognostic significance. **Material and Methods.** This study included 246 patients with TNBC. Forty-five genes performing various functions were used as a panel of genes. The molecular genetic research technique consisted of preliminary RNA isolation followed by real-time cDNA amplification using PCR. Mean gene expression levels were calculated as measures of central tendency of the numerical value with 95 CI. The significance of the influence of genes on the risk of progression (locoregional recurrence or distant metastasis) was assessed using the formation of the linear discriminant function and construction of ROC curve. The relationship between genes and clinical and morphological parameters was assessed using correlation analysis (Pearson's χ^2 Spearman's ρ test). After determining the threshold values of gene expression levels and subsequent ranking of patients into groups with high and low levels, an analysis of the survival of the formed groups was carried out (Kaplan-Meier curves). When comparing survival curves, the long-rank test was used. **Results.** Two genes: *PGR* ($p=0.007$) and *AR* ($p=0.001$), which were associated with locoregional relapse, and 1 gene: *FOXA1*, which was associated with distant metastasis ($p=0.001$), were selected using discriminant analysis. Statistically significant ($p<0.05$) correlations between the gene expressions and the tumor grade and the level of proliferative activity (Ki67) were found. Low expression levels of *PGR* (≤ 6.4), *AR* (≤ 4.7), *FOXA1* (≤ 4.4) were associated with improved overall survival. **Conclusion.** In patients with TNBC, *PGR* and *AR* are markers of locoregional relapse, and *FOXA1* is a marker of distant metastasis. The expression of *PGR*, *AR*, *FOXA1* was significantly correlated with the grade of the tumor and Ki67. Low gene expressions were associated with favorable prognosis.

Key words: triple negative breast cancer, TNBC, *PGR*, *AR*, *FOXA1*, locoregional relapse, distant metastasis.

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – гетерогенная группа злокачественных новообразований молочной железы, характеризующаяся частым развитием локорегионарного рецидива (ЛРР), отдаленных метастазов и, как следствие, неудовлетворительными отдаленными результатами лечения [1–3]. Общая 5-летняя выживаемость при ТНРМЖ на 8–16 % ниже, чем при не-трижды негативных подтипах [4]. Пациенты,

которые достигают полного патоморфологического ответа на фоне неoadъювантной терапии, имеют лучший отдаленный прогноз. Данную мысль подтвердили в своих исследованиях P. Cortazar et al. [5] и C. Liedtke et al. [6]. По мнению P. Cortazar et al., у пациенток, которые не достигали полного патоморфологического регресса, в дальнейшем местный рецидив регистрировался более чем в 50 % случаев. В исследовании C. Liedtke et al. показано преимущество в общей выживаемости у

пациенток, достигших полного патоморфоза, по сравнению с пациентками, у которых после лечения оставалась резидуальная опухоль.

Трижды негативный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой семейство злокачественных новообразований молочной железы, для которых общим является отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu, при любом значении Ki67 по данным иммуногистохимического исследования [7, 8]. В настоящее время большое внимание уделяется вопросам, посвященным изучению ТНРМЖ с позиций молекулярно-генетического строения опухолей [9–12]. Популярностью среди онкологов пользуется классификация, предложенная С.М. Perou et al. [12], B.D. Lehmann et al. [10, 13], M.D. Burstein et al. [9]. В вышеперечисленных работах основное внимание уделяется вопросам кластеризации пациенток по клинико-морфологическим параметрам и прогнозу, на основании различий в молекулярно-генетическом строении. Так, B.D. Lehmann et al. [10] предлагают 4 подтипа ТНРМЖ: 2 базально-подобных (BL-1, BL-2), мезенхимальный (М) и люминальный андрогеновый (LAR), которые отличаются особенностями молекулярно-генетического строения. В последние 5 лет в литературе можно встретить большое число публикаций, посвященных вопросам изучения влияния отдельных генов на клинико-морфологические параметры пациенток с ТНРМЖ [4, 13–19].

Цель исследования – отобрать гены, которые бы коррелировали с повышенным риском ЛРР и отдаленных метастазов, а также проанализировать корреляцию выделенных генов с клинико-морфологическими параметрами и оценить их прогностическую значимость на примере популяции пациенток с ТНРМЖ.

Материал и методы

В исследование включено 246 пациенток с ТНРМЖ. Критерий включения – морфологически подтвержденный инвазивный ТНРМЖ T0–4N0–3M0–1 стадий. Критерий исключения – пациентки с другими иммуногистохимическими подтипами РМЖ. Диагноз ТНРМЖ был выставлен по данным ИГХ-исследования. Каждой из 246 пациенток выполнено определение уровня экспрессии генов, которые были ассоциированы с различными функциями: гены рецепторов гормонов (*ESR1*, *PGR*, *AR*), группа генов рецепторов ростовых факторов (*ERBB2*, *GRB7*, *EGFR*, *FGFR4*), группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла (*MKI67*, *MYBL2*, *CCNB1*, *AURKA*, *BIRC5*, *MYC*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDKN2A*, *KIF14*, *PPP2R2A*, *PTTG1*, *SFRP1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2*), группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета (*MMP11*, *CTSL2*, *EMSY*, *PAK1*, *ANLN*), гены апоптоза (*BCL2*, *BAG1*, *PTEN*),

группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК (*TYMS*, *EXO1*, *UBE2T*, *TPT1*), маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены (*SCGB2A2*, *KRT5*, *MIA*), факторы транскрипции (*GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *NAT1*), гены иммунной системы (*CD68*, *TRAC*, *PD-L1*).

Методика молекулярно-генетического исследования заключалась в предварительном выделении РНК с последующей амплификацией кДНК опухолевых образцов в режиме реального времени методом мультиплексной ПЦР. Для проведения молекулярно-генетического исследования парафиновые срезы толщиной 4,5 мкм в количестве 3 экземпляров помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. Перед выделением тотальной РНК проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К с помощью набора реагентов «Проба-ПК», далее использовали наборы реагентов для выделения РНК «Проба НК-плюс», предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот. Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции (синтез кДНК из РНК). Амплификацию кДНК осуществляли в режиме реального времени с измерением уровня флуоресценции по каналам FAM и Cy5 (мультиплексная ПЦР) с использованием детектирующих амплификаторов «ДТпрайм» (приборное обеспечение и наборы производства ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). После завершения амплификации уровень представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод ΔC_q) с нормировкой относительно референсных генов *B2M*, *GUSB*, *HPRT1*.

Клинико-морфологические параметры представленных пациенток были опубликованы нами ранее в других работах [15, 16].

Формирование линейной дискриминантной функции проводили с помощью дискриминантного анализа. Средние значения экспрессии генов рассчитывали как меры центральной тенденции числового признака (экспрессия гена) с 95 % доверительным интервалом. Значимость влияния генов на риск развития ЛРР и отдаленных метастазов оценивали с помощью построения ROC-кривой. Взаимосвязь между генами, которые ассоциировались с повышенным риском развития ЛРР и отдаленных метастазов, с клинико-морфологическими параметрами проверяли с помощью корреляционного анализа (критерий χ^2 Пирсона и r Спирмена). Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения прогностической значимости генов проводили анализ общей выживаемости. После разделения обследуемых на группы с высокими и низкими значениями экспрессии генов проводили построение кривых Каплана–Майера. Различия между группами считали статистически

значимыми при $p < 0,05$ (логранговый критерий). Статистический анализ проводился с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, «Статистика 19.0» (StatSoft Inc., USA), MedCalc (версия 20).

Результаты

В исследовании было зарегистрировано 12 пациенток с ЛРР (табл. 1). Случаев с отдаленными метастазами (МТС) было 34 (табл. 2). Методом пошагового отбора с исключением было отобрано 2 гена, которые статистически значимо влияли на риск возникновения ЛРР: PGR ($p=0,007$) и AR ($p=0,001$). В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (1):

$$Y_{\text{ЛРР}} = 2,371 + 0,746 \times X_{\text{PGR}} - 0,498 \times X_{\text{AR}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{ЛРР}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность развития ЛРР; X_{PGR} – уровень экспрессии гена PGR ; X_{AR} – уровень экспрессии гена AR .

Константа дискриминации (КД), разделяющая исследуемых на 2 группы, оказалась равной $-0,553$. Принадлежность пациенток к группе высокого или низкого риска ЛРР определялась, исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (1). При значении функции более $-0,553$ пациентка относилась к группе высокого

риска ЛРР, при значении менее $-0,533$ – к группе низкого риска ЛРР. Чувствительность модели составила $66,7\%$, специфичность $-77,4\%$.

Значимость влияния PGR и AR на риск развития ЛРР продемонстрирована при построении ROC-кривых (рис. 1). Площадь под ROC-кривой для PGR – $0,672 \pm 0,083$ с 95% ДИ: $0,508$ – $0,835$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,045$). Пороговое значение PGR в точке cut-off равно $-6,65$. Чувствительность и специфичность метода для PGR – 75 и 59% соответственно. Площадь под ROC-кривой для AR – $0,650 \pm 0,092$ с 95% ДИ: $0,470$ – $0,832$. Полученная модель не была статистически значимой ($p=0,080$). Пороговое значение AR в точке cut-off равно $-4,15$. Чувствительность и специфичность метода – $66,7$ и 63% соответственно.

При оценке значимости генов, влияющих на риск возникновения отдаленных метастазов, методом шагового отбора с исключением был обнаружен один ген $FOXAI$ ($p=0,001$). В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (2):

$$Y_{\text{МТС}} = 2,037 + 0,493 \times X_{\text{FOXAI}}, \quad (2)$$

где $Y_{\text{МТС}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность возникновения отдаленных метастазов; X_{FOXAI} – уровень экспрессии $FOXAI$.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на 2 группы (с наличием отдаленных

Таблица 1/Table 1

Распределение пациенток по локализации локорегионарного рецидива

Distribution of patients by location of locoregional relapse

Локализация локорегионарного рецидива/ Location of locoregional relapse	Вид операции/Type of surgery	Число случаев/Number of cases
Послеоперационный рубец/Postoperative scar	Радикальная мастэктомия/ Radical mastectomy	10 (4,1 %)
Молочная железа/Breast	Органосохраняющие операции/ Organ-preserving surgeries	2 (0,8 %)
Не было рецидива/Absence of locoregional relapse	Разные операции/ Different types of surgeries	234 (95,1 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Структура отдаленного метастазирования

Structure of distant metastasis

Локализация МТС/Localization of metastasis	Число случаев/Number of cases
Кости/Bones	2 (0,8 %)
Легкие и плевра/Lungs and pleura	2 (0,8 %)
Печень/Liver	2 (0,8 %)
Головной мозг/Brain	4 (1,6 %)
Мягкие ткани грудной стенки/Soft tissues of chest wall	4 (1,6 %)
Множественные МТС/Multiple metastases	20 (8,0 %)
Не было метастазов/Absence of metastases	212 (86,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

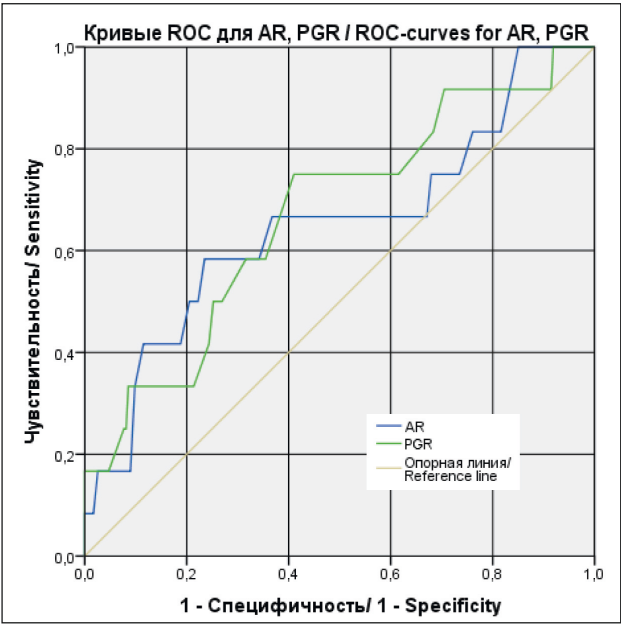


Рис. 1. $S_{ROC-кривой}$, соответствующей взаимосвязи прогноза ЛРР и уровня экспрессии AR, PGR.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. $S_{ROC-curves}$, corresponding relationship between the prognosis of LRR and the level of expression of AR, PGR.
Note: created by the authors

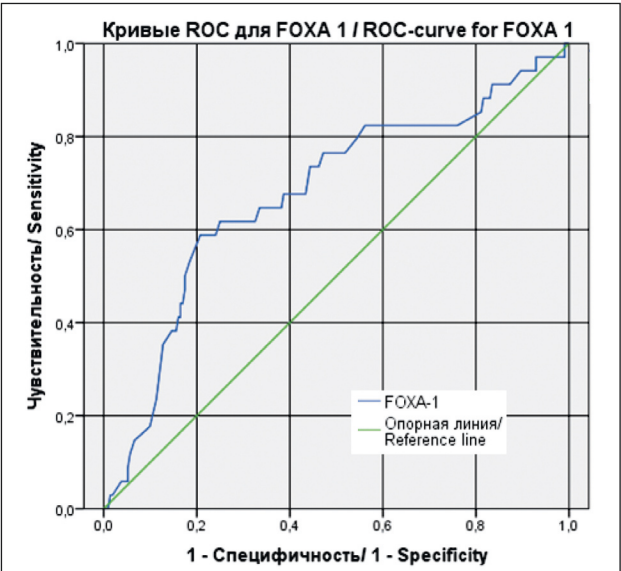


Рис. 2. $S_{ROC-кривой}$, соответствующей взаимосвязи прогноза отдаленных метастазов и уровня экспрессии FOXA1.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. $S_{ROC-curve}$, corresponding relationship between the prognosis of distant metastases and the level of expression of FOXA1.
Note: created by the authors

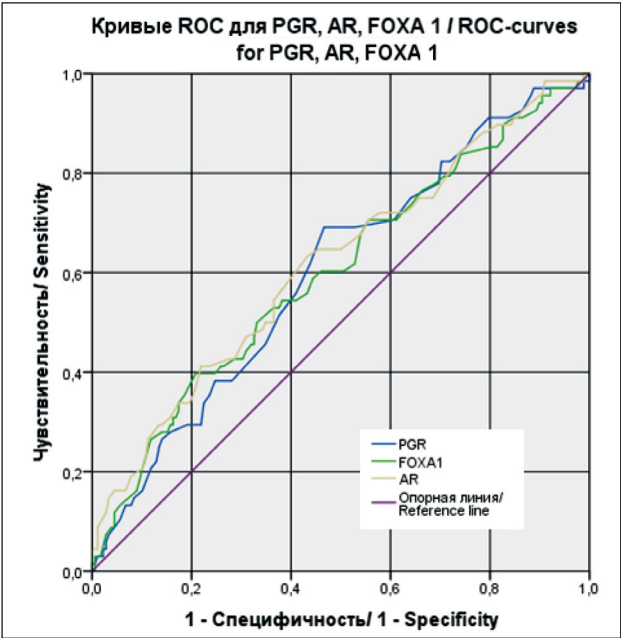


Рис. 3. $S_{ROC-кривыми}$, соответствующей взаимосвязи прогноза развития летального исхода и уровня экспрессии AR, PGR, FOXA1. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. $S_{ROC-curves}$, corresponding relationship between the prognosis of the development fatal outcome and the level of expression of AR, PGR, FOXA1.
Note: created by the authors

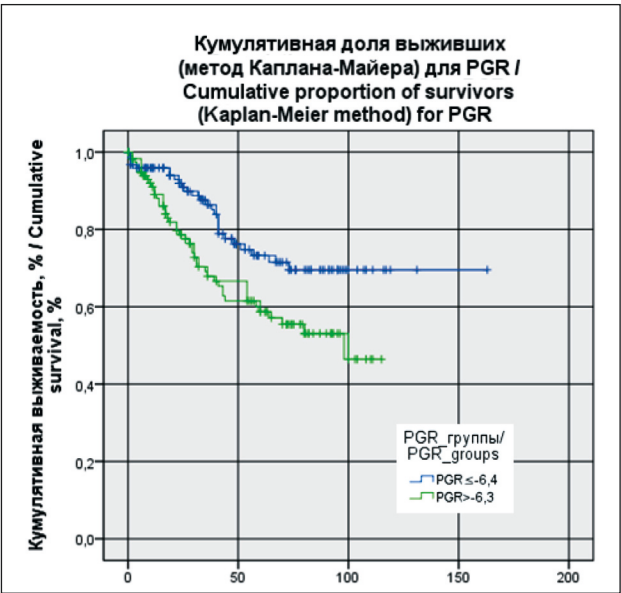


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии PGR. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Overall survival depending of the level of PGR expression.
Note: created by the authors

метастазов и без них), составила 0,228. Принадлежность пациенток к группе высокого или низкого риска возникновения отдаленных метастазов определялась, исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (2):

при значении функции более 0,228 пациентка относилась к группе высокого риска отдаленного метастазирования, при значении менее 0,228 – к группе низкого риска. Чувствительность модели составила 64,7 %, специфичность – 66,5 %.

Значимость *FOXAI* для прогнозирования риска развития метастазов при ТНРМЖ показана нами на примере построения ROC-кривой для данного гена (рис. 2). Площадь под ROC-кривой для *FOXAI* составила $0,677 \pm 0,053$ с 95 % ДИ: $0,573-0,781$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение *FOXAI* в точке cut-off равно 4,25. Чувствительность и специфичность метода – 73,5 и 56 % соответственно.

Анализ выживаемости пациенток был выполнен на период 13.03.24. Всего в исследовании зарегистрировано 68 летальных исходов. Предварительно определяли пороговый уровень экспрессии анализируемых генов *ESR*, *PGR*, *FOXAI* с помощью построения ROC-кривых (рис. 4). Пороговое значение уровня экспрессии *PGR* составило -6,4, для *AR* -4,7, для *FOXAI* -4,4. В дальнейшем всех пациенток делили на группы с низкой и высокой экспрессией генов, исходя из полученных пороговых значений. Получены следующие кривые выживаемости (рис. 4–6).

Продemonстрировано, что пациентки с уровнем экспрессии генов ниже порогового уровня во всех представленных группах (*FOXAI* $\leq -4,4$; *AR* $\leq -4,7$; *PGR* $\leq -6,4$) имели лучшие показатели общей выживаемости. Различия между группами были статистически значимыми (log-rank test $p=0,008$ для *PGR*; log-rank test $p=0,005$ для *AR*; log-rank test $p=0,033$ для *FOXAI*).

Взаимосвязь экспрессии генов *AR*, *PGR*, *FOXAI* с клинично-морфологическими параметрами опухоли у пациенток с ТНРМЖ

Проводился корреляционный анализ между количественными клинично-морфологическими параметрами опухоли (возраст, степень злока-

чественности опухоли (Grade), суммарный балл злокачественности (СБЗ), число метастатически пораженных лимфатических узлов, уровень пролиферативной активности опухоли Ki67). Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между экспрессией анализируемых генов (*PGR*, *AR*, *FOXAI*) со степенью злокачественности опухоли (Grade), уровнем пролиферативной активности Ki67: Grade ($r_{xy}=0,195$, $p=0,002$), Ki67 ($r_{xy}=0,227$, $p=0,001$) – для *PGR*; Grade ($r_{xy}=0,283$, $p=0,001$), Ki67 ($r_{xy}=0,369$, $p=0,001$) – для *AR*; Grade ($r_{xy}=0,268$, $p=0,001$), Ki67 ($r_{xy}=0,423$, $p=0,001$) – для *FOXAI*.

Обсуждение

В настоящее время известно большое количество молекулярно-генетических параметров опухоли, на которые можно воздействовать с целью предотвращения рецидива или использовать их в качестве прогностических мишеней. Избранная нами генетическая панель (45 генов) для оценки прогноза ТНРМЖ основана на современных литературных данных. Некоторые гены, вошедшие в нашу панель, участвуют в регуляции пролиферативных процессов, митоза, формирования веретена деления и регуляции клеточного цикла (*MYC*, *CCNE1*, *CDKN2A*) и гены из группы апоптоза (*PTEN*) экспрессируются при BL-1 – подтипе, предложенном B.D. Lehmann et al. [13]. Для иммунного подтипа (IM) этой же классификации [13] характерна экспрессия *PD-L1* генов, люминальный андрогенный (*LAR*) характеризуется гиперэкспрессией андрогеновых рецепторов и сигнальных путей, ассоциированных с ним [13].

Экспрессия *AR* при ТНРМЖ является перспективной мишенью для лекарственного воз-

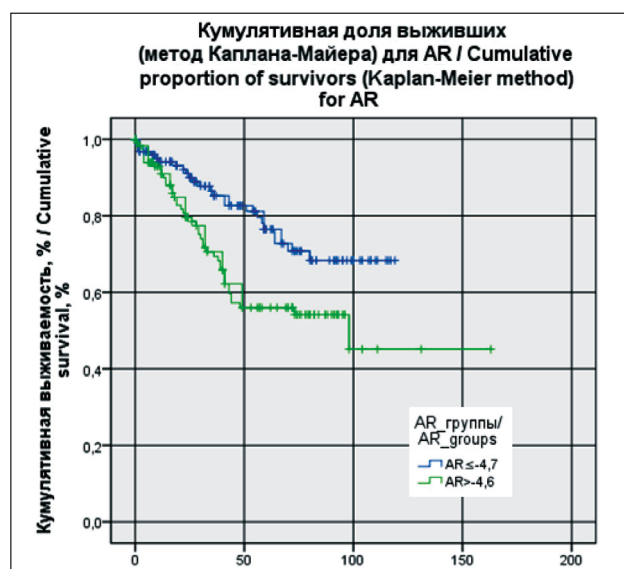


Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии *AR*. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Overall survival depending of the level of *AR* expression. Note: created by the authors

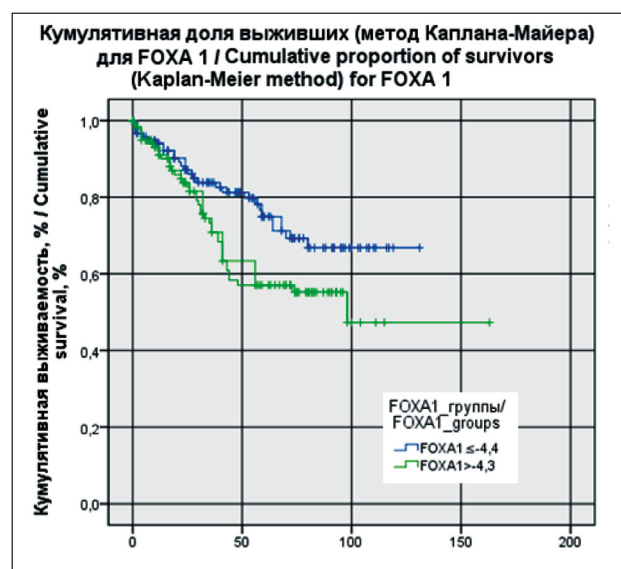


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии *FOXA1*. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Overall survival depending of the level of *FOXA1* expression. Note: created by the authors

действия, однако убедительных данных о том, как этот параметр влияет на прогноз, в настоящее время не существует [20, 21]. Приводятся данные о перспективности использования в качестве предикторов прогноза при ТНРМЖ гена *CCNB1*, который ассоциирован с экспрессией андрогеновых рецепторов [22].

Данных о взаимосвязи экспрессии *ESR1* с риском прогрессирования ТНРМЖ в литературе крайне мало. Мы можем обратиться к ретроспективному исследованию, включавшему 488 пациенток с РМЖ различных подтипов, где было показано, что гены *ESR1* и *ESR2* могут влиять на риск ТНРМЖ [23].

Другими генами, которые коррелируют с экспрессией гормональных рецепторов (эстрогеновых, прогестероновых) у пациенток с ТНРМЖ, являются *RHAMM*, *AURKA*, *TPX2*, *PLK1*, *PLK4*. Ген *AURKA* может быть использован как прогностический и терапевтический маркер [24].

Экспрессия *FOXA2*, по данным А. Perez-Balaguer et al., ассоциируется с развитием рецидива у пациенток с ТНРМЖ [25]. Данных о взаимосвязи

экспрессии *FOXA1* с прогнозом при ТНРМЖ найти не удалось.

Корреляцию с плохим прогнозом и неудовлетворительным ответом на лечение продемонстрировали следующие гены, представленные в нашей панели: *CCNE1* [26], *BIRC5* [27], *MYC* [28], *CCND1* [29], *MMP11* [30], *PAK1* [31]. Однако обнаружить корреляцию данных генов с риском ЛРР и отдаленных метастазов в нашем исследовании не удалось.

Заключение

Гены стероидных гормонов (*PGR* и *AR*) являются прогностическими факторами развития локорегионарного рецидива, а ген *FOXA1* – прогностическим фактором отдаленного метастазирования у пациенток с трижды негативным раком молочной железы. Вышеперечисленные гены статистически значимо коррелировали со степенью злокачественности и уровнем пролиферативной активности опухоли Кi67. Низкие значения экспрессии генов ассоциировались с благоприятным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C.U., Voduc D., Speers C.H., Nielsen T.O., Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3271–77. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
2. Li X., Yang J., Peng L., Sahin A.A., Huo L., Ward K.C., O'Regan R., Torres M.A., Meisel J.L. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161(2): 279–87. doi: 10.1007/s10549-016-4059-6.
3. Sporikova Z., Koudelakova V., Trojanec R., Hajdich M. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18(5): 841–50. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
4. Howard F.M., Olopade O.I. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J.* 2021; 27(1): 8–16. doi: 10.1097/PP0.0000000000000500.
5. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr, Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Erratum in: *Lancet.* 2019; 393(10175): 986. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32772-7.
6. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., André F., Tordai A., Mejia J.A., Symmans W.F., Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B., Green M., Cristofanilli M., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(8): 1275–81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E., Saini K.S., Viale G., Loi S., Bradbury I., Bliss J.M., Azim H.A. Jr, Ellis P., Di Leo A., Baselga J., Sotiriou C., Piccart-Gebhart M. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15): 1879–87. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2010.
8. Won K.A., Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol.* 2020; 57(6): 1245–61. doi: 10.3892/ijo.2020.5135.
9. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., Covington K.R., Contreras A., Fuqua S.A., Savage M.I., Osborne C.K., Hilsenbeck S.G., Chang J.C., Mills G.B., Lau C.C., Brown P.H. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(7): 1688–98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
10. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietersen J.A. Identification of human triple-negative

breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121(7): 2750–67. doi: 10.1172/JCI45014.

11. Liu Y.R., Jiang Y.Z., Xu X.E., Yu K.D., Jin X., Hu X., Zuo W.J., Hao S., Wu J., Liu G.Y., Di G.H., Li D.Q., He X.H., Hu W.G., Shao Z.M. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 33. doi: 10.1186/s13058-016-0690-8.

12. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406(6797): 747–52. doi: 10.1038/35021093.

13. Lehmann B.D., Colaprico A., Silva T.C., Chen J., Hanbing A., Yunguang B., Huang H., Wang L., James J.L., Balko J.M., Gonzales-Ericson P.I., Sanders M.E., Zhang B., Pietersen J.A., Chen X.S. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun.* 2021; 12. doi: 10.1038/s41467-021-26502-6.

14. Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В. Тройной негативный рак молочной железы. Современные молекулярно-генетические представления и их клиническое значение. *Архив патологии.* 2021; 83(2): 46–51. [Vtorushin S.V., Krakhmal N.V., Zavyalova M.V. Triple-negative breast cancer. Modern molecular genetic concepts and their clinical significance. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021; 83(2): 46–51. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20218302146. EDN: DHFZXP.

15. Панченко И.С., Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В., Боженко В.К., Шарафутдинов М.Г., Панченко С.В., Матвеева Л.В. Клинико-морфологические особенности молекулярно-генетических кластеров трижды негативного рака молочной железы. *Поволжский онкологический вестник.* 2022; 13(1): 8–17. [Panchenko I.S., Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Bozhenko V.K., Sharafutdinov M.G., Panchenko S.V., Matveeva L.V. Clinical and morphological features of molecular genetic clusters of triple-negative breast cancer. *Oncology Bulletin of the Volga region.* 2022; 13(1): 8–17. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2022-1-8-17. EDN: JEDDYS.

16. Панченко И.С., Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В., Боженко В.К. Молекулярно-генетические кластеры трижды негативного рака молочной железы и их прогностическая значимость. *Казанский медицинский журнал.* 2023; 104(2): 198–206. [Panchenko I.S., Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Bozhenko V.K. Molecular genetic clusters of triple-negative breast cancer and their prognostic significance. *Kazan Medical Journal.* 2023; 104(2): 198–206. (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ104784. EDN: FWKMTY.

17. Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Терагностика трижды негативного рака молочной железы: обзор. *Лучевая диагностика и терапия.* 2023; 14(2): 15–30. [Molchanov O.E., Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A. Theranostics of triple negative breast

- cancer: a review. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023; 14(2): 15–30. (in Russian)]. doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30. EDN: PSSHHJ.
18. Sanges F, Floris M., Cossu-Rocca P., Mironi M.R., Pira G., Urru S.A.M., Barrocu R., Gallus S., Bosetti C., D'Incalci M., Manca A., Uras M.G., Medda R., Sollai E., Murgia A., Palmas D., Atzori F., Zinellu A., Cambosu F., Moi T., Ghiani M., Marras V., Santona M.C., Canu L., Valle E., Sarobba M.G., Onnis D., Asunis A., Cossu S., Orrù S., De Miglio M.R. Histologic subtyping affecting outcome of triple negative breast cancer: a large Sardinian population-based analysis. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 491. doi: 10.1186/s12885-020-06998-9.
19. Ma J., Chen C., Liu S., Ji J., Wu D., Huang P., Wei D., Fan Z., Ren L. Identification of a five genes prognosis signature for triple-negative breast cancer using multi-omics methods and bioinformatics analysis. *Cancer Gene Ther*. 2022; 29(11): 1578–89. doi: 10.1038/s41417-022-00473-2. Erratum in: *Cancer Gene Ther*. 2022; 29(11): 1803. doi: 10.1038/s41417-022-00498-7.
20. Hu X.Q., Chen W.L., Ma H.G., Jiang K. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 56364–74. doi: 10.18632/oncotarget.16913.
21. Grellety T. Cancer du sein triple négatif exprimant le récepteur aux androgènes: de la biologie à la thérapeutique [Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy]. *Bull Cancer*. 2020; 107(4): 506–16. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
22. Qiu P., Guo Q., Yao Q., Chen J., Lin J. Hsa-mir-3163 and CCNB1 may be potential biomarkers and therapeutic targets for androgen receptor positive triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2021; 16(11). doi: 10.1371/journal.pone.0254283.
23. Sghaier I., Zidi S., El-Ghali R.M., Daldoul A., Aimagambetova G., Almawi W.Y. Unique ESR1 and ESR2 estrogen receptor gene variants associated with altered risk of triple-negative breast cancer: A case-control study. *Gene*. 2023; 851. doi: 10.1016/j.gene.2022.146969.
24. Kahl I., Mense J., Finke C., Boller A.L., Lorber C., Györfy B., Greve B., Götte M., Espinoza-Sánchez N.A. The cell cycle-related genes RHAMM, AURKA, TPX2, PLK1, and PLK4 are associated with the poor prognosis of breast cancer patients. *J Cell Biochem*. 2022; 123(3): 581–600. doi: 10.1002/jcb.30205.
25. Perez-Balaguer A., Ortiz-Martínez F., García-Martínez A., Pomares-Navarro C., Lerma E., Peiró G. FOXA2 mRNA expression is associated with relapse in patients with Triple-Negative/Basal-like breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 153(2): 465–74. doi: 10.1007/s10549-015-3553-6.
26. Yuan Q., Zheng L., Liao Y., Wu G. Overexpression of CCNE1 confers a poorer prognosis in triple-negative breast cancer identified by bioinformatic analysis. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 86. doi: 10.1186/s12957-021-02200-x.
27. Bai Y., Yuan F., Yu J., Si Y., Zheng Y., Li D. A BIRC5High COD1Low Cancer Tissue Phenotype Indicates Poorer Prognosis of Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancer Inform*. 2022; 21. doi: 10.1177/11769351221096655.
28. Zimmerli D., Brambilla C.S., Talens F., Bhin J., Linstra R., Romanens L., Bhattacharya A., Joosten S.E.P., Da Silva A.M., Padrao N., Wellenstein M.D., Kersten K., de Boo M., Roorda M., Henneman L., de Bruijn R., Annunziato S., van der Burg E., Drenth A.P., Lutz C., Endres T., van de Ven M., Eilers M., Wessels L., de Visser K.E., Zwart W., Fehrmann R.S.N., van Vugt M.A.T.M., Jonkers J. MYC promotes immune-suppression in triple-negative breast cancer via inhibition of interferon signaling. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 6579. doi: 10.1038/s41467-022-34000-6.
29. Liu Y., Zhang A., Bao P.P., Lin L., Wang Y., Wu H., Shu X.O., Liu A., Cai Q. MicroRNA-374b inhibits breast cancer progression through regulating CCND1 and TGFA genes. *Carcinogenesis*. 2021; 42(4): 528–36. doi: 10.1093/carcin/bgab005.
30. Cui N.P., Qiao S., Jiang S., Hu J.L., Wang T.T., Liu W.W., Qin Y., Wang Y.N., Zheng L.S., Zhang J.C., Ma Y.P., Chen B.P., Shi J.H. Protein Tyrosine Kinase 7 Regulates EGFR/Akt Signaling Pathway and Correlates With Malignant Progression in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.699889.
31. Wang Q., Li Z., Hu Y., Zheng W., Tang W., Zhai C., Gu Z., Tao J., Wang H. Retraction Note to: Circ-TFCP2L1 Promotes the Proliferation and Migration of Triple Negative Breast Cancer through Sponging miR-7 by Inhibiting PAK1. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021; 26(1): 87. doi: 10.1007/s10911-021-09481-8.

Поступила/Received 16.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.01.2025

Принята к публикации/Accepted 30.01.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панченко Иван Сергеевич, ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; хирург-онколог хирургического отделения опухолей молочной железы и кожи, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 3171-5174. ORCID: 0000-0001-7923-4317.

Родионов Валерий Витальевич, доктор медицинский наук, заведующий отделением патологии молочной железы, ФГБУ «Национальный Медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2716-7193. ORCID: 0000-0003-0096-7126.

Кометова Влада Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2390-4253. ORCID: 0000-0001-9666-6875.

Панченко Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; онколог, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6140-6733. ORCID: 0000-0002-9006-2023.

Шарафутдинов Марат Гакифович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; онколог, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-8782-4111.

Лаврентьева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь, Россия). SPIN-код: 1982-0104.

ВКЛАД АВТОРОВ

Панченко Иван Сергеевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка данных, разработка дизайна исследования.

Родионов Валерий Витальевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кометова Влада Владимировна: сбор материала исследования, обработка результатов исследования.

Панченко Сергей Викторович: анализ научной работы, общее руководство проектом.

Шарафутдинов Марат Гакифович: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лаврентьева Ирина Александровна: подбор и анализ литературных источников, оформление статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Ульяновского государственного университета (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42), протокол № 12 от 23.12.17.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan S. Panchenko, MD, Assistant, O.P. Modnicov Department of Oncology and Radiation Diagnostics, T.Z. Bictimirov Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Surgeon-Oncologist, Breast and Skin Surgical Oncology Department, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7923-4317.

Valery V. Rodionov, MD, DSc, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0096-7126.

Vlada V. Kometova, MD, PhD, Head of the Pathology Department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9666-6875.

Sergey V. Panchenko, MD, PhD, Associate Professor, O.P. Modnicov Department of Oncology and Radiation Diagnostics, T.Z. Bictimirov Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9006-2023.

Marat G. Sharafutdinov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the O.P. Modnicov Department of Oncology and Radiation Diagnostics, T.Z. Bictimirov Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University; Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8782-4111.

Irina A. Lavrentyeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anatomical Pathology, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ivan S. Panchenko: study conception, study design, statistical data analysis.

Valery V. Rodionov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vlada V. Kometova: collection of research material, analysis of research results.

Sergey V. Panchenko: research supervision, general management of the project.

Marat G. Sharafutdinov: editing of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina A. Lavrentyeva: selection and analysis of literary sources, design of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Ulyanovsk State University (42, Leo Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 12 dated December 23, 2017.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Андреева Е.А., Аминова Э.Т., Фаисханова Р.Р., Загитов И.Р., Валова Я.В., Федорова Ю.Ю., Нургалиева А.Х., Дарвиш М., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Поиск ассоциации полиморфных локусов генов *HIF1A*, *VEGFA* с риском развития рака яичников у женщин Республики Башкортостан. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 79–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-79-91

For citation: Andreeva E.A., Aminova E.T., Faiskhanova R.R., Zagitov I.R., Valova Y.V., Fedorova Yu. Yu., Nurgalieva A.Kh., Darvish M., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofyeva D.S. Study of the association between *HIF1A* and *VEGFA* gene polymorphisms and ovarian cancer risk in women from Bashkortostan. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 79–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-79-91

ПОИСК АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ *HIF1A*, *VEGFA* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Е.А. Андреева^{1,2}, Э.Т. Аминова¹, Р.Р. Фаисханова³, И.Р. Загитов³,
Я.В. Валова^{1,4}, Ю.Ю. Федорова¹, А.Х. Нургалиева¹, М. Дарвиш⁵,
Д.Д. Сакаева⁶, Э.К. Хуснутдинова^{1,6,7}, Д.С. Прокофьева¹

¹ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»

Россия, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

²АНО ВО «Уральский медицинский институт»

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Курчатова, 9

³ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер

Россия, 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 73/1

⁴ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

⁵Аракский университет медицинских наук

г. Арак, Иран

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

⁷ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

Россия, 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71

Аннотация

Введение. Основные гены – кандидаты рака яичников (*BRCA1/2*) объясняют не более 15–20 % случаев заболевания, поэтому проблема поиска новых молекулярно-генетических маркеров остается актуальной. **Цель исследования** – анализ ассоциации полиморфных локусов rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* с риском развития рака яичников у женщин, проживающих в Республике Башкортостан. **Материал и методы.** В исследование включены образцы ДНК пациенток с диагнозом РЯ (n=205) и женщин без онкопатологии на момент забора крови (n=259), проживающих в Республике Башкортостан. Генотипирование проводилось методом ПЦР Real Time на основе технологии TaqMan. **Результаты.** Полиморфные варианты rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* не ассоциированы с риском развития рака яичников у женщин Республики Башкортостан. При этом полиморфный локус rs11549465/*HIF1A* достоверно взаимосвязан с уровнем дифференциации опухолевых клеток, rs3025039/*VEGFA* ассоциирован с вовлеченностью лимфатических узлов в процесс метастазирования. **Заключение.** Указанные полиморфные варианты могут быть ассоциированы с ожидаемым прогнозом при РЯ. Для подтверждения ассоциации необходимо провести исследование на больших по объему выборках.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-генетическое исследование, ассоциативный анализ, генетические полиморфизмы, *HIF 1a*, *VEGF*.

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN *HIF1A* AND *VEGFA* GENE POLYMORPHISMS AND OVARIAN CANCER RISK IN WOMEN FROM BASHKORTOSTAN

E.A. Andreeva^{1,2}, E.T. Aminova¹, R.R. Faiskhanova³, I.R. Zagitov³,
Y.V. Valova^{1,4}, Yu.Yu. Fedorova¹, A.Kh. Nurgalieva¹, M. Darvish⁵,
D.D. Sakaeva⁶, E.K. Khusnutdinova^{1,6,7}, D.S. Prokofyeva¹

¹Ufa State University of Science and Technology
32, Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

²Ural Medical Institute

9, Kurchatov St., Chelyabinsk, 454092, Russia

³Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1, October Ave., Ufa, 450054, Russia

⁴Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

94, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

⁵Arak University of Medical Sciences, School of Medicine

3JPR+5FC, Basij Square, Arak, Markazi Province, Iran

⁶Bashkir State Medical University

3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁷Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences

71, October Ave., Ufa, 450054, Russia

Abstract

Background. The major candidate genes for ovarian cancer (BRCA1/2) explain no more than 15–20 % of cases; therefore it is important to focus on the search for new molecular genetic markers. **The aim of the study** was to analyze the association of rs11549465/HIF1A, rs3025039/VEGFA, and rs2146323/VEGFA polymorphic variants with the risk of developing ovarian cancer in women from the Republic of Bashkortostan. **Material and Methods.** Our research included DNA samples of women with ovarian cancer (n=205) and women without cancer at the time of blood sampling (n=259) from the Republic of Bashkortostan. Genotyping was carried out using the Real Time PCR method based on TaqMan technology. **Results.** Polymorphic variants, such as rs11549465/HIF1A, rs3025039/VEGFA, and rs2146323/VEGFA were not associated with the risk of developing ovarian cancer in women of the Republic of Bashkortostan. However, the rs11549465/HIF1A polymorphic locus was significantly correlated with the grade of tumor cell differentiation, and the rs3025039/VEGFA was associated with lymph node metastasis. **Conclusion.** These polymorphic variants may be associated with ovarian cancer prognosis. To confirm this association, it is necessary to conduct research on a large sample size.

Key words: ovarian cancer, molecular genetic research, associative analysis, genetic polymorphisms, HIF 1a, VEGF.

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) женского населения во всем мире рак яичников (РЯ) является восьмой по распространенности формой. В мире ежегодно регистрируется 324 402 случая РЯ, при этом число смертельных случаев составляет 206 839. В 2022 г. в России было зарегистрировано 14 606 новых случаев и 9 333 смерти по причине ЗНО указанной локализации [1]. Отсутствие патогномичных симптомов заболевания существенно снижает эффективность ранней диагностики. В большинстве наблюдений диагностируют РЯ III–IV стадий, когда активно развивается метастатический процесс.

С этиологической точки зрения РЯ может быть наследственным и спорадическим. Наследственные формы РЯ составляют 5–10 % случаев ЗНО указанной локализации [2]. Основными генами – кандидатами РЯ являются гены *BRCA1/2*, однако

нарушения в них объясняют не более 15–20 % случаев заболевания [3]. Исходя из вышеизложенного, проблема поиска новых молекулярно-генетических маркеров остается актуальной.

Большое влияние на процесс онкогенеза и метастазирование оказывает микросреда, особенно в условиях гипоксии. Гипоксия ассоциирована с нестабильностью генома, подавлением иммунитета. Кроме того, гипоксия является предиктором неблагоприятного клинического исхода, независимо от стадии опухолевого процесса, гистологических особенностей и состояния лимфатических узлов [4]. В нормальной ткани концентрация кислорода составляет около 7 %, в опухолевой ткани она колеблется от 1 до 7 %. Низкое количество кислорода способствует стабилизации белкового продукта гена *HIF1a*, который стимулирует эндотелиальные клетки мигрировать в развивающуюся опухоль и

создавать новые кровеносные сосуды. Новые сосуды создаются хаотично, препятствуя правильному снабжению клеток кислородом и питательными веществами, таким образом, происходит усиление гипоксии. Белок HIF 1a стимулирует также экспрессию синтазы оксида азота (NOS), которая, участвуя в метаболизме аргинина, освобождает оксид азота, обладающий сосудорасширяющим свойством, а также способна увеличить выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [5]. В свою очередь, VEGF повышает проницаемость сосудов, ведет к дезорганизации сосудистой стенки, что усугубляет гипоксию и способствует распространению клеток опухоли и росту метастазов (рис. 1) [6]. В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на внутриклеточную роль белка VEGF, который может быть ассоциирован с регуляцией роста и дифференцировкой клеток при канцерогенезе [7].

Полиморфный локус rs3025039 гена *VEGFA* ассоциирован с различными заболеваниями, включая онкологические. Однако данные исследований противоречивы. Так, в одних работах сообщается, что аллель *T* выступает протективным фактором [8, 9], а в других – рискован [10–12]. Полиморфный вариант rs2146323 также представляет собой распространенный локус в гене *VEGFA*, оказывающий влияние на транскрипционную активность гена. F. Lose et al. [13] проведена оценка влияния полиморфизмов в данном гене на общую выживаемость у больных РЯ, в том числе был исследован полиморфный локус rs2146323. Однако авторы не нашли достаточных подтверждений вклада данного полиморфного варианта в показатель общей выживаемости пациенток.

Несмотря на ряд проектов в дизайне «случай-контроль» [7, 14–16], фактическая связь между однонуклеотидным полиморфным локусом rs11549465 в гене *HIF1A* и риском возникновения и развития злокачественных опухолей остается до конца нераскрытой. Изучаемый полиморфный локус может значительно усиливать транскрипционную активность как в нормоксической, так и в гипоксической среде, как показано *in vitro* [17]. H.N. Li et al. [18] в результате метаанализа по данным 49 исследований «случай-контроль», включающих 12 920 больных онкологическими заболеваниями и 13 363 условно здоровых донора, установлено, что изучаемый локус ассоциирован с предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей. Таким образом, изучение вклада полиморфных локусов генов *HIF1a* и *VEGFA* остается актуальным.

Цель исследования – поиск ассоциации полиморфных локусов rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* с риском развития РЯ у женщин, проживающих в Республике Башкортостан.

Материал и методы

В исследовании использованы образцы ДНК, выделенные из периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции, 205 больных РЯ и 259 женщин без онкопатологии на момент забора крови, проживающих в Республике Башкортостан (табл. 1, 2). Из 205 исследованных пациенток 7 (3,4 %) являются носительницами зародышевых мутаций в гене *BRCA1*. В контрольной группе носительниц патогенных генетических вариантов

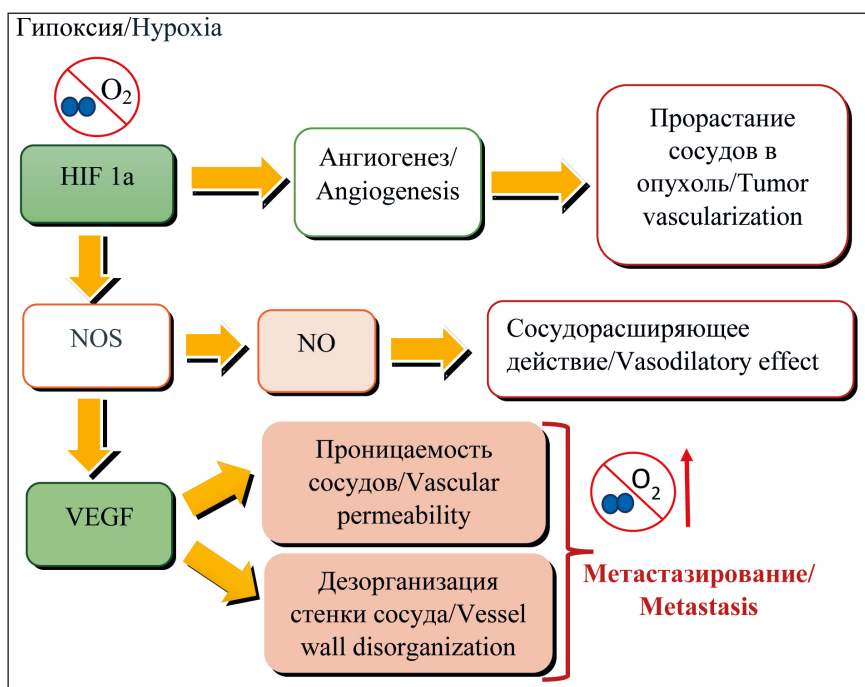


Рис. 1. Влияние белков *HIF1a* и *VEGF* на прогрессию и метастазирование опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig.1. Effect of *HIF1a* and *VEGF* proteins on tumor progression and metastasis. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Характеристика выборки больных раком яичников
Characteristics of patients with ovarian cancer

Параметр/Parameter	Больные РЯ/OC patients (n=205)	Параметр/Parameter	Больные РЯ/OC patients (n=205)
Этническая принадлежность/Ethnicity		Муцинозные опухоли/Mucinous tumors	12 (5,9 %)
Русские/Russians	99 (48,2 %)	Высокодифференцированные серозные опухоли/Well-differentiated serous tumors	5 (2,4 %)
Татарки/Tatars	66 (32,2 %)	Эндометриоидные опухоли/Endometrioid tumors	2 (0,98 %)
Башкирки/Bashkirs	9 (4,4 %)	Светлоклеточные опухоли/Clear cell tumors	2 (0,98 %)
Украинки/Ukrainians	9 (4,4 %)	Регионарные и отдаленные метастазы/Regional and distant metastases	
Чувашки/Chuvash	7 (3,4 %)	Да/Yes	70 (34,1 %)
Мордва/Mordovians	4 (1,9 %)	Нет/No	135 (65,9 %)
Марийки/Mari	2 (0,9 %)	Метастатическое поражение лимфатических узлов/Lymph node metastasis	
Белоруски/Belarusians	1 (0,5 %)	Да/Yes	61 (29,8 %)
Метисы/Mixed-race	8 (3,9 %)	Нет/No	144 (70,2 %)
Репродуктивная функция/Reproductive function		BRCA-статус/BRCA-status	
Сохранена/Preserved	62 (30,4 %)	Наличие мутаций/Evidence of mutations	7 (3,4 %)
Менопауза/Menopause	143 (69,6 %)	Отсутствие мутаций/No evidence of mutations	198 (96,6 %)
Стадия заболевания/Stage of disease			
I–II стадия/Stage I–II	70 (34,2 %)		
III–IV стадия/Stage III–IV	135 (65,8 %)		
Степень злокачественности/Tumor grade			
Низкая/Low-grade	109 (53,2 %)		
Высокая/High-grade	96 (46,8 %)		
Гистологический тип/Histological type			
Низкодифференцированные серозные опухоли/Low-differentiated serous tumors	184 (89,8 %)		

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Характеристика контрольной группы
Characteristics of the control group

Параметр/Parameter	Контрольная группа/Control group (n=259)
Этническая принадлежность/Ethnicity	
Русские/Russians	124 (47,9 %)
Татарки/Tatars	84 (32,4 %)
Башкирки/Bashkirs	31 (12,0 %)
Чувашки/Chuvash	3 (1,2 %)
Украинки/Ukrainians	2 (0,7 %)
Узбечки/Uzbeks	1 (0,4 %)
Калмычки/Kalmyks	1 (0,4 %)
Белоруски/Belarusians	1 (0,4 %)
Метисы/Mixed-race	12 (4,6 %)
Репродуктивная функция/Reproductive function	
Сохранен/Preserved	137 (53,0 %)
Менопауза/Menopause	122 (47,0 %)
BRCA-статус/BRCA-status	
Наличие мутаций/Evidence of mutations	0 (0 %)
Отсутствие мутаций/No evidence of mutations	259 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

в главных генах – кандидатах рака яичников не обнаружено.

Для генотипирования использовались наборы реагентов «SNP-Скрин», производимые компанией «Синтол». Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью MS Office Excel, а также с помощью программы Ген Эксперт. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск развития заболевания оценивали с помощью показателя odds ratio (OR) с указанием 95 % доверительного интервала (95 %, CI). При статистическом критерии $p < 0,05$ различия оценивались как значимые.

Результаты

Проведен анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* в группах больных РЯ и индивидов без онкопатологии на момент забора крови, проживающих в Республике Башкортостан. Распределение частот указанных полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 3). Распределение частот минорных аллелей согласуется с информацией, приведенной в популяционной базе данных RUSeq [19]. Так как исследуемая выборка не однородна по этническому происхождению, проведено сравнение частот аллелей и генотипов по отдельности среди русской (табл. 4) и татарской этнических групп (табл. 5). При этом показано отсутствие значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов ($p > 0,05$). При изучении распределения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов в общей выборке (табл. 6) не обнаружено значимых различий ($p > 0,05$).

Проведено изучение распределения частот аллелей и генотипов среди больных РЯ и женщин контрольной группы в зависимости от статуса менопаузы (табл. 7, 8). При разделении исследуемой группы в зависимости от статуса менопаузы значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$). Исследуемая выборка больных также была разделена на группы в зависимости от стадии заболевания на момент установки диагноза (табл. 9). При этом не выявлено значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов ($p > 0,05$).

При разделении группы больных РЯ в зависимости от степени дифференцировки опухоли обнаружены значимые различия. Установлено, что редкий аллель *T* полиморфного локуса rs11549465 гена *HIF1A* значимо чаще встречался у больных РЯ с низкодифференцированными опухолями, по сравнению с больными РЯ, у которых опухоли были высокодифференцированными (10,7 vs 2,5 %, $p = 0,01$).

Гомозиготный генотип по аллелю *T* также значимо чаще встречался у женщин с опухолями высокой степени злокачественности ($p = 0,04$). При изучении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* в указанных выборках значимые различия не обнаружены (табл. 10).

При сравнении групп больных РЯ в зависимости от наличия отдаленных и регионарных метастазов (табл. 11) значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов не обнаружены ($p > 0,05$). Также проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в группах больных РЯ с метастатическим поражением лимфатических узлов и без него (табл. 12). Показано, что редкий аллель *T* полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* значимо чаще встречался в группе больных РЯ без метастатического поражения лимфоузлов (20,3 vs 5 %, $p = 0,02$). Изучение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs11549465/*HIF1A* и rs2146323/*VEGFA* значимых различий не демонстрирует ($p > 0,05$).

Обсуждение

Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена *HIF1A* является rs11549465 C>T. Указанное изменение приводит к аминокислотной замене Pro582Ser (C1772T). Наличие указанного полиморфизма влияет на функционирование мРНК HIF1- α . I. Gladek et al. показали наличие ассоциации гетерозиготного генотипа *CT* с повышенной экспрессией фактора транскрипции HIF1- α [15].

Наше исследование демонстрирует отсутствие ассоциации данного полиморфного локуса с риском развития РЯ. Однако нами было установлено, что минорный аллель *T* данного полиморфного варианта достоверно чаще встречался у больных РЯ с опухолью высокой степени злокачественности ($p = 0,01$). Гомозиготный генотип *TT* также достоверно чаще встречался в этой же группе пациенток ($p = 0,04$). В литературе сообщается об отсутствии ассоциации полиморфизмов *HIF1A* с риском развития рака яичников в группе лиц европеоидного происхождения (исследования Ece Konac et al.) [20]. Кроме того, H. Suzuki et al. показано, что rs11549465/*HIF1A* не связан со стадией опухоли и прогнозом [21]. Однако метаанализ, проведенный H.N. Li et al., демонстрирует взаимосвязь полиморфного локуса rs11549465/*HIF1A* с риском развития злокачественных новообразований вне зависимости от локализации (*TT* vs *CC*: OR=2,06, 95 % CI=1,34–3,16). В данном метаанализе выявлена взаимосвязь указанного полиморфного варианта с риском развития рака предстательной железы (*TT* vs *CC*: OR=7,63, 95 % CI=1,83–31,8; *TT* vs *CC/CT*: OR=6,60, 95 % CI=2,07–21,0), злокачественных новообразований полости рта (*TT* vs *CC*: OR=2,61, 95 % CI=1,19–5,72; *TT* vs *CC/CT*: OR=13,2, 95 % CI=1,08–162), рака поджелудочной железы (*TT* vs

Таблица 3/Table 3

Распределение частот аллелей и генотипов в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга
Distribution of allele and genotype frequencies according to Hardy–Weinberg equilibrium

Полиморфный локус/ Polymorphic locus	Выборка больных РЯ/ Cohort of OC patients (n=205)		Контроль/ Control group (n=259)	
	χ^2	p	χ^2	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i>	0,03	1	3,67	0,06
rs3025039/ <i>VEGFA</i>	0,13	0,72	0,13	0,72
rs2146323/ <i>VEGFA</i>	2,69	2,69	3.48	0,06

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Сравнение частот аллелей и генотипов среди русской этнической группы
Comparison of allele and genotype frequencies among representatives of the Russian ethnic group

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ (русские)/ OC patients (Russians) (n=99)	Контроль (русские)/ Control group (Russians) (n=124)	OR (95 %) CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	88 (88,8 %)	107 (85,9 %)	1,30 (0,52–3,22)	0,27
	CT	11 (11,2 %)	13 (10,9 %)	1,04 (0,40–2,70)	
	TT	0 (0 %)	4 (3,3 %)	0,16 (0,01–3,12)	
Аллели/Alleles	C	187 (94,4 %)	227 (91,3 %)	1,60 (0,79–3,72)	0,27
	T	11 (5,6 %)	21 (8,7 %)	0,63 (0,27–1,46)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	74 (75,0 %)	88 (71,2 %)	1,22 (0,63–2,33)	0,84
	CT	23 (22,5 %)	33 (26,1 %)	0,82 (0,42–1,61)	
	TT	2 (2,5 %)	3 (2,7 %)	0,92 (0,15–5,66)	
Аллели/Alleles	C	171 86,3 %)	209 (84,2 %)	1,17 (0,66–2,09)	0,59
	T	27 (13,8 %)	39 (15,8 %)	0,85 (0,48–1,52)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	32 (32,7 %)	54 (43,2 %)	0,64 (0,32–1,26)	0,29
	CA	47 (47,3 %)	44 (35,1 %)	1,66 (0,86–3,19)	
	AA	20 (20,0 %)	26 (21,6 %)	0,91 (0,41–2,02)	
Аллели/Alleles	C	111 (56,4 %)	152 (60,8 %)	0,83 (0,52–1,32)	0,44
	A	87 (43,6 %)	96 (39,2 %)	1,20 (0,76–1,91)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Сравнение частот аллелей и генотипов у представителей татарской этнической группы
Comparison of allele frequencies and genotypes among representatives of the Tatar ethnic group

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ (татарки)/ OC patients (Tatars) (n=66)	Контроль (татарки)/ Control group (Tatars) (n=84)	OR (95 %) CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	57 (86,7 %)	78 (92,5 %)	0,53 (0,14–2,01)	0,29
	CT	9 (13,3 %)	5 (5,7 %)	2,56 (0,60–10,91)	
	TT	0 (0 %)	1 (1,9 %)	0,38 (0,02–9,68)	
Аллели/Alleles	C	123 (93,3 %)	161 (95,3 %)	0,69 (0,20–2,35)	0,55
	T	9 (6,7 %)	7 (4,7 %)	1,44 (0,43–4,90)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	48 (73,9 %)	54 (64,8 %)	1,54 (0,65–3,65)	0,45
	CT	18 (26,1 %)	28 (33,3 %)	0,61 (0,30–1,68)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,9 %)	0,38 (0,02–9,64)	
Аллели/Alleles	C	114 (87,0 %)	136 (81,5 %)	1,52 (0,60–3,30)	0,29
	T	18 (13,0 %)	32 (18,5 %)	0,66 (0,30–1,44)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	20 (30,0 %)	33 (39,3 %)	0,66 (0,26–1,68)	0,68
	CA	31 (46,7 %)	34 (41,0 %)	1,26 (0,52–3,04)	
	AA	15 (23,3 %)	17 (19,7 %)	1,24 (0,43–3,57)	
Аллели/Alleles	C	71 (53,3 %)	100 (59,8 %)	0,77 (0,41–1,43)	0,4
	A	61 (46,7 %)	68 (40,2 %)	1,30 (0,70–2,4)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Распределение частот аллелей среди больных РЯ и контроля в общей выборке
Distribution of allele frequencies among patients with ovarian cancer and controls in the general sample

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ/ OC patients (n=205)	Контроль/ Control group (n=259)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	179 (87,5 %)	225 (86,8 %)	1,07 (0,60–1,91)	0,26
	CT	26 (12,5 %)	28 (10,8 %)	1,13 (0,61–2,09)	
	TT	0 (0 %)	6 (2,5 %)	0,20 (0,02–1,63)	
Аллели/Alleles	C	384 (92,2 %)	478 (92,3 %)	1,22 (0,72–2,09)	0,46
	T	26 (7,8 %)	40 (7,7 %)	0,82 (0,48–1,40)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	146 (71,2 %)	180 (69,5 %)	1,09 (0,72–1,64)	0,84
	CT	53 (25,9 %)	73 (28,3 %)	0,89 (0,58–1,36)	
	TT	6 (2,9 %)	6 (2,2 %)	1,31 (0,40–4,37)	
Аллели/Alleles	C	345 (84,1 %)	433 (83,6 %)	1,04 (0,72–1,50)	0,84
	T	65 (15,9 %)	85 (16,4 %)	0,96 (0,67–1,39)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	70 (34,2 %)	102 (39,4 %)	0,80 (0,53–1,22)	0,42
	CA	83 (40,3 %)	104 (40,2 %)	1,00 (0,67–1,52)	
	AA	52 (25,5 %)	53 (20,5 %)	1,33 (0,83–2,14)	
Аллели/Alleles	C	223 (54,4 %)	308 (59,5 %)	0,81 (0,61–1,08)	0,16
	A	187 (45,6 %)	210 (40,5 %)	1,23 (0,92–1,64)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Распределение частот аллелей и генотипов в выборках больных РЯ и контроля в состоянии менопаузы

Distribution of allele and genotype frequencies in samples of patients with OC and controls in menopause

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ в менопаузе/ OC patients in menopause (n=143)	Контроль, менопауза/ Control group in menopause (n=122)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	126 (88,4 %)	109 (89,7 %)	0,87 (0,32–2,33)	0,24
	CT	17 (11,7 %)	9 (7,7 %)	1,58 (0,55–4,57)	
	TT	0 (0 %)	3 (2,6 %)	0,18 (0,01–3,74)	
Аллели/Alleles	C	269 (94,2 %)	227 (93,6 %)	1,11 (0,45–2,74)	0,82
	T	17 (5,8 %)	15 (6,4 %)	0,90 (0,36–2,23)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	106 (73,9 %)	83 (68,4 %)	1,31 (0,67–2,56)	0,46
	CT	36 (25,0 %)	34 (27,8 %)	0,86 (0,43–1,72)	
	TT	1 (1,1 %)	5 (3,8 %)	0,29 (0,03–2,86)	
Аллели/Alleles	C	248 (86,4 %)	200 (82,3 %)	1,36 (0,75–2,47)	0,3
	T	38 (13,6 %)	44 (17,7 %)	0,73 (0,40–1,33)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	43 (29,8 %)	45 (36,8 %)	0,73 (0,36–1,47)	0,5
	CA	65 (45,6 %)	49 (40,0 %)	1,26 (0,65–2,44)	
	AA	35 (24,6 %)	28 (23,2 %)	1,08 (0,50–2,33)	
Аллели/Alleles	C	151 (52,6 %)	139 (56,8 %)	0,84 (0,53–1,35)	0,47
	A	135 (47,4 %)	105 (43,2 %)	1,19 (0,74–1,89)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 8/Table 8

Распределение частот аллелей и генотипов в выборках больных РЯ и контроля с сохранной репродуктивной функцией

Distribution of allele and genotype frequencies in samples of patients with OC and controls with intact reproductive function

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ с сохранной репродуктивной функцией/ OC patients with preserved reproductive function (n=62)	Контроль с сохранной репродуктивной функцией/ Control group with preserved reproductive function (n=137)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	54 (87,3 %)	114 (83,0 %)	1,40 (0,55–3,56)	0,77
	CT	7 (10,9 %)	20 (14,4 %)	0,73 (0,27–2,00)	
	TT	1 (1,8 %)	3 (2,6 %)	0,67 (0,07–6,62)	
Аллели/Alleles	C	115 (92,7 %)	248 (90,2 %)	1,39 (0,60–3,23)	0,44
	T	9 (7,3 %)	26 (9,8 %)	0,72 (0,31–1,67)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	43 (69,5 %)	97 (70,9 %)	0,93 (0,47–1,86)	0,61
	CT	18 (29,0 %)	35 (25,5 %)	1,20 (0,59–2,44)	
	TT	1 (1,5 %)	5 (3,6 %)	0,41 (0,06–2,99)	
Аллели/Alleles	C	104 (84,0 %)	229 (83,6 %)	1,02 (0,56–1,87)	0,94
	T	20 (16,0 %)	45 (16,4 %)	0,98 (0,53–1,78)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	24 (39,0 %)	44 (31,8 %)	1,37 (0,46–4,10)	0,68
	CA	21 (34,1 %)	62 (45,2 %)	0,62 (0,22–1,79)	
	AA	17 (26,8 %)	31 (22,7 %)	1,25 (0,37–4,19)	
Аллели/Alleles	C	69 (56,1 %)	150 (54,5 %)	1,06 (0,51–2,22)	0,87
	A	55 (43,9 %)	124 (45,5 %)	0,94 (0,45–1,96)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 9/Table 9

Распределение частот аллелей и генотипов в группе больных РЯ в зависимости от стадии заболевания

Distribution of allele and genotype frequencies in group of patients with OC depending on the stage of the disease

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ I–II стадии/ Patients with OC Stage I–II (n=70)	Больные РЯ III–IV стадии/ Patients with OC Stage III–IV (n=135)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	63 (89,4 %)	116 (85,7 %)	1,40 (0,49–4,03)	0,42
	CT	6 (9,1 %)	19 (14,3 %)	0,60 (0,20–1,80)	
	TT	1 (1,5 %)	0 (0 %)	2,91 (0,12–2,74)	
Аллели/Alleles	C	132 (93,9 %)	251 (92,9 %)	1,19 (0,45–3,19)	0,73
	T	8 (6,1 %)	19 (7,1 %)	0,84 (0,31–2,25)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	46 (65,7 %)	110 (81,3 %)	0,44 (0,20–0,99)	0,12
	CT	23 (32,8 %)	23 (17,2 %)	2,36 (1,03–5,38)	
	TT	1 (1,5 %)	2 (1,6 %)	0,95 (0,06–5,59)	
Аллели/Alleles	C	115 (82,1 %)	243 (89,8 %)	0,52 (0,25–1,07)	0,07
	T	25 (17,9 %)	27 (10,2 %)	1,93 (0,94–3,98)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	20 (28,6 %)	47 (35,0 %)	0,74 (0,34–1,61)	0,73
	CA	33 (46,9 %)	56 (41,2 %)	1,26 (0,62–2,58)	
	AA	17 (24,5 %)	32 (23,8 %)	1,04 (0,45–2,39)	
Аллели/Alleles	C	73 (52,0 %)	150 (55,6 %)	0,87 (0,52–1,43)	0,57
	A	67 (48,0 %)	120 (44,4 %)	1,16 (0,70–1,91)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 10/Table 10

Распределение частот аллелей и генотипов в группе больных РЯ в зависимости от степени злокачественности

Distribution of allele and genotype frequencies in the group of patients with ovarian cancer depending on the tumor grade

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ G1–G2/ Patients with OC Grade G1–G2 (n=109)	Больные РЯ G3–G4/ Patients with OC Grade G3–G4 (n=96)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	104 (95,1 %)	77 (80,4 %)	0,21 (0,06–0,80)	0,04
	CT	5 (4,9 %)	17 (17,8 %)	4,20 (1,09–16,16)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,9 %)	3,32 (0,13–83,30)	
Аллели/Alleles	C	213 (97,5 %)	171 (89,3 %)	0,21 (0,06–0,77)	0,01
	T	5 (2,5 %)	21 (10,7 %)	4,76 (1,31–17,34)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	74 (67,8 %)	67 (69,8 %)	1,10 (0,49–2,45)	0,88
	CT	31 (28,8 %)	27 (28,3 %)	0,98 (0,43–2,22)	
	TT	4 (3,4 %)	2 (1,9 %)	0,55 (0,05–6,22)	
Аллели/Alleles	C	179 (82,2 %)	161 (84,0 %)	1,13 (0,56–2,29)	0,73
	T	39 (17,8 %)	31 (16,0 %)	0,88 (0,44–1,78)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	31 (28,3 %)	41 (42,9 %)	1,90 (0,65–5,59)	0,44
	CA	52 (47,8 %)	41 (42,9 %)	0,82 (0,29–2,31)	
	AA	26 (23,9 %)	14 (14,2 %)	0,53 (0,13–2,15)	
Аллели/Alleles	C	114 (52,2 %)	123 (64,3 %)	1,65 (0,78–3,50)	0,19
	A	104 (47,8 %)	69 (35,7 %)	0,61 (0,29–1,29)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 11/Table 11

Распределение частот аллелей и генотипов в выборке больных РЯ в зависимости от наличия регионарных и отдаленных метастазов

Distribution of allele and genotype frequencies in a sample of patients with OC depending on the presence of metastases

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ с метастазами/ OC patients with metastasis (n=70)	Больные РЯ без метастазов/ OC patients without metastasis (n=135)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	58 (83,3 %)	121 (89,4 %)	0,59 (0,21–1,65)	0,36
	CT	12 (16,7 %)	12 (9,4 %)	1,93 (0,67–5,51)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,2 %)	0,58 (0,02–4,54)	
Аллели/Alleles	C	128 (91,7 %)	254 (94,1 %)	0,69 (0,26–1,81)	0,44
	T	12 (8,3 %)	16 (5,9 %)	1,45 (0,55–3,82)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	54 (77,8 %)	94 (69,3 %)	1,55 (0,67–3,57)	0,57
	CT	14 (20,0 %)	38 (28,4 %)	0,63 (0,27–1,50)	
	TT	2 (2,2 %)	3 (2,3 %)	0,98 (0,09–11,08)	
Аллели/Alleles	C	122 (87,1 %)	226 (83,5 %)	1,42 (0,67–2,99)	0,36
	T	18 (12,9 %)	44 (16,5 %)	0,71 (0,33–1,49)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	19 (26,5 %)	50 (36,7 %)	0,62 (0,25–1,57)	0,58
	CA	31 (44,1 %)	54 (40,0 %)	1,18 (0,51–2,77)	
	AA	20 (29,4 %)	31 (23,3 %)	1,37 (0,53–3,54)	
Аллели/Alleles	C	69 (49,2 %)	154 (57,0 %)	0,72 (0,40–1,31)	0,28
	A	71 (50,8 %)	116 (43,0 %)	1,39 (0,76–2,52)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 12/Table 12

Распределение частот аллелей и генотипов в выборках больных РЯ в зависимости от метастатического поражения лимфатических узлов
Distribution of allele and genotype frequencies in samples of patients with OC depending on lymph node metastasis

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ с метастатическим поражением лимфатических узлов/ OC patients with lymph node metastasis (n=61)	Больные РЯ без метастатического поражения лимфатических узлов/ OC patients without lymph node metastasis (n=144)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	48 (78,9 %)	133 (92,5 %)	0,31 (0,08–1,17)	0,12
	CT	13 (21,1 %)	9 (6,5 %)	3,8 (0,97–15,35)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,1 %)	1,58 (0,06–40,28)	
Аллели/Alleles	C	109 (89,5 %)	275 (95,5 %)	0,38 (0,11–1,34)	0,12
	T	13 (10,5 %)	13 (4,5 %)	2,62 (0,75–9,18)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	55 (90,0 %)	90 (62,5 %)	5,40 (1,18–24,65)	0,06
	CT	6 (10,0 %)	50 (34,4 %)	0,21 (0,05–0,97)	
	TT	0 (0 %)	4 (3,1 %)	0,65 (0,03–13,11)	
Аллели/Alleles	C	116 (95,0 %)	230 (79,7 %)	4,84 (1,12–20,95)	0,02
	T	6 (5,0 %)	58 (20,3 %)	0,21 (0,05–0,89)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	16 (26,7 %)	52 (36,4 %)	0,64 (0,18–2,22)	0,55
	CA	33 (53,3 %)	55 (37,9 %)	1,87 (0,61–5,80)	
	AA	12 (20,0 %)	37 (25,8 %)	0,72 (0,18–2,86)	
Аллели/Alleles	C	65 (53,3 %)	159 (55,3 %)	0,92 (0,42–2,05)	0,84
	A	57 (46,7 %)	129 (44,7 %)	1,08 (0,49–2,40)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

CC: OR=3,39, 95 % CI=1,28–8,97; TT vs CC/CT: OR=2,42, 95 % CI=1,60–3,65) [18]. Другой метаанализ [22] показал значимую ассоциацию минорного аллеля *T* полиморфного локуса rs11549465/*HIF1A* с повышенным риском развития гинекологического рака у европеоидов (*T* vs *C*, OR=2,11, 95 % CI=1,35–3,30).

Вклад полиморфного локуса rs2146323 гена *VEGFA* в патогенез онкологических заболеваний изучен недостаточно. Известно, что указанный полиморфизм локализован в пределах 2 интрона, удален от сайтов связывания транскрипционных факторов и не участвует в изменениях сплайсинга экзонов [9]. В нашем исследовании показано отсутствие ассоциации между однонуклеотидной заменой C12143A *VEGFA* (rs2146323) и риском развития РЯ. Однако Т.В. Абакумовой с соавт. показана ассоциация указанного полиморфизма с появлением ранних рецидивов при РЯ. Авторы продемонстрировали, что гомозиготы по редкому аллелю *AA* в выборке пациенток с РЯ встречаются чаще в группе с рецидивом, чем у больных с безрецидивным периодом 12 мес после химиотерапии (OR=1,29; *p*=0,87) [23].

Мы показали отсутствие ассоциации полиморфного локуса rs3025039/*VEGFA* с риском развития РЯ. Аналогичные данные также получены

J. Bhaskari et al. при исследовании индийской популяции [24]. Однако нами обнаружена ассоциация редкого аллеля *T* полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* с отсутствием метастатического поражения лимфатических узлов. У больных РЯ без поражения лимфоузлов и, как следствие, с благоприятным исходом указанный аллель встречался значимо чаще (*p*=0,02).

Заключение

Рак яичников является мультифакторным заболеванием, в развитие которого значимый вклад вносит наследственность. Многочисленные исследования генетической предрасположенности к РЯ демонстрируют взаимосвязь данной патологии не только с мутациями, приводящими к потере функции белка, но и с однонуклеотидными полиморфизмами. Поэтому поиск ассоциаций полиморфных вариантов с РЯ остается актуальным. Согласно данным нашего исследования, полиморфные локусы rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* не ассоциированы с риском развития РЯ у женщин, проживающих в Республике Башкортостан. Однако в ходе исследования установлено, что редкий аллель *T* полиморфного локуса rs11549465 гена *HIF1A* значимо чаще встречался у больных РЯ высокой степени

злокачественности, по сравнению с больными РЯ, у которых опухоли обладали низкой степенью злокачественности ($p=0,01$). Обнаружено, что гомозиготы по аллелю *T* полиморфного локуса rs11549465/*HIF1A* значимо чаще встречались у пациенток с низкодифференцированными опухолями ($p=0,04$). Также мы обнаружили, что минорный

аллель *T* полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* значимо чаще встречался у больных РЯ без метастатического поражения лимфоузлов ($p=0,02$). Таким образом, указанные полиморфизмы могут быть связаны с прогнозом развития РЯ. Для подтверждения ассоциации необходимо провести исследования на больших по объему выборках.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. [cited 2024 May 9]. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Рак яичников. Фундаментальные и клинические исследования. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Л.Ф. Гуляевой, Н.А. Огнерубова, И.С. Стилиди. М., 2021. 752 с. [*Ovarian cancer*. Basic and clinical research. Ed. by N.E. Kushlinsky, L.F. Gulyaeva, N.A. Ognerubov, I.S. Stilidi. Moscow, 2021. 752 p. (in Russian)].
3. Демидова И.А. Особенности определения мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* при серозном раке яичников. Современная онкология. 2017; 19(1): 30–33. [Demidova I.A. The characteristics of determination of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in serous ovarian cancer. Modern Oncology. 2017; 19(1): 30–33. (in Russian)]. doi: 10.26442/1815-1434_19.1.30-33. EDN: ZBKNAF.
4. Telarovic I., Wenger R.H., Pruschy M. Interfering with Tumor Hypoxia for Radiotherapy Optimization. J Exp Clin Cancer Res. 2021; 40(1): 197. doi: 10.1186/s13046-021-02000-x.
5. Иоскевич М.С., Штабинская Т.Т., Басинский В.А. Значение HIF-1 α , VEGF-A и iNOS в канцерогенезе толстой кишки. Гепатология и гастроэнтерология. 2019; 3(1): 81–86. [Joskevich M.S., Shtabinskaja T.T., Basinskij V.A. The significance of hif-1 α , VEGF-A and iNOS in colon carcinogenesis. Hepatology and Gastroenterology. 2019; 3(1): 81–86. (in Russian)]. doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-81-86. EDN: SDGJDE.
6. Самойленко Е.С., Колесникова Н.В., Баклай В.И., Майданикова Е.Ю., Омельченко Е.В. Полиморфизм генов VEGF при осложненном инфекционном эндокардите. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(5): 938–46. [Samoilenko E.S., Kolesnikova N.V., Baklay V.I., Maydannikova E.Yu., Omelchenko E.V. VEGF gene polymorphism in complicated infective endocarditis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2022; 12(5): 938–46. (in Russian)]. doi: 10.15789/2220-7619-VGP-1877. EDN: KNTFFN.
7. Uslu C., Tüz M., Yasan H., Okur E. Investigation of GLUT1, HIF1 α and TBX21 Gene Polymorphisms in Laryngeal Cancer. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018; 56(2): 70–74. doi: 10.5152/tao.2018.3177.
8. Steffensen K.D., Waldström M., Brandslund I., Jakobsen A. The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2010; 117(1): 109–16. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.011.
9. Sivaprasad S., Govardhan B., Harithakrishna R., Venkat Rao G., Pradeep R., Kunal B., Ramakrishna N., Anuradha S., Reddy D.N. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism and increased serum VEGF concentration with pancreatic adenocarcinoma. Pancreatol. 2013; 13(3): 267–72. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.006.
10. Sáenz-López P., Vázquez F., Cozar J.M., Carretero R., Garrido F., Ruiz-Cabello F. VEGF polymorphisms are not associated with an increased risk of developing renal cell carcinoma in Spanish population. Hum Immunol. 2013; 74(1): 98–103. doi: 10.1016/j.humimm.2012.10.014.
11. Mandal R.K., Yadav S.S., Panda A.K., Khattri S. Vascular endothelial growth factor 936 c>T polymorphism increased oral cancer risk: evidence from a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2013; 17(7): 543–7. doi: 10.1089/gtmb.2013.0020.
12. Li Z., Wang Y., Liu C., Wang Z., Wang D., Liang X., Tian J. Association between VEGF single nucleotide polymorphism and breast cancer in the Northern China Han population. Breast Cancer Res Treat. 2021; 186(1): 149–56. doi: 10.1007/s10549-020-06024-3.
13. Lose F., Nagle C.M., O'Mara T., Batra J., Bolton K.L., Song H., Ramus S.J., Gentry-Maharaj A., Menon U., Gayther S.A., Pharoah P.D., Kedda M.A., Spurdle A.B. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and ovarian cancer survival. Gynecol Oncol. 2010; 119(3): 479–83. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.08.014.
14. Yamamoto Y., Kiyohara C., Ogata-Suetsugu S., Hamada N., Nakanishi Y. Association between genetic polymorphisms involved in the hypoxia-inducible factor pathway and lung cancer risk: a case-control study in Japan. Asia Pac J Clin Oncol. 2017; 13(3): 234–42. doi: 10.1111/ajco.12640.
15. Demirel H.S., Tasdemir P., Cetinkaya S., Cinar I., Kucukkartallar T., Dursun G. Colorectal Cancer Risk in Relation to Hypoxia Inducible Factor-1 α (Hif-1 α) and Von Hippel-Lindau (Vhl) Gene Polymorphisms. Int J Hematol Oncol. 2017; 27(1): 13–20. doi: 10.4999/uhod.171674.
16. Meka P.B., Cingeetham A., Nanchari S.R., Damini S., Tipiriseti N., Gorre M., Jarjapu S., Annamaneni S., Digumarthi R., Satti V. HIF-1 α (1772C>T) polymorphism as marker for breast cancer development. Tumour Biol. 2015; 36(5): 3215–20. doi: 10.1007/s13277-014-2949-y.
17. Li D., Liu J., Zhang W., Ren J., Yan L., Liu H., Xu Z. Association between HIF1A P582S and A588T polymorphisms and the risk of urinary cancers: a meta-analysis. PLoS One. 2013; 8(5). doi: 10.1371/journal.pone.0063445.
18. Li H.N., He T., Zha Y.J., Du F., Liu J., Lin H.R., Yang W.Z. HIF-1 α rs11549465 C>T polymorphism contributes to increased cancer susceptibility: Evidence from 49 studies. J Cancer. 2019; 10(24): 5955–63. doi: 10.7150/jca.35716.
19. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., Kaimonov V.S., Polev D.E., Tsay V.V., Glotov A.S., Aseev M.V., Shcherbak S.G., Glotov O.S., Isaev A.A., Predeus A.V. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. Natl Sci Rev. 2024; 11(10). doi: 10.1093/nsr/nwae326.
20. Konac E., Onen H.I., Metindir J., Alp E., Biri A.A., Ekmekci A. An investigation of relationships between hypoxia-inducible factor-1 α gene polymorphisms and ovarian, cervical and endometrial cancers. Cancer Detect Prev. 2007; 31(2): 102–9. doi: 10.1016/j.cdp.2007.01.001.
21. Suzuki H., Yano M., Miyazawa M., Miyazawa M., Ogane N., Hasegawa K., Tsuda H., Yoshida M., Okagaki R., Ishihara O., Yasuda M. Association of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) gene polymorphisms with prognosis in ovarian clear cell carcinoma. J Ovarian Res. 2019; 12(1): 7. doi: 10.1186/s13048-019-0481-9.
22. Li Y., Li C., Shi H., Lou L., Liu P. The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(2): 1561–74.
23. Абакумова Т.В., Генинг С.О., Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Антонеева И.И., Полуднякова Л.В., Кузнецова Т.И., Дергунова Ю.А., Панченко Е.Г. Фактор роста эндотелия сосудов у больных распространенным раком яичников на фоне химиотерапии по схеме AP. Клиническая и лабораторная диагностика. 2018; 63(9): 543–48. [Abakumova T.V., Gening S.O., Dolgova D.R., Gening T.P., Antonееva I.I., Poludnyakova L.V., Kuznetsova T.I., Dergunova Yu.A., Panchenko E.G. The vascular endothelial growth factor in patients with advanced ovarian cancer on the background of chemotherapy according to the AP scheme. Clinical Laboratory Diagnostics. 2018; 63(9): 543–48. (in Russian)]. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-9-543-548. EDN: VNGYWL.
24. Bhaskari J., Premalata C.S., Shilpa V., Rahul B., Pallavi V.R., Ramesh G., Krishnamoorthy L. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and a synchronized examination of plasma and tissue expression in epithelial ovarian cancers. Tumour Biol. 2016; 37(1): 1017–23. doi: 10.1007/s13277-015-3891-3.

Поступила/Received 28.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2024

Принята к публикации/Accepted 21.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Екатерина Анатольевна, аспирант, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия); преподаватель, АНО ВО «Уральский медицинский институт» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2896-4499.

Аминова Эльвира Тагировна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры генетики и фундаментальной

медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-6691-5543.

Фаисханова Рания Разяповна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-6958-0977.

Загитов Ильмир Радикович, онколог отделения онкогинекологии, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0008-4774-3174.

Валова Яна Валерьевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-6605-9994.

Федорова Юлия Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-9344-828X.

Нургалиева Альфия Хаматьяновна, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-6077-9237.

Марьям Дарвиш, PhD по медицинской биотехнологии, доцент кафедры медицинской биотехнологии, Аракский университет медицинских наук (Арак, Иран). ORCID: 0000-0002-1030-496X.

Сакаева Дина Дамировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-4341-6017.

Хуснутдинова Эльза Камильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»; директор, ФГБН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующая кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Прокофьева Дарья Симоновна, кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-0229-3188.

ВКЛАД АВТОРОВ

Андреева Екатерина Анатольевна: сбор материала, получение данных и последующий их анализ, написание статьи.

Аминова Эльвира Тагировна: систематизация собранного материала, анализ полученных данных.

Фаисханова Рания Разяповна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Загитов Ильмир Радикович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Валова Яна Валерьевна: участие в анализе полученных данных.

Федорова Юлия Юрьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нургалиева Альфия Хаматьяновна: планирование научной работы, ее структуризация.

Марьям Дарвиш: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сакаева Дина Дамировна: участие в анализе полученных данных.

Хуснутдинова Эльза Камильевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Прокофьева Дарья Симоновна: редактирование окончательной версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Государственное задание. Соглашение № 075-03-2024-123/1.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук (Россия, 450054, г. Уфа, пр-т. Октября, 71), протокол № 14 от 15.09.16.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Andreeva, Postgraduate, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia); Lecturer, Ural Medical Institute (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2896-4499.

Elvira T. Aminova, PhD, Senior Lecturer, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-6691-5543.

Rania R. Faishanova, MD, PhD, Head of the Department of Gynecological Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-6958-0977.

Ilmir R. Zagitov, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0008-4774-3174.

Yana V. Valova, PhD, Junior Researcher, Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Junior Researcher, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-6605-9994.

Yulia Yu. Fedorova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-9344-828X.

Alfiya Kh. Nurgalieva, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-6077-9237.

Maryam Darvish, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Arak University of Medical Sciences, School of Medicine (Arak, Iran). ORCID: 0000-0002-1030-496X.

Dina D. Sakaeva, MD, DSc, Professor, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-4341-6017.

Elza K. Khusnutdinova, DSc, Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology; Director, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Darya S. Prokofyeva, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-0229-3188.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina A. Andreeva: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Elvira T. Aminova: systematization and analysis of research data.

Rania R. Faiskhanova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilmir R. Zagitov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Yana V. Valova: analysis of research data.

Yulia Yu. Fedorova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alfiya Kh. Nurgalieva: research supervision.

Maryam Darvish: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Dina D. Sakaeva: analysis of research data.

Elza K. Khusnutdinova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Darya S. Prokofyeva: final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

State assignment. Agreement № 075-03-2024-123/1.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences (71, October Ave., Ufa, 450054, Russia), protocol No. 14 dated September 15, 2016.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Каюкова Е.В., Игнатенко Т.А., Мудров В.А., Шолохов Л.Ф. Первый опыт создания мобильного приложения для диагностики и коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 92–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-92-100

For citation: Kayukova E.V., Ignatenko T.A., Mudrov V.A., Sholokhov L.F. The first experience of creating a mobile application for diagnosis and correction of nutritional deficiency in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 92–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-92-100

ПЕРВЫЙ ОПЫТ СОЗДАНИЯ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Е.В. Каюкова^{1,2}, Т.А. Игнатенко², В.А. Мудров¹, Л.Ф. Шолохов³

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

²ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»

Россия, 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, 104

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Аннотация

Нутритивная недостаточность возникает у 30–80 % онкологических больных, но очень часто остается недиагностируемой. В эру цифровизации актуальным является создание программ, направленных на увеличение доступности и качества оказания медицинской помощи. **Цель исследования** – создание мобильного приложения и оценка его эффективности для диагностики нутритивной недостаточности у онкологических больных. **Материал и методы.** Выполнено проспективное исследование среди онкологических больных: 1-я группа – 105 больных с нутритивной недостаточностью, 2-я группа – 96 больных без нутритивной недостаточности. Группы сопоставимы по возрасту, полу, онкологическому диагнозу и сопутствующей патологии ($p > 0,05$). Основные этапы исследования: выявление значимых маркеров, ассоциированных с развитием нутритивной недостаточности у онкологических больных, среди показателей общего и биохимического анализа крови, антропометрических величин и результатов функциональных тестов; аналитический этап, заключающийся в анализе возможностей мобильного приложения; разработка приложения; валидация созданного продукта. **Результаты.** У пациентов с нутритивной недостаточностью зарегистрировано снижение веса ($p = 0,001$), индекса массы тела ($p = 0,001$), толщины кожно-жировой складки над трицепсом ($p = 0,001$) и под лопаткой ($p = 0,001$), нарастание дефицита массы тела ($p = 0,001$), ухудшение результатов динамометрии у мужчин ($p = 0,036$), силового индекса у женщин ($p = 0,007$), результата выполнения теста 5-кратного подъема со стула ($p = 0,016$) и теста 4-метровой ходьбы ($p = 0,001$). Используя метод бинарной логистической регрессии, было выведено уравнение, позволяющее диагностировать нутритивную недостаточность. Диагностическая ценность уравнения не вызывает сомнений ($Sr = 0,796$, $Se = 0,798$, $Ac = 0,785$; $ROC-AUC = 0,84$ [95 % CI 0,79–0,89], $p < 0,001$). Модель легла в основу создания мобильного приложения для выявления и коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных. Мобильное приложение разработано на основе объектно-ориентированного языка программирования Object Pascal (Borland Delphi). Программа позволяет онкологическим пациентам исключить urgentные состояния, самостоятельно определить наличие нутритивной недостаточности путем ввода показателей. Учет функциональных особенностей принятия пищи дает возможность персонализировать рекомендации для пациента. **Заключение.** Разработанное приложение, в основу которого положена созданная диагностическая модель, позволяет улучшить точность диагностики нутритивной недостаточности, благодаря учету количественных величин, ассоциированных с ее развитием у онкологических больных. Учет возможности принятия пищи позволяет персонализировать рекомендации по коррекции нутритивного статуса.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, мобильное здравоохранение, цифровизация в здравоохранении, злокачественные новообразования.

THE FIRST EXPERIENCE OF CREATING A MOBILE APPLICATION FOR DIAGNOSIS AND CORRECTION OF NUTRITIONAL DEFICIENCY IN CANCER PATIENTS

E.V. Kayukova^{1,2}, T.A. Ignatenko², V.A. Mudrov¹, L.F. Sholokhov³

¹Chita State Medical Academy

39A, Gorkogo St., Chita, 672000, Russia

²Transbaikal Regional Oncology Center

104, Leningradskaya St., Chita, 672027, Russia

³Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

16, Timiryazeva St., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Nutritional deficiency is a problem that occurs in 30 % to 80 % of cancer patients, but is often undiagnosed. In the era of digitalization, it is important to create programs aimed at increasing the availability of medical care. **The purpose of the study** was to create a mobile application for the diagnosis and correction of nutritional deficiency in cancer patients. **Material and Methods.** A prospective study was conducted among cancer patients. Group 1 – cancer patients with nutritional deficiency (n=105), group 2 – without nutritional deficiency (n=96). Both groups were matched for age, gender, cancer diagnosis and concomitant pathology (p>0.05). The main phases of the study were: identification of significant markers associated with nutritional deficiency in cancer patients – complete blood count and biochemical analysis, anthropometric parameters and results of the functional tests; analysis of the capabilities of the mobile application; development of the application; validation of the created product. **Results.** Weight loss, body mass index, body mass deficit, skin-fat fold thickness above the triceps and below the scapula, dynamometry results in men, strength index in women, 5-fold chair stand-up test and 4-meter walk test were changed in cancer patient with nutritional deficiency. The equation for calculating the coefficient *k* was created using binary logistic regression, which allowed detection of nutritional deficiency. Diagnostic significance was: Sp=0.796, Se=0.798, Ac=0.785. Area under the ROC curve was 0.84 (95 % CI 0.79–0.89), p<0.001. The model formed the basis for creating a mobile application for identifying and correcting nutritional deficiency in cancer patients. The mobile application was developed based on the object-oriented programming language Object Pascal (Borland Delphi). The program eliminates the emergency complications in cancer patients. The patient or a relative or health care professional then enters the data and determines whether there is a nutritional deficiency. The personalization of recommendations is carried out by taking into consideration the functional features of eating. **Conclusion.** The created mobile application makes it possible to improve the accuracy of diagnosis of nutritional deficiency by taking into account quantitative values associated with its development in cancer patients. Personalization of recommendations has been thought out, taking into account the functional status of nutritional characteristics.

Key words: nutritional deficiency, mobile health, digitalization in health care, malignant tumors.

Введение

Нутритивная недостаточность (НН) является нарушением белково-энергетического статуса за счет недостаточного поступления и усвоения белка. Частота НН у онкологических больных может достигать 80 %, что определяется такими факторами, как пол, возраст, локализация первичной опухоли, степень тяжести общего состояния, статус заболевания (первичный/предлеженный), вид специального лечения, наличие прочих осложнений опухолевого процесса и лечения, коморбидность [1].

Актуальность диагностики и коррекции НН у онкологических больных высока, учитывая ее влияние на переносимость и эффективность специального лечения, возникновение прочих осложнений, качество и продолжительность жизни. Несмотря на наличие алгоритмов диагностики

НН, созданных на основе данных европейских и отечественных многоцентровых исследований, в большинстве случаев НН остается недиагностируемой. Согласно результатам французского исследования, у больных раком желудка в 43 % случаев нутритивный статус был оценен неверно, большая часть пациентов с НН не получала коррекцию [2]. В России нутритивный скрининг у онкологических больных не проводят до 30 % онкологов [3]. В эру цифровизации, дефицита медицинских, в т.ч. специализированных, кадров актуальным является создание цифровых программ, направленных на улучшение доступности оказания медицинской помощи [4]. Ранее проведенное нами исследование выявило высокую актуальность создания мобильного приложения (МП) для диагностики и коррекции НН у онкологических больных [5].

Цель исследования – создание мобильного приложения для диагностики нутритивной недостаточности у онкологических больных и оценка его эффективности.

Материал и методы

Выполнено проспективное контролируемое исследование среди онкологических больных, проходивших обследование и лечение в Забайкальском краевом онкологическом диспансере в 2023–24 гг. Критерии включения в исследование: лица с установленным онкологическим заболеванием; возраст старше 18 лет; наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения из исследования: лица, отказавшиеся от участия в исследовании; состояние пациентов на момент исследования по шкале ECOG (шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы), равное 4 баллам; возраст старше 80 лет; беременность; пациенты с декомпенсацией хронической патологии, острыми инфекционными и соматическими заболеваниями.

Распределение по группам осуществлялось по категориальной величине – наличие НН, согласно диагностическим критериям, предложенным клиническими рекомендациями (КР) Российского общества кинической онкологии (RUSSCO) [6]. Исследуемые группы: 1-я группа – онкологические больные с НН (n=105), 2-я группа сравнения – без НН (n=96). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, онкологическому диагнозу, сопутствующей патологии (p>0,05). Этапы исследования:

1. Диагностический – для выявления значимых маркеров, ассоциированных с развитием НН у онкологических больных.

2. Аналитический – анализ функциональных возможностей МП.

3. Этап разработки МП.

4. Валидация созданного продукта.

1. Диагностический этап. Измерение антропометрических показателей: рост и вес (прибор МП-60-ВДА-3040-Р-здоровье, г. Москва, Россия); окружность плеча на уровне средней трети доминантной руки; толщина кожно-жировой складки (КЖС) над трицепсом; толщина КЖС под углом лопатки (механический калипер, г. Москва, Россия); расчет индекса массы тела (ИМТ) и дефицита массы тела (ДМТ) по формулам: ИМТ=масса тела (кг)/рост (м²); для мужчин: ДМТ=100 % × (1 – масса тела (кг))/(рост (см) – 100) – (рост (см) – 152 × 0,2); для женщин: ДМТ=100 % × (1 – масса тела (кг))/(рост (см) – 100) – (рост (см) – 152 × 0,4).

2. Функциональные тесты для определения мышечной силы: кистевая динамометрия (динамометр ДК-100, г. Нижний Тагил, Россия) проводились трехкратно на доминантной руке с определением средней величины измерения и последующим расчетом силового индекса (%) по формуле:

$$\text{Силовой индекс (\%)} = \frac{(\text{сила кисти (ДаН)} \times 0,98)}{\text{масса тела (кг)}} \times 100 \%;$$

время подъема со стула определялось 5 раз: 5-кратный подъем со стула со скрещенными руками с фиксацией общего времени в секундах.

3. Для определения физических возможностей путем проведения теста 4-метровой ходьбы пациенту предлагалось три раза пройти расстояние в 4 м с обычной скоростью. Учитывался лучший результат в сек.

4. Лабораторные показатели определялись в рамках общеклинического обследования и включали развернутый клинический анализ крови (уровень лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), относительная ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-SD), степень отклонения размера эритроцитов от нормального (RDW-CV), относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PWD), средний объем тромбоцитов (MPV), нейтрофилы, базофилы, лимфоциты, эозинофилы, моноциты); биохимический анализ крови (уровни глюкозы, общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, холестерина, креатинина, мочевины, альбумина).

Аналитический этап включал в себя анализ аналогов и прототипа в базах PubMed, Medline, Cochrane, eLIBRARY, в архиве Федерального института промышленной собственности с глубиной поиска 10 лет с целью разработки функционально удобного МП.

Этап разработки МП осуществлялся с использованием объектно-ориентированного языка программирования Object Pascal (Borland Delphi, США).

Этап валидации созданного МП проводился на новой тестируемой выборке онкологических больных (n=43).

Количественные показатели приведены как медиана с указанием 1-го и 3-го квартилей. Анализ различий категориальных признаков в группах проведен путем расчета χ^2 , количественных – путем расчета критерия Манна–Уитни с определением значения p. Диагностическая модель создана путем проведения регрессионного анализа, ее диагностическая ценность определена с использованием ROC-анализа. В качестве независимой оценки качества МП рассчитан коэффициент каппа Коэна [8]. Статистическая обработка выполнена с применением IBM SPSS Statistics Version 25.0 [9].

Результаты

Результаты диагностического этапа представлены в табл. 1 (показаны только значимые отличия). Для онкологических больных с НН

Таблица 1/Table 1

Антропометрические показатели, результаты функциональных тестов, физические возможности и лабораторные показатели крови у онкологических больных с нутритивной недостаточностью, Me [Q1; Q3]

Anthropometric parameters, results of functional test, physical capabilities and laboratory blood parameters in cancer patients with nutritional deficiency, Me [Q1; Q3]

Показатели/Parameters		1-я группа (НН+)/ Group 1 (ND+)	2-я группа (НН-)/ Group 2 (ND-)	U, p
Антропометрические показатели/Anthropometric parameters				
Вес, кг/Weight, kg		62,0	65,0	U=2604
		[53,0; 73,0]	[57,5; 79,1]	p=0,001
ИМТ кг/см ² /IMB kg/cm ²		22,9	24,7	U=2198,5
		[19,0; 25,9]	[20,6; 28,2]	p=0,001
Дефицит массы тела, %/Body mass deficit, %		9,9	9,5	U=7887,0
		[0,0; 15,5]	[8,7; 24,5]	p=0,001
Объем плеча, см/Shoulder volume, cm		24,0	27,0	U=2275,5
		[23,0; 31,0]	[24,2; 32,3]	p=0,001
Толщина кожной складки над трицепсом, мм/ Skin fold thickness above triceps, mm		10,0	15,4	U=2530,0
		[7,0; 15,0]	[10,2; 22,1]	p=0,001
Толщина кожной складки под лопаткой, мм/ Thickness of the skin fold under the scapula, mm		12,0	17,0	U=3071,0
		[11,7; 20,3]	[10,4; 20,2]	p=0,001
Результаты функциональных тестов/Results of functional tests				
Динамометрия, ДаН/Dynamometry, DaN	Муж/Man	30,0	31,4	U=1247,5
		[23,0; 35,8]	[25,6; 36,8]	p=0,036
	Жен/Woman	25,0	24,0	U=944,0
		[20,0; 30,0]	[19,7; 28,3]	p=0,835
Силовой индекс, %/Power index, %	Муж/Man	46,7	44,1	U=1778,0
		[37,9; 57,6]	[36,8; 50,9]	p=0,363
	Жен/Woman	40,5	34,7	U=1232,5
		[34,9; 48,4]	[27,5; 39,9]	p=0,007
5-кратный подъем со стула, сек/5-fold rise from a chair, sec		11,2	11,4	U=6030,5
		[10,5; 12,3]	[10,5; 12,9]	p=0,016
Результаты определения физических возможностей/Results of determining physical capabilities				
Тест 4-метровой ходьбы, сек/ 4-meter walk test, sec		5,70	10,5	U=3634
		[4,60; 6,5]	[7,1; 15,6]	p=0,001
Лабораторные показатели/Laboratory blood parameters				
Эритроциты, ×10 ¹² /л/Erythrocytes, ×10 ¹² /l		4,41	4,54	U=3254,0
		[3,83; 4,78]	[4,08; 4,45]	p<0,001
Гемоглобин, г/л/Hemoglobin, g/l		115,5	123	U=3441,5
		[103; 134]	[112,5; 137,25]	p<0,001
RDW-SD, фл		48,1	44,4	U=5434,5
		[47,4; 50,7]	[42,7; 46,3]	p=0,003
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л/Lymphocytes, ×10 ⁹ /l		1,4 [0,99; 2]	2,3 [1,15; 2,5]	U=2923,0
				p<0,001
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л/Eosinophils, ×10 ⁹ /l		0,11	0,16	U=3805,0
		[0,01; 0,23]	[0,01; 0,2]	p<0,003
Базофилы, ×10 ⁹ /л/Basophils, ×10 ⁹ /l		0,02	0,02	U=3766,5
		[0,01; 0,03]	[0,01; 0,04]	p=0,002
Моноциты, ×10 ⁹ /л/Monocytes, ×10 ⁹ /l		0,56	0,56	U=4044,5
		[0,32; 0,81]	[0,37; 0,72]	p=0,02
Общий белок, г/л/Total protein, g/l		59,7	64,7	U=2866,0
		[55,3; 63,5]	[61,0; 68,9]	p<0,001
Мочевина, ммоль/л/Urea, mmol/l		4,4	4,7	U=4141,5
		[3,5; 5,98]	[4; 6,46]	p=0,04
Креатинин, ммоль/л/Creatinine, mmol/l		66	70,5	U=4206,5
		[55,0; 77,0]	[58,8; 84,6]	p=0,04

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

зарегистрировано снижение веса, ИМТ, наличие ДМТ, уменьшение толщины КЖС над трицепсом и под лопаткой, ухудшение результатов динамометрии у мужчин, силового индекса у женщин, результата теста 5-кратного подъема со стула и теста 4-метровой ходьбы.

Следует отметить, что значимые отличия между группами получены по уровням эритро-

цитов, гемоглобина, общего белка, RDW-SD, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, мочевины и креатинина, однако большая часть этих величин находилась в рамках референсных значений, за исключением первых трех показателей.

Используя метод бинарной логистической регрессии, выведено уравнение:

$$K =$$

$$1$$

$$1 + e^{0,122 \times \text{ОБ} + 0,009 \times \text{Лимф} - 0,039 \times \text{ДМТ} + 0,151 \times \text{МТ} - 0,027 \times \text{RDW SD} - 0,080 \times \text{Моно} - 0,058 \times \text{ИМТ} + 0,044 \times \text{Лейк} - 6,845}$$

где К – коэффициент, определяющий вероятность наличия НН; 6,845 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,122; 0,009; 0,039; 0,151; 0,027; 0,080; 0,058; 0,044 – нестандартизованные коэффициенты b ; содержание следующих величин в сыворотке крови: ОБ – общего белка (г/л); Лимф – лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); RDWSD – относительная ширина распределения эритроцитов по объему (фемтолитры); Моно – моноциты ($\times 10^9/\text{л}$); Лейк – лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$); ДМТ – дефицит массы тела (кг); МТ – результат выполнения 4-метрового теста (сек); ИМТ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

Путем ROC-анализа определено значение коэффициента К (более 0,587), с высокой долей вероятности свидетельствующее о наличии НН. Диагностическая значимость разработанной модели: $\text{Sp}=0,796$, $\text{Se}=0,798$, $\text{Ac}=0,785$. Площадь под

ROC-кривой составила 0,84 (95 % CI 0,79–0,89), $p < 0,001$ (рис. 1). Преимущество разработанной модели заключается в увеличении точности диагностики по сравнению с алгоритмом RUSSCO [6]. Разработанная модель легла в основу создания МП для выявления и коррекции НН у онкологических больных (рис. 2).

Первоначально пользователю предлагается пройти скрининг на наличие urgentных состояний, требующих неотложной врачебной помощи, что исключает возможность дальнейшего использования программы. В случае отсутствия последних пользователю предлагается пройти диагностический этап НН (вкладка «Диагностика»). Ввод индивидуальных данных осуществляется в специальном режиме работы пользовательского окна: пол, рост, вес, результат 4-метрового теста, лабораторных показателей крови: RDW-SD, лимфоциты, моноциты, лейкоциты, общий белок. При наличии статуса НН осуществляется переход к вкладке «Рекомендации». Персонализация рекомендаций осуществляется путем определения степени дисфагии и возможности самостоятельного принятия пищи (рис. 3) [10]. Программа носит прикладной характер, возможно ее использование пациентом и его родственниками в целях улучшения доступности медицинской помощи.

После выполнения аналитического этапа исследования создана принципиальная схема функциональных возможностей МП по диагностике и коррекции НН у онкологических больных (рис. 4). Следует отметить, учитывая крайне низкий процент диагностики НН врачами, в т.ч. онкологами III уровня, что информативность созданной моделикратно выше (табл. 2).

Обсуждение

Развитие цифрового и электронного здравоохранения является современным вектором совершенствования медицины, направленным на повышение доступности, качества, удовлетворенности оказанием медицинской помощи, дающим возможность сопровождения и мониторинга состояния пациента удаленно в условиях ограниченных финансовых и кадровых ресурсов.

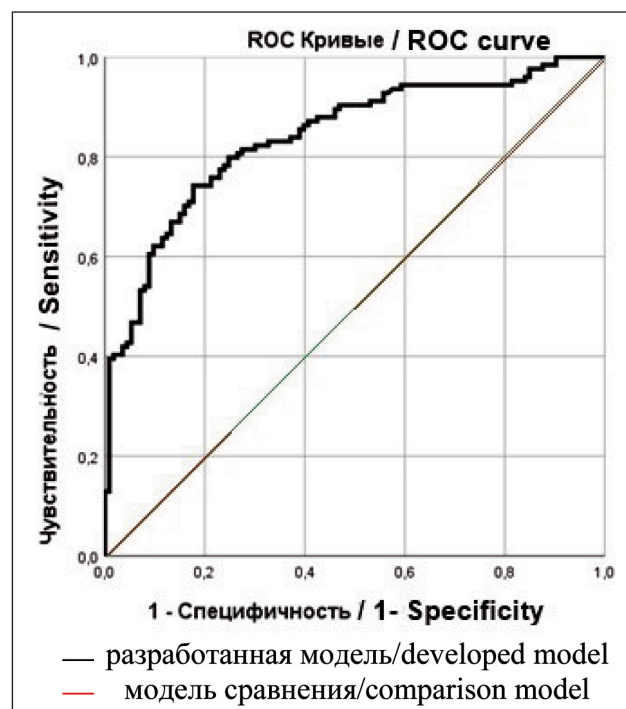


Рис. 1. ROC-анализ разработанной модели в сравнении с алгоритмом RUSSCO. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. ROC-analysis of developed model versus algorithm RUSSCO. Note: created by the authors

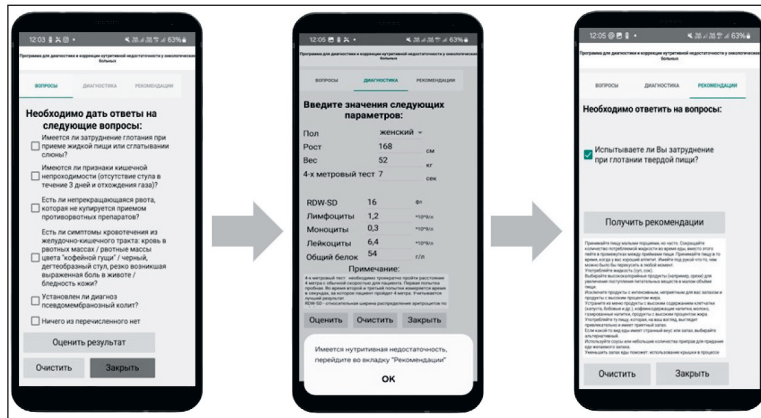


Рис. 2. Интерфейс созданного мобильного приложения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. The interface of the created mobile application. Note: created by the authors

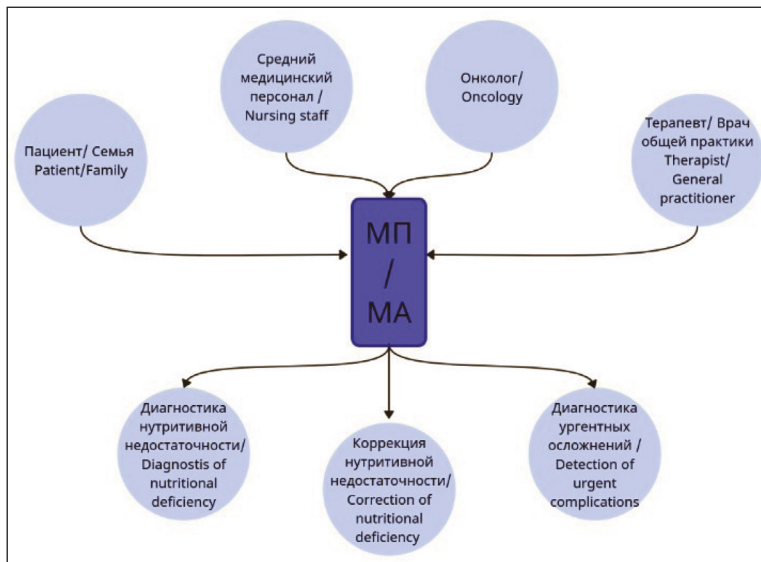


Рис. 3. Схема взаимодействия пользователя и возможностей созданного мобильного приложения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. The Scheme of interaction between the user and the capabilities of the created mobile application. Note: created by the authors

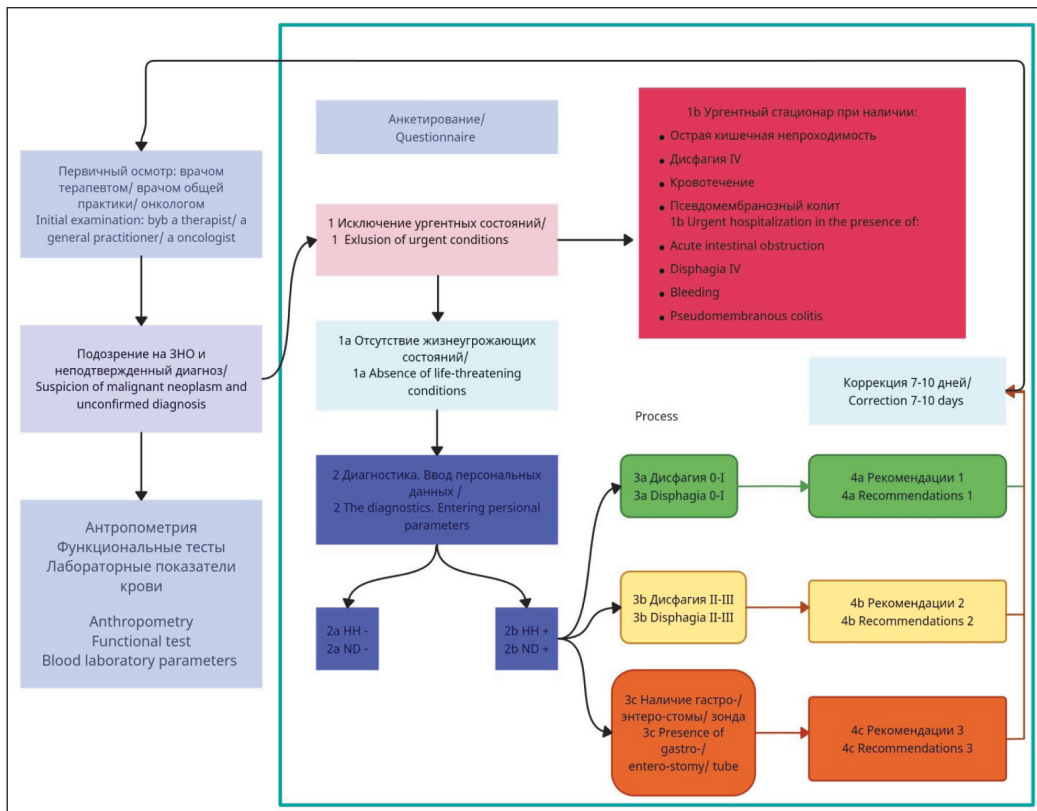


Рис. 4. Алгоритм диагностики нутритивной недостаточности в созданном мобильном приложении. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. The algorithm of nutritional deficiency diagnosis in the created mobile application. Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Конкордантность результата диагностики нутритивной недостаточности при использовании алгоритма из клинических рекомендаций и созданного мобильного приложения
The concordance of the results of diagnostics of nutritional deficiency using the algorithm from the clinical guidelines and the created mobile application

Группа/Group	Основная выборка/ Main sample	Тестируемая вы- борка/ Test sample	Тестовая статистика/ Test statistics
НН выявлена врачом/ND was diagnosed by a doctor	14,3 % (15/105)	65,0 % (13/20)	F=4,51, p<0,001
НН выявлена исследователем с использованием КР/ NN was identified by the researcher using guidelines	100,0 % (105/105)	100,0 % (20/20)	F=NaN, p=1,0
НН выявлена с помощью МП/ ND was detected using the created mobile application	100,0 % (105/105)	100,0 % (20/20)	F=0,61, p=0,36
Конкордантность/Concordance	100,0 %	100,0 %	F=NaN, p=1,0
Коэффициент каппа Коэна; p/Kappa values; p			
Kappa=0,518; p<0,001		Kappa=1,0; p<0,001	

Примечание: таблица составлена авторами.
 Note: created by the authors.

В настоящей работе мы представили опыт создания МП по диагностике и коррекции НН у онкологических больных, основываясь на антропометрических, функциональных, физических, лабораторных показателях, ассоциированных с развитием НН у онкологических больных. Разработанная диагностическая модель является более объективной по сравнению с используемыми алгоритмами в рутинной практике, поскольку в ней учитывается ряд количественных величин, связанных с НН: рост, вес, результат выполнения 4-метрового теста, лабораторные показатели венозной или капиллярной крови: общий белок, лимфоциты, относительная ширина распределения эритроцитов по объему, моноциты, лейкоциты. Выбор показателей, использованных для создания диагностической модели, основывался на полученных значимых отличиях между исследуемыми группами, а также на их доступности в реальной клинической практике.

Принципиальная схема работы созданного МП заключается во взаимодействии врача первичного контакта (терапевт, врач общей практики), медицинской сестры, пациента или его родственников. Таким образом, диагностика НН может осуществляться первоначально уже при подозрении на указанное состояние и проводиться регулярно, как и предлагают действующие клинические рекомендации ESPEN (Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма), RUSSCO. Рутинное использование МП позволяет повысить точность диагностики НН, что подтверждает удовлетворительный уровень согласия коэффициента каппа Коэна при сравнении результатов диагностики врачом-исследователем и МП в основной и тестируемой группе.

В опубликованной литературе мы нашли ряд исследований, по изучению эффективности использования МП по питанию у онкологических

больных. G. Keum et al. [11] тестировали МП у больных раком поджелудочной железы. В МП осуществлялась регистрация приема пищи и физической активности, а также была возможность обратной связи от врачей-диетологов по вопросам питания. Однако нутритивный статус оценивался врачом непосредственно на первичном приеме, через 4, 8 и 12 нед при анкетировании по шкале PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment), путем расчета площади поперечного сечения мышц на уровне III поясничного позвонка. Авторы сделали вывод о положительном влиянии МП в нутритивной и психологической поддержке пациентов.

В систематическом обзоре N. Kiss et al. [12] проведен анализ 16 клинических исследований, включающих данные 2 649 участников, по изучению дополнительных поддерживающих технологий по вопросам питания и физической активности у онкологических больных. Большинство технологий представлено в виде веб-модулей с содержанием, охватывающим рекомендации по питанию и физической активности, при этом ни в одном из проанализированных исследований не проводилась диагностика нутритивного статуса с последующей персонализацией рекомендаций [12].

Заключение

Среди антропометрических, функциональных, физических, лабораторных показателей, ассоциированных с НН у онкологических больных, для создания модели диагностики НН были использованы рост, вес, результат выполнения 4-метрового теста, лабораторные показатели венозной или капиллярной крови: общий белок, лимфоциты, относительная ширина распределения эритроцитов по объему, моноциты, лейкоциты. МП, в основу которого положена предлагаемая диагностическая модель, позволяет улучшить точность диагностики

НН, благодаря учету количественных величин, ассоциированных с НН у онкологических больных, доступности ее использования для пациента и его родственников, а также медицинских работников первичного контакта. Учет функциональных особенностей принятия пищи позволяет персонализировать рекомендации для пациента. Перспективным направлением для продолжения работы является оценка влияния предлагаемого МП на вторичные

конечные точки исследования: бессобытийная выживаемость, безрецидивная выживаемость, возможность осуществления запланированного объема лечения, общая выживаемость, качество жизни, удовлетворенность пациента работой приложения. Учитывая активное развитие цифровизации здравоохранения и пополнение базы данных, указанные задачи вполне выполнимы на большой выборке.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bossi P., Delrio P., Mascheroni A., Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1980. doi: 10.3390/nu13061980.
2. Attar A., Malka D., Sabatè J.M., Bonnetain F., Lecomte T., Aparicio T., Locher C., Laharie D., Ezenfis J., Taieb J. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer*. 2012; 64(4): 535–42. doi: 10.1080/01635581.2012.670743.
3. Гамеева Е.В., Зеленцова О.В., Абрамов С.И., Костин А.А., Ющук В.Н. Потребность в нутритивной поддержке пациентов со злокачественными новообразованиями по данным опроса врачей-специалистов, оказывающих помощь по профилю «Онкология». Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 3: 36–53. [Gameeva E.V., Zelenova O.V., Abramov S.I., Kostin A.A., Uschuk V.N. The need for nutritional support for patients with malignant neoplasms according to a survey of medical specialists who provide assistance in the "Oncology" profile. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020; 3: 36–53. (in Russian)]. doi: 10.24411/2312-2935-2020-00058. EDN: MSUCXT.
4. Чакхкиева Д.М. Трудности в процессе цифровизации системы здравоохранения в России и предложения по преодолению. Вестник науки. 2024; 3(1): 887–91. [Chakhkheva D.M. Difficulties in process of digitalization of healthcare system in Russia and proposals to overcome them. *Science Bulletin*. 2024; 3(1): 887–91. (in Russian)]. EDN: FNEBDJ.
5. Каюкова Е.В., Игнатенко Т.А. Актуальность создания мобильного приложения для диагностики и коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных: требование времени и потребности пациентов. Поволжский онкологический вестник. 2024; 15(2): 132–41. [Kayukova E.V., Ignatenko T.A. Relevance of creating a mobile application for diagnostics and correction of nutritional deficiency in cancer patients: the demands of time and patients' needs. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2024; 15(2): 132–41. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2024-2-132-141. EDN: NWYKAJ.
6. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2023; 13: 131–41. [Sytyov A.V., Zuzov S.A., Kukosh M.Yu., Leiderman I.N., Obukhova O.A., Potapov A.L., Khoteev A.Zh. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. RUSSCO Practical Guidelines, Part 2. Malignant Tumors. 2023; 13: 131–41. (in Russian)].
7. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004; 89(3): 264.
8. Митькина Е.А., Козлова Ю.Г., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Анализ надежности оценки дихотомических исходов: размер выборки и расчет каппа-статистики. Морская медицина. 2023; 9(3): 102–12. [Mitkina E.A., Kozlova Yu.G., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M. Reliability analysis of binary outcomes: sample size and calculation of kappa statistic. *Marine Medicine*. 2023; 9(3): 102–12. (in Russian)]. doi: 10.22328/2413-5747-2023-9-3-102-112. EDN: MJOPRO.
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; 1: 151–63. [Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 151–63. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2020_1_151. EDN: OCWGOH.
10. Каюкова Е.В., Игнатенко Т.А., Мудров В.А. Программа для диагностики и коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных. Патент РФ № 2024665859. Заявл. 25.06.2024; Опубл. 08.07.2024. [Kayukova E.V., Ignatenko T.A., Mudrov V.A. Program for diagnostics and correction of nutritional deficiency in cancer patients. Russian Federation Patent No. 2024665859. Claimed 25.06.2024; Published 08.07.2024. (in Russian)].
11. Keum J., Chung M.J., Kim Y., Ko H., Sung M.J., Jo J.H., Park J.Y., Bang S., Park S.W., Song S.Y., Lee H.S. Usefulness of Smartphone Apps for Improving Nutritional Status of Pancreatic Cancer Patients: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021; 9(8). doi: 10.2196/21088.
12. Kiss N., Baguley B.J., Ball K., Daly R.M., Fraser S.F., Granger C.L., Ugalde A. Technology-Supported Self-Guided Nutrition and Physical Activity Interventions for Adults With Cancer: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019; 7(2). doi: 10.2196/12281.

Поступила/Received 01.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 28.10.2024

Принята к публикации/Accepted 28.01.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каюкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; онколог, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (г. Чита, Россия). SPIN-код: 1066-9708. Researcher ID (WOS): Q-6603-2017. Author ID (Scopus): 57201131617. ORCID: 0000-0002-4682-1811.

Игнатенко Татьяна Александровна, онколог, ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (г. Чита, Россия). SPIN-код: 4048-9016. Researcher ID (WOS): LCE-8326-2024. ORCID: 0009-0009-6967-3477.

Мудров Виктор Андреевич, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 5821-3203. Researcher ID (WOS): AAT-4729-2020. Author ID (Scopus): 57204736023. ORCID: 0000-0002-5961-5400.

Шолохов Леонид Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 4138-8991. Researcher ID (WOS): O-6278-2015. Author ID (Scopus): 6506100081. ORCID: 0000-0003-3588-6545.

ВКЛАД АВТОРОВ

Каюкова Елена Владимировна: дизайн исследования, написание статьи.

Игнатенко Татьяна Александровна: сбор материала исследования.

Мудров Виктор Андреевич: обработка результатов исследования.

Шолохов Леонид Федорович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» договор (соглашение) № 18613ГУ/2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а), протокол № 128 от 14.11.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Kayukova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Oncology Department, Chita State Medical Academy; Oncologist, Transbaikalian Regional Oncology Center (Chita, Russia). Researcher ID (WOS): Q-6603-2017. Author ID (Scopus): 57201131617. ORCID: 0000-0002-4682-1811.

Tatyana A. Ignatenko, MD, Oncologist, Transbaikalian Regional Oncology Center (Chita, Russia). Researcher ID (WOS) LCE-8326-2024. ORCID: 0009-0009-6967-3477.

Victor A. Mudrov, MD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). Researcher ID (WOS): AAT-4729-2020. Author ID (Scopus): 57204736023. ORCID: 0000-0002-5961-5400.

Leonid F. Sholokhov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-6278-2015. Author ID (Scopus): 6506100081. ORCID: 0000-0003-3588-6545.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena V. Kayukova: research design, writing of the manuscript.

Tatyana A. Ignatenko: data collection.

Victor A. Mudrov: processing of research results.

Leonid F. Sholokhov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was carried out with the financial support of the Federal state budgetary institution “Fund for assistance to the development of small forms of enterprises in the scientific and technical sphere” contract (agreement) No. 18613GU/2023.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Chita State Medical Academy (39A, Gorkogo St., Chita, 672000, Russia), protocol No. 128 dated November 14, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Азовский Д.И., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Августинович А.В., Черемисина О.В., Вторушин С.В. Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака ободочной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-101-109
For citation: Azovsky D.I., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V., Vtorushin S.V. Immediate results of neoadjuvant chemotherapy for resectable colon cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 101–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-101-109

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Д.И. Азовский¹, С.Г. Афанасьев¹, Л.В. Спирина^{1,2}, А.В. Августинович¹,
О.В. Черемисина¹, С.В. Вторушин^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Целью исследования явилась разработка, клиническая апробация, оценка переносимости и непосредственной эффективности комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки с применением «тотальной» неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6. **Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов с морфологически доказанным операбельным раком ободочной кишки cT3–4N0–2 стадии. Схема лечения включала в себя 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FolFox-6 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолиат в дозе 400 мг/м², внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно и внутривенной 46-часовой инфузией 5-фторурацила в дозе 2 400 мг/м² (по 1 200 мг/м²/сут). Перерыв между курсами химиотерапии составлял 2 нед. После оценки эффективности терапии проводилось радикальное оперативное вмешательство с лимфодиссекцией D2. Интервал от окончания лекарственной терапии до проведения оперативного этапа комбинированного лечения составлял 6–8 нед. **Результаты.** Из 30 пациентов, включенных в исследование, лекарственную терапию в запланированном объеме получили 29 (96,7 %) больных, 1 (3,3 %) пациент получил 4 цикла НАХТ, лечение было прервано из-за полинейропатии III степени. Общий профиль токсичности неoadъювантной химиотерапии составил 73 %. Чаще всего наблюдались гематологические нежелательные явления – в 53,3 % и диспепсический синдром – в 26,7 % случаев. При предоперационной оценке полная регрессия зарегистрирована у 3 (10,3 %) больных, частичная регрессия – у 15 (51,7 %), стабилизация – у 9 (31,0 %), прогрессирование – у 2 (6,9 %) пациентов. Всем пациентам оперативное вмешательство проведено в радикальном объеме. В большинстве случаев (n=25, 83,3 %) выполнялись лапароскопические операции. Послеоперационные осложнения IIIa степени по шкале Clavien–Dindo возникли в 3 (10,0 %) случаях, у 1 (3,3%) пациента релапаротомия выполнялась в связи с несостоятельностью анастомоза, у 2 (6,7%) – по поводу кишечной непроходимости. При морфологическом исследовании операционного материала частота TRG 1 составила 6,9 %, TRG 2 – 17,2 %, TRG 3 – 17,2 %, TRG 4 – 48,2 %, TRG 5 – 10,3 % случаев. Феномен «downstaging» зафиксирован у 10 (34,5 %) больных. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности и удовлетворительной переносимости «тотальной» неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 при комбинированном лечении рака ободочной кишки.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, «тотальная» неoadъювантная химиотерапия, комбинированное лечение, непосредственная эффективность, токсичность, лекарственный патоморфоз.

IMMEDIATE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RESECTABLE COLON CANCER

D.I. Azovsky¹, S.G. Afanasyev¹, L.V. Spirina^{1,2}, A.V. Avgustinovich¹,
O.V. Cheremisina¹, S.V. Vtorushin^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

The aim of this study was the development, clinical evaluation, assessment of tolerability, and immediate efficacy of combined treatment for patients with resectable colon cancer using total neoadjuvant chemotherapy (NACT) based on the FolFox-6 regimen. **Material and Methods.** The study included 30 patients with morphologically verified operable colon cancer at stages cT3–4N0–2. The treatment protocol consisted of 8 courses of preoperative chemotherapy according to the FolFox-6 regimen: oxaliplatin 85 mg/m² administered as a 2-hour intravenous infusion on day 1; calcium folinate 400 mg/m² administered intravenously over 2 hours, followed by a bolus of 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenously, and a continuous 46-hour infusion of 5-fluorouracil 2400 mg/m² (1200 mg/m²/day). The interval between chemotherapy courses was 2 weeks. After evaluating the effectiveness of the therapy, radical surgery with D2 lymphadenectomy was performed. The period from the end of chemotherapy to the surgical stage of combined treatment was 6–8 weeks. **Results.** Of the 30 patients enrolled, 29 (96.7 %) completed the planned chemotherapy regimen, while 1 patient (3.3 %) received only 4 cycles due to grade III polyneuropathy, resulting in treatment discontinuation. The overall toxicity profile of neoadjuvant chemotherapy was 73%. The most common adverse events were hematological toxicities (53.3 %) and dyspeptic syndrome (26.7 %). Preoperative assessment revealed complete regression in 3 patients (10.3 %), partial regression in 15 (51.7 %), disease stabilization in 9 (31.0 %), and progression in 2 (6.9 %). All patients underwent radical surgery (R0). In most cases (n=25, 83.3 %), laparoscopic procedures were performed. Postoperative complications of grade IIIa according to the Clavien–Dindo classification occurred in 3 cases (10.0 %): re-laparotomy was required for one patient (3.3 %) due to anastomotic leakage and for two patients (6.7 %) due to intestinal obstruction. Histopathological analysis of surgical specimens revealed the following tumor regression grades (TRG): TRG 1 – 6.9 %, TRG 2 – 17.2 %, TRG 3 – 17.2 %, TRG 4 – 48.2 %, and TRG 5 – 10.3 %. Tumor downstaging was observed in 10 patients (34.5 %). **Conclusion.** The obtained results indicate the high immediate efficacy and satisfactory tolerability of total neoadjuvant chemotherapy using the FolFox-6 regimen in the combined treatment of resectable colon cancer.

Key words: colon cancer, total neoadjuvant chemotherapy, combined treatment, immediate efficacy, toxicity, tumor regression.

Введение

Колоректальный рак (КРР), в частности рак ободочной кишки (РОК), занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире. В настоящее время КРР является третьим по распространенности видом рака в мире, ежегодно диагностируется 1,9 млн первичных случаев [1]. В нашей стране в 2023 г. заболеваемость РОК составила 172 на 100 тыс. населения, всего было впервые выявлено 43 556 первичных больных раком ободочной кишки [2, 3].

За последнее время удалось добиться определенных успехов в лечении больных РОК. В 2023 г. показатели одногодичной летальности при раке ободочной кишки, впервые за 10 лет, снизились до 20,6 %. Данное обстоятельство может быть связано как с улучшением качества диагности-

ки, так и с внедрением в клиническую практику комбинированных методов лечения. В качестве «золотого стандарта» лечения в настоящее время рассматривается радикальное хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией оксалиплатином-фторпиримидином для пациентов с РОК средней или высокой степени риска прогрессирования заболевания [4]. Тем не менее частота рецидивов рака ободочной кишки остается высокой. Исследования показывают, что до 20–30 % пациентов с раком ободочной кишки сталкиваются с рецидивом заболевания в сроки до 5 лет после завершения лечения [5], что является побудительным мотивом для совершенствования методов комбинированного лечения.

Известно, что неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) имеет такие преимущества, как оценка чувствительности опухоли к химиотерапии *in vivo*;

отбор больных на операцию; раннее воздействие на субклинические микрометастазы; уменьшение размеров опухоли и повышение резектабельности [6]. За исключением рака ободочной кишки, НАХТ доказала свою эффективность и включена в стандарты лечения при других злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [7, 8], показаны ее значимые преимущества по сравнению с адъювантной химиотерапией (АХТ). Курсы НАХТ возможно начинать несколькими неделями ранее, чем курсы АХТ, что может быть более эффективным в вопросах эрадикации микрометастазов [9], особенно потому, что хирургическое вмешательство вызывает повышение активности факторов роста, потенциально стимулируя пролиферацию опухоли до начала АХТ. Кроме того, проведение НАХТ позволяет контролировать ответ опухоли на проведение цитостатической терапии.

Другим современным направлением в исследованиях, посвященных комбинированному лечению злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, является изучение метода «тотальной» НАХТ, при котором, в противоположность периоперационной ХТ, осуществляется перенос всего объема химиотерапии на предоперационный этап. В клинической практике подобные режимы комбинированного лечения широко применяются у больных раком прямой кишки [10, 11] и поджелудочной железы [12]. Проводятся клинические исследования по оценке данного метода у больных раком желудка [13] и при других локализациях. Применение данного метода было обусловлено тем, что по разным причинам в условиях периоперационной химиотерапии менее 50 % пациентов получают курс АХТ в запланированном объеме, это может быть связано с задержкой и несоблюдением режимов лечения, понижением уровня соматического статуса после хирургического этапа лечения, наличием послеоперационных осложнений, психологической «усталостью» пациентов и др. [14]. Курсы «тотальной» НАХТ позволяют повысить «завершенность» лечения, что положительно сказывается на частоте R0-резекций, показателях безрецидивной и общей выживаемости.

Таким образом, в условиях продолжающегося роста заболеваемости РОК разработка новых подходов к терапии становится крайне актуальной. Использование неоадъювантной химиотерапии имеет все шансы на значительное влияние на исходы лечения, что являлось основанием для планирования данного исследования.

Целью исследования явилась разработка, клиническая апробация, оценка переносимости и непосредственной эффективности комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки с применением «тотальной» неоадъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6.

Материал и методы

Проспективное пилотное исследование, направленное на изучение эффективности предоперационной химиотерапии при раке ободочной кишки, проводится с 2022 г. на базе отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки; резектабельный рак толстой кишки с поражением регионарных лимфатических узлов (N+) или стадией T3–4 по данным КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза; отсутствие анамнеза предыдущего лечения; общее удовлетворительное состояние больного; возраст больных не старше 70 лет (статус Карновского более 60 %, ECOG 0–1); согласие больного на лечение; отсутствие синхронных и метасинхронных злокачественных новообразований.

Критериями исключения были: наличие отдаленных метастазов или канцероматоза брюшины по данным обследования, включавшего обязательную диагностическую лапароскопию; общее тяжелое состояние пациента; больные с декомпенсированным опухолевым стенозом толстой кишки, кровотечением из опухоли, кахексией, перфорацией; отказ пациента от лечения; гиперчувствительность к используемым цитостатикам.

При наличии явлений суб- или декомпенсированного стеноза больным до начала лекарственного этапа лечения во время диагностической лапароскопии формировалась разгрузочная колостома. Схема лечения включала в себя 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FolFox-6 (оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат в дозе 400 мг/м², внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно и внутривенной 46-часовой инфузией 5-фторурацила в дозе 2 400 мг/м² (по 1 200 мг/м²/сут). Перерыв между курсами химиотерапии составлял 2 нед. После оценки эффективности терапии проводилось радикальное оперативное вмешательство с лимфодиссекцией D2. Интервал от окончания лекарственной терапии до проведения оперативного этапа комбинированного лечения составлял 6–8 нед. Выбор хирургического доступа и объема оперативного вмешательства зависел от локализации и размеров опухоли.

В исследование вошли 30 пациентов с резектабельным раком ободочной кишки, в возрасте от 36 до 70 лет, средний возраст составил $57,2 \pm 4,8$ года, из них мужчин – 11 (36,7 %), женщин – 19 (63,3 %). В большинстве случаев первичная опухоль локализовалась в сигмовидном (n=14, 46,7 %) и в восходящем (n=9, 30,0 %) отделах толстой кишки (табл. 1). Распределение по распространенности опухолевого процесса, согласно данным предоперационного обследования: cT3 – 24 (80,0 %), cT4a – 2 (6,7 %), cT4b – 4 (13,3 %); cN0 – 14 (46,7 %), cN+ – 16 (53,3 %) пациентов (табл. 1).

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов в исследуемой группе
Distribution of patients in the study group

Показатель/Indicator		Количество больных/Number of patients (n=30)
Пол/Gender		
Муж/Male		11 (36,7 %)
Жен/Female		19 (63,3 %)
Средний возраст, лет /Average age, years		57,2 ± 4,8
Локализация опухоли/Tumor location		
Восходящая кишка/Ascending colon		9 (30,0 %)
Поперечно-ободочная кишка/Transverse colon		3 (10,0 %)
Нисходящая кишка/Descending colon		4 (13,3%)
Сигмовидная кишка/Sigmoid colon		14 (46,7 %)
Распространенность опухоли/Tumor prevalence		
cT стадия/Stage cT	cT3	24 (80,0 %)
	cT4a	2 (6,7 %)
	cT4b	4 (13,3 %)
cN стадия/Stage cN	cN0	14 (46,7 %)
	cN1	14 (46,7 %)
	cN2	2 (6,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Гистологическая верификация диагноза проводилась на основании морфологического анализа биопсийного материала, полученного до начала терапии. Установление диагноза осуществлялось в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2019), с учетом морфологических характеристик опухолевых клеток, степени их дифференцировки, особенностей тканевого строения, признаков инвазии и митотической активности.

Эффективность неоадьювантной химиотерапии оценивалась с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1) – полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация процесса, прогрессирование (по данным КТ органов брюшной полости/МРТ органов малого таза). Оценка степени патоморфоза проводилась после хирургического вмешательства на основании патоморфологического исследования операционного материала. Анализ степени регрессии опухоли (TRG) проводился с помощью шкалы A.M. Mandard с использованием следующих критериев: TRG 1 – отсутствие остаточных опухолевых клеток; TRG 2 – отдельные клетки или небольшая группа клеток; TRG 3 – большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза; TRG 4 – наличие большого количества опухолевых клеток с минимальными признаками фиброза; 5 – отсутствие признаков ответа на терапию, опухолевая ткань представлена жизнеспособными клетками без признаков фиброза.

Токсичность и нежелательные явления неоадьювантной химиотерапии оценивались в соответствии со шкалой NCI–CTCAE версии 4.02. Кроме того, проведен анализ частоты и характера послеопе-

рационных осложнений согласно классификации Clavien–Dindo, при этом учитывались осложнения, возникшие как на госпитальном этапе лечения, так и в сроки до 30 сут после выписки из стационара.

Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft Excel, «Statistica 10.0».

Результаты

Разгрузочная колостома до начала предоперационного этапа комбинированного лечения была сформирована 9 (30,0 %) пациентам. В целом, неоадьювантная химиотерапия отличалась удовлетворительной переносимостью. Так, из 30 пациентов, включенных в исследование, лекарственную терапию в запланированном объеме получили 29 (96,7 %) больных. В 1 (3,3 %) случае пациент получил только 4 цикла НАХТ, лечение было прервано из-за полинейропатии III степени, но хирургический этап комбинированного лечения выполнен в полном объеме. Общий профиль токсичности неоадьювантной химиотерапии составил 73 %. У 16 (53,3 %) пациентов развились гематологические нежелательные явления (НЖЯ), из них у 13 (43,3 %) больных – в виде лейкопении I степени, у 3 (10,0 %) – II степени. Гепатотоксичность отмечалась у 3 (10,0 %) больных: I степени – в 2 (6,7 %), II степени – в 1 (3,3 %) случае. Диспепсический синдром (тошнота, рвота, диарея) наблюдался у 8 (26,7 %) пациентов. Таким образом, при проведении неоадьювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 у больных резектабельным раком ободочной кишки отмечены приемлемый профиль токсичности, удовлетворительная переносимость и безопасность данной комбинации. В большинстве случаев нежелательные явления носили кратковременный

характер, купировались назначением стандартной терапии сопровождения, что не требовало редукции дозы цитостатиков, незапланированных перерывов курсов неоадьювантной химиотерапии, увеличения сроков до выполнения радикальной операции.

Оценка непосредственной эффективности неоадьювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 проводилась накануне оперативного вмешательства, в анализ включены результаты обследования 29 больных, которые получили 8 курсов НАХТ. При этом установлено, что объективный ответ опухоли на проведенное лечение в виде полной регрессии зарегистрирован у 3 (10,3 %) больных, частичной регрессии первичной опухоли – у 15 (51,7 %), стабилизации – у 9 (31,0 %) пациентов. В 2 (6,9 %) случаях зафиксировано прогрессирование за счет увеличения размеров первичной опухоли более чем на 25 и 30 %, но без появления отдаленных метастазов.

Всем пациентам (n=30) оперативное вмешательство проведено в радикальном объеме (R0) и в сроки, запланированные дизайном исследования. Объем хирургического вмешательства зависел от локализации первичной локализации опухоли, в итоге, правосторонняя гемиколэктомия выполнена в 10 (33,3 %), резекция поперечно-ободочной кишки – в 1 (3,3 %), левосторонняя гемиколэктомия – 5 (16,7 %), резекция сигмовидной кишки – в 14 (46,7 %) наблюдениях. В большинстве случаев (n=25, 83,3 %) операции выполнялись с использованием лапароскопических технологий. Лапаротомный доступ или конверсия на лапаротомию потребовались в 5 (16,7 %) случаях – у пациентов с

оперативным лечением органов брюшной полости в анамнезе или с высоким индексом массы тела. Комбинированные оперативные вмешательства с резекцией сегмента тонкой кишки осуществлены у 2 (6,7 %) больных. Протективные колостомы, сформированные на этапе инициации лечения, были включены в объем плановой радикальной резекции толстой кишки у 6 больных, в 3 случаях они были ушиты в плановом порядке, в сроки от 2 до 5,5 мес после основного оперативного вмешательства.

При оценке частоты и характера послеоперационных осложнений установлено, что осложнения по шкале Clavien–Dindo IIIa степени возникли в 3 (10,0 %) случаях. У 1 (3,3%) пациента в послеоперационном периоде на фоне полисегментарной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19, на 10-е сут после гемиколэктомии слева развилась несостоятельность межтолстокишечного анастомоза. Больному в условиях респираторного госпиталя выполнена релапаротомия с разобщением анастомоза. Позднее при плановой повторной операции нам удалось восстановить непрерывность толстой кишки, сформировав новый межтолстокишечный анастомоз, при этом послеоперационный период протекал без осложнений. У 2 (6,7%) пациентов хирургическая ревизия брюшной полости, на 3-и и 6-е сут послеоперационного периода, была выполнена по поводу кишечной непроходимости, осложнения купированы путем адгезиолизиса и интубации кишечника. Летальных исходов не было. Средняя продолжительность госпитализации составила 9,2 дня.

Таблица 2/Table 2

Уровень лекарственного патоморфоза и распределение больных по стадиям опухоли с учетом морфологического исследования операционного материала

Level of drug pathomorphosis and distribution of patients according to tumor stages, taking into account the morphological study of surgical material

Показатель/Indicator		Количество больных/Number of patients (n=29)
Лечебный патоморфоз (TRG)		
TRG 1		2 (6,6 %)
TRG 2		5 (17,2 %)
TRG 3		5 (17,2 %)
TRG 4		14 (48,2 %)
TRG 5		3 (10,3 %)
Распространенность опухоли/Tumor prevalence		
ypT стадия/Stage ypT	ypT0	3 (10,3 %)
	ypT1	1 (3,4 %)
	ypT2	6 (20,6 %)
	ypT3	14 (48,2 %)
	ypT4a	2 (6,9 %)
	ypT4b	3 (10,3 %)
ypN стадия/Stage ypN	ypN0	23 (79,3 %)
	ypN1	5 (17,2 %)
	ypN2	1 (3,4 %)
Феномен «downstaging»/ «Downstaging» phenomenon		10 (34,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Оценка выраженности и сопоставление лекарственного патоморфоза опухоли с результатами оценки непосредственной эффективности НАХТ также были проведены у 29 больных, которые получили 8 курсов предоперационной химиотерапии по схеме FolFox-6. По результатам плановой гистологической проводки операционного материала частота удовлетворительных (TRG 1–2) составила 24,1 % (7/29), из них TRG 1 – 6,9 % (2/29), TRG 2 – 17,2 % (5/29). Распределение по остальным степеням опухолевого ответа оказалось следующим: TRG 3 – 17,2 % (5/29), TRG 4 – 48,2 % (14/29), TRG 5 – 10,3 % (3/29). Таким образом, полная регрессия первичной опухоли, установленная на этапе предоперационной оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии, подтверждена во всех 3 случаях. Всего феномен «downstaging» зафиксирован у 10 (34,5 %) больных (табл. 2). Следует отметить, что у 2 больных не подтвердился непосредственный эффект после НАХТ, расцененный как прогрессирование в обоих случаях по данным морфологического исследования зарегистрирован лекарственный патоморфоз, соответствующий TRG 3.

Обсуждение

В настоящее время стандартом лечения нематастатического рака ободочной кишки является радикальное хирургическое вмешательство с последующими курсами адъювантной химиотерапии, которая рекомендуется при III стадии заболевания и пациентам со II стадией с неблагоприятными факторами прогноза [15, 16]. Напротив, при местнораспространенном раке прямой кишки доступно больше стратегий лечения, которые значимо улучшают местный контроль и показатели 5-летней выживаемости [10, 11].

Исследование FOxTROТ является одним из первых, в котором оценивалась эффективность предоперационной химиотерапии при местнораспространенном раке ободочной кишки [17]. Данная работа показала, что НАХТ является безопасной процедурой, обеспечивающей существенную регрессию опухоли и уменьшение стадии, снижая вероятность выполнения R1-резекции. В исследовании A. Jakobsen et al. (2015) [18] больные раком ободочной кишки получали НАХТ с последующей операцией, а послеоперационная терапия назначалась в соответствии с результатами патоморфологического исследования. Пациентам с «диким» типом *KRAS* проводилась химиотерапия в комбинации с панитумумабом. Авторы считают, что применение НАХТ при раке ободочной кишки безопасно, а полученные результаты указывают на то, что большую часть пациентов можно избавить от проведения адъювантной химиотерапии. В 2016 г. опубликовано ретроспективное исследование J. Arredondo et al. [19], включавшее 65 пациентов с местнораспространенным раком ободочной кишки. Результаты показали, что НАХТ может

вызывать значительную регрессию опухоли. Однако это было ретроспективное исследование, и необходимы дальнейшие исследования для более достоверной оценки эффективности метода.

Следует отметить, что в настоящее время в мировой литературе недостаточно данных по применению тотальной НАХТ при раке ободочной кишки. Однако можно привести убедительные аргументы в пользу необходимости интенсификации лечения у пациентов с раком ободочной кишки с высоким риском. Кроме того, недавние исследования показывают, что при раке ободочной кишки достаточно высока частота выполнения R1-резекций, что обуславливает значимый риск местного и отдаленного прогрессирования [20, 21]. В целом, частота системного рецидива заболевания у пациентов с раком ободочной кишки, получавших адъювантную химиотерапию, достигает 25 % [22, 23]. Учитывая преимущества применения тотальной НАХТ, наблюдаемые не только при раке прямой кишки, но и при других злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [10–13], мы считаем актуальным изучение эффективности предоперационной химиотерапии при раке ободочной кишки.

Наша работа представляет собой перспективное пилотное исследование, в котором проведена оценка непосредственной эффективности и переносимости неoadъювантной химиотерапии по схеме FolFox-6 в тотальном режиме при раке ободочной кишки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тотальная НАХТ по схеме FolFox-6 является безопасным, эффективным режимом лекарственной противоопухолевой терапии, который имеет высокий уровень завершённости лечения – 96,7 %. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями при НАХТ были гематологическая токсичность и диспепсический синдром. Только у 1 пациента развилась полинейропатия III степени после 4-го курса химиотерапии, что потребовало прекращения приема цитостатиков и выполнения хирургического этапа лечения. Данное НЖЯ не оказало негативного влияния на течение послеоперационного периода. В подавляющем большинстве случаев НЖЯ имели удовлетворительную переносимость и купировались на фоне сопроводительной терапии.

В проведенном исследовании осуществлена комплексная оценка как клинического, так и патоморфологического ответа на неoadъювантную химиотерапию. Частота значимых клинических ответов составила 62 %, что полностью сопоставимо с уровнем полных и почти полных патоморфологических регрессий первичной опухоли. Эти результаты подчеркивают важность тщательной клинической оценки, особенно на этапе планирования комбинированного лечения. Точность определения клинической стадии с помощью современных методов визуализации перед началом комбинированного лечения имеет решающее

значение для предупреждения «перелечивания» пациентов и обеспечения оптимального выбора терапевтической тактики.

Особое значение имеет достижение полного патоморфологического ответа (pCR), который, как известно, тесно связан с улучшением показателей безрецидивной выживаемости [24, 25]. В данном контексте полученные данные подтверждают перспективность выбранного подхода и необходимость дальнейших исследований для оценки долгосрочной эффективности терапии. Мы полагаем, что представленные результаты являются обнадеживающими, и дополнительные данные по отдаленным исходам будут опубликованы в будущих научных работах.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую непосредственную эффективность и удовлетворительную переносимость тотальной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме FolFox-6 при резектабельном раке ободочной кишки. Данная терапевтическая стратегия позволила достигнуть объективного ответа в 62 % случаев, включая полную регрессию у 10,3 % и частичную регрессию – у 51,7 % пациентов. Важно отметить, что феномен «downstaging» был зафиксирован у 34,5 % больных, что подтверждает способность НАХТ уменьшать стадию опухолевого процесса и, таким образом, увеличивать шансы на выполнение радикальной R0-резекции. Патомор-

фологический анализ операционного материала продемонстрировал, что удовлетворительный терапевтический ответ (TRG 1–2) был достигнут у 24,1 % пациентов. Этот результат свидетельствует о высокой чувствительности опухолевой ткани к проводимой химиотерапии. Кроме того, отсутствие летальных исходов и низкая частота тяжелых послеоперационных осложнений (10,0 %) подтверждают приемлемый профиль безопасности предложенной схемы терапии. Данные, полученные в проведенном исследовании, указывают на необходимость дальнейшего изучения подходов к тотальной НАХТ при раке ободочной кишки, включая возможную индивидуализацию схем лечения в зависимости от биологических характеристик опухоли и клинического статуса пациента. Особое внимание следует уделить выработке критериев отбора больных, наиболее чувствительных к данному виду терапии, что позволит повысить эффективность НАХТ и минимизировать риск побочных эффектов. Таким образом, результаты работы подчеркивают перспективность применения тотальной НАХТ по схеме FolFox-6 в рамках комбинированного лечения рака ободочной кишки. Внедрение данной тактики в клиническую практику может стать важным этапом на пути к повышению эффективности терапии и улучшению прогноза для данной категории пациентов. Однако требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований для подтверждения полученных данных и уточнения оптимальных протоколов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. [cited 2024 November 6]. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)].
3. Одинова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 89–95. [Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95. EDN: ZFDGKP
4. Хазов А.В., Хрыков Г.Н., Эрдинов С.П., Савчук С.А. Неoadъювантное лечение местнораспространенного рака ободочной кишки (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2019; 65(1): 63–68. [Khazov A.V., Khrykov G.N., Erdinov S.P., Savchuk S.A. Neoadjuvant treatment of the locally advanced colon cancer (review). Problems in Oncology. 2019; 65(1): 63–68. (in Russian)]. EDN: ZDEXZJ
5. Suenaga M., Fujimoto Y., Matsusaka S., Shinozaki E., Akiyoshi T., Nagayama S., Fukunaga Y., Oya M., Ueno M., Mizumura N., Yamaguchi T. Perioperative FOLFOX4 plus bevacizumab for initially unresectable advanced colorectal cancer (NAVIGATE-CRC-01) Onco Targets Ther. 2015; 8: 1111–8. doi: 10.2147/OTT.S83952.
6. Lerebours F., Rivera S., Mouret-Reynier M.A., Alran S., Venat-Bouvet L., Kerbrat P., Salmon R., Becette V., Bourcier C., Cherel P., Bousion V., Balleyguier C., Thibault F., Lavau-Denes S., Nabholz J.M., Sigal B., Trassard M., Mathieu M.C., Martin A.L., Lemonnier J., Mouret-Fourme E. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients: Results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial (UCBG 0609) Cancer. 2016; 122(19): 3032–40. doi: 10.1002/cncr.30143.
7. Samalin E., Ychou M. Neoadjuvant therapy for gastroesophageal adenocarcinoma. World J Clin Oncol. 2016; 7(3): 284–92. doi: 10.5306/wjco.v7.i3.284.
8. Yoshikawa T., Morita S., Tanabe K., Nishikawa K., Ito Y., Matsui T., Fujitani K., Kimura Y., Fujita J., Aoyama T., Hayashi T., Cho H., Tsuburaya A., Miyashita Y., Sakamoto J. Survival results of a randomised two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of S-1 plus cisplatin (SC) and paclitaxel plus cisplatin (PC) followed by D2 gastrectomy for resectable advanced gastric cancer. Eur J Cancer. 2016; 62: 103–11. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.012.
9. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F., Yoshino T., Paul J., Taieb J., Souglakos J., Shi Q., Kerr R., Labianca R. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2018 Mar 29; 378(13): 1177–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
10. Ludmir E.B., Palta M., Willett C.G., Czito B.G. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. Cancer. 2017 May 1; 123(9): 1497–1506. doi: 10.1002/cncr.30600.
11. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M., Sgroi G., Bruschi E., Rausa E., Ghidini M., Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. Ann Surg. 2020 Mar; 271(3): 440–448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
12. Barrak D., Villano A.M., Moslim M.A., Hopkins S.E., Lefton M.D., Ruth K., Reddy S.S. Total Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is Associated With Limited Lymph Node Yield but Improved Ratio. J Surg Res. 2022; 280: 543–550. doi: 10.1016/j.jss.2022.08.002.
13. Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромичев Д.Н., Спирина Л.В., Черемисина О.В. Неопосредственная эффективность и токсичность тотальной неoadъювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 11–19. [Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu., Kostromitsky D.N., Spirina L.V., Cheremisina O.V. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 11–19. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19. EDN: AMBMXZ.
14. Liu S., Jiang T., Xiao L., Yang S., Liu Q., Gao Y., Chen G., Xiao W. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review

and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep; 26(9): e1555-e1566. doi: 10.1002/onco.13824.

15. Vogel J.D., Felder S.I., Bhama A.R., Hawkins A.T., Langenfeld S.J., Shaffer V.O., Thorsen A.J., Weiser M.R., Chang G.J., Lightner A.L., Feingold D.L., Paquette I.M. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022; 65(2): 148–177. doi: 10.1097/DCR.0000000000002323.

16. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., Laurent-Puig P., Quirke P., Yoshino T., Taieb J., Martinielli E., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct; 31(10): 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.

17. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(11): 1152–60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.

18. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A., Jensen L.H., Jørgensen J.C.R., Larsen O., Lindebjerg J., Ploen J., Rafaelsen S.R., Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol*. 2015; 54(10): 1747–53. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007.

19. Arredondo J., Baixauli J., Pastor C., Chopitea A., Sola J.J., González I., A-Cienfuegos J., Martínez P., Rodríguez J., Hernández-Lizoaín J.L. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(3): 379–385. doi: 10.1007/s12094-016-1539-4.

20. Hu Z., Ding J., Ma Z., Sun R., Seoane J.A., Shaffer J.S., Suarez C.J., Berghoff A.S., Cremolini C., Falcone A., Loupakis F.,

Birner P., Preusser M., Lenz H.J., Curtis C. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2019; 51(7): 1113–1122. doi: 10.1038/s41588-019-0423-x.

21. Smith H.G., Chiranth D., Mortensen C.E., Schlesinger N.H. The significance of subdivisions of microscopically positive (R1) margins in colorectal cancer: a retrospective study of a national cancer registry. *Colorectal Dis*. 2022 Feb; 24(2): 197–209. doi: 10.1111/codi.15971.

22. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Zaninelli M., Clingan P., Bridgewater J., Tabah-Fisch I., de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2343–51. doi: 10.1056/NEJMoa032709.

23. Smith H.G., Skovgaards D.M., Bui N.H., Chiranth D., Qvortrup C., Schlesinger N.H. Differences in adjuvant chemotherapy and oncological outcomes according to margin status in patients with stage III colon cancer. *Acta Oncol*. 2023; 62(6): 594–600. doi: 10.1080/0284186X.2023.2218555.

24. André T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Bonetti A., Clingan P., Bridgewater J., Rivera F., de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1; 27(19): 3109–16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.

25. Bayraktar U.D., Chen E., Bayraktar S., Sands L.R., Marchetti F., Montero A.J., Rocha-Lima C.M.S. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer*. 2011; 117(11): 2364–70. doi: 10.1002/ncr.25720.

Поступила/Received 06.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 30.11.2024

Принята к публикации/Accepted 11.01.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Азовский Даниил Игоревич, аспирант отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1540-2016. Researcher ID (WOS): HNS-4243-2023. ORCID: 0000-0001-7375-9585.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

ВКЛАД АВТОРОВ

Азовский Даниил Игоревич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, написание текста.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: редактирование.

Спирина Людмила Викторовна: редактирование.

Августинович Александра Владимировна: сбор и обработка материала.

Черемисина Ольга Владимировна: сбор и обработка материала.

Вторушин Сергей Владимирович: редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Автор Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 18 от 26.11.22.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Daniil I. Azovsky, MD, Postgraduate of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-код: 1540-2016. Researcher ID (WOS): HNS-4243-2023. ORCID: 0000-0001-7375-9585.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Сибирский государственный медицинский университет (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daniil I. Azovsky: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: editing of the manuscript.

Ludmila V. Spirina: editing of the manuscript.

Alexandra V. Avgustinovich: data collection and analysis.

Olga V. Cheremisina: data collection and analysis.

Sergey V. Vtorushin: editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Dr. Cheremisina O.V. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 18 dated November 26, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Медведников А.А., Радостев С.И., Шелехов А.В., Зубков Р.А. Тактика ведения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после химиолучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 110–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-110-114

For citation: Medvednikov A.A., Radostev S.I., Shelekhov A.V., Zubkov R.A. Management strategy for rectal cancer patients with complete clinical response after chemoradiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 110–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-110-114

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ПОЛНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Медведников^{1,2,3}, С.И. Радостев^{1,3}, А.В. Шелехов¹, Р.А. Зубков^{1,2,3}

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»
Россия, 664044, ул. Фрунзе, 32

Аннотация

Цель исследования – проанализировать непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после химиолучевой терапии. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов химиолучевой терапии 20 больных раком прямой кишки с поражением средне- и нижеампулярного отделов, проходивших лечение в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутска с 2018 по 2022 г. Медиана возраста – $68,4 \pm 2,3$ года, мужчин – 60 %, женщин – 40 %. У 85 % больных опухоль располагалась в нижеампулярном отделе, у 15 % – в среднеампулярном отделе прямой кишки. Протяженность опухоли в среднем составила $3,7 \pm 0,4$ см. **Результаты.** При динамическом мониторинге после завершения лечения, медиана наблюдения – 30 мес (24–60 мес), у 4 пациентов развился местный рецидив, у 1 пациента – метастазы в легкие, подтвержденные при торакоскопии с биопсией. Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 100 и 75 % соответственно. **Заключение.** Стратегия динамического наблюдения пациентов с полным клиническим ответом после химиолучевого лечения рака прямой кишки является безопасной, а также не уступает оперативному лечению по результатам общей и безрецидивной выживаемости. Данная тактика позволяет избежать послеоперационных осложнений и снижения качества жизни больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, полный клинический ответ.

MANAGEMENT STRATEGY FOR RECTAL CANCER PATIENTS WITH COMPLETE CLINICAL RESPONSE AFTER CHEMORADIO THERAPY

A.A. Medvednikov^{1,2,3}, S.I. Radostev^{1,3}, A.V. Shelekhov¹, R.A. Zubkov^{1,2,3}

¹Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia
1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education – branch of the Russian Medical
Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia
2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³Regional Cancer Center
32, Frunze St., Irkutsk, 664044, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the immediate and long-term treatment outcomes in rectal cancer patients with complete clinical response to chemoradiotherapy. **Material and Methods.** The results of chemoradiotherapy were analyzed in 20 patients with cancer of the middle and lower ampullary rectum, who were treated at the Irkutsk Regional Cancer Center from 2018 to 2022. The median age of the patients was 68.4 ± 2.3 years. There were 60 % men and 40 % women. The tumor was located in the lower and middle parts of the rectum in 85 % and 15 % of the patients, respectively. The size of the tumor was 3.7 ± 0.4 cm. **Results.** During a median 30-month follow-up (24–60 months), 4 patients experienced local recurrence and 1 patient had lung metastases confirmed by thoracoscopic biopsy. The 2-year overall and disease-free survival rates were 100 % and 75 %, respectively. **Conclusion.** The strategy of an active surveillance for rectal cancer patients who have achieved complete clinical response after chemoradiotherapy is safe and leads to non-inferior overall and relapse-free survival compared to standard surgery. This treatment option helps to avoid postoperative complications, thereby improving patients' quality of life.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, complete clinical response.

Введение

В 2023 г. в Иркутской области выявлено 575 больных раком прямой кишки, что составило 4,7 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований в регионе. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, стандартом лечения рака прямой кишки является комбинированный метод – сочетание химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством [1]. После подведения СОД в объеме до 56 Гр на опухоль прямой кишки в сочетании с пероральным применением капецитабина возможна значительная редукция опухолевых клеток. По мнению ряда авторов, после ХЛТ рака прямой кишки полный патологический ответ может достигать 14,3 % [2, 3]. При наличии полного клинического ответа после химиолучевой терапии в удаленном препарате нет остаточной опухолевой ткани, поэтому хирургическое вмешательство не является необходимым, так как оно подвергает пациента риску, связанному с различными проблемами в послеоперационном периоде, значительному ухудшению качества жизни за счет формирования кишечной стомы [4, 5].

Тактика наблюдения за больными с полным клиническим ответом не применяется во многих онкологических клиниках. Однако динамическое наблюдение за пациентами с полным клиническим ответом остается достаточно распространенным в крупных онкологических центрах не только в России, но и во всем мире [6, 7]. При отказе от хирургического вмешательства у данной группы больных можно рассчитывать на сопоставимые отдаленные результаты при довольно высоком качестве жизни после проведенного лечения [8, 9].

Цель исследования – проанализировать непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после химиолучевой терапии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили результаты лечения пациентов с раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки, про-

ходивших обследование и лечение в ГБУЗ ООД города Иркутска с 2018 по 2022 г. Критерии включения в исследование: аденокарцинома прямой кишки различной степени дифференцировки; расположение опухоли не выше 10 см от анального края (локализация опухоли в нижне- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки); отсутствие отдаленных метастазов и синхронных злокачественных опухолей на момент начала лечения; полный лечебный патоморфоз после ХЛТ по данным инструментальных обследований; отказ пациента от предложенного оперативного лечения.

Всем пациентам до начала химиолучевого лечения проводился стандартный комплекс обследования для установки распространенности опухолевого процесса, который включал: колоноскопию, МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, МРТ органов малого таза, определение уровня онкомаркеров (РЭА, СА 19–9), для женщин – ещё и консультацию гинеколога. После установления диагноза решением онкологического консилиума, в котором участвовали хирург, радиотерапевт, химиотерапевт, больным предлагалось комбинированное лечение по нижеуказанной программе.

В итоге, всем больным этой группы был проведен запланированный пролонгированный курс дистанционной конформной химиолучевой терапии СОД 50–56 Гр на фоне приема капецитабина в дозе 825 мг/м^2 2 раза в сутки в дни лучевой терапии. Оценка достигнутого эффекта лечения проводилась при ректальном пальцевом исследовании, ректоскопии с биопсией и МРТ органов малого таза.

Нами оценивались показатели общей и безрецидивной двухлетней выживаемости по методу Каплана–Майера с составлением кривых выживаемости.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов лечения пациентов, проходивших его в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска в период с 2018

Таблица/Table

Распределение пациентов в исследуемой группе
Distribution of patients in the study group

Показатель/Indicator	Количество больных/Number of patients (n=20)
Пол/Sex	
Муж/Male	12 (60 %)
Жен/Female	8 (40 %)
Возраст/Age	68,4 ± 2,3 лет (years)
Локализация опухоли/Tumor location	
Среднеампулярный отдел/Middle ampullary rectum	3 (15 %)
Нижнеампулярный отдел/Inferior ampullary rectum	17 (85 %)
Протяженность опухолевого процесса/Tumor size	3,7 ± 0,4 см/sm
Дифференцировка опухоли/Tumor grade	
Высокая/High-grade	5 (25 %)
Умеренная/Moderate-grade	11 (55 %)
Низкая/Low-grade	4 (20 %)

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

по 2022 г. с морфологически подтвержденными злокачественными опухолями средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки в исследуемую группу было включено 20 человек. В таблице представлено распределение пациентов в исследуемой группе.

Всем пациентам с диагностированным полным ответом после пальцевого ректального осмотра обследование дополнялось выполнением ректороманоскопии с биопсией и МРТ малого таза, а также забор онкомаркеров (РЭА, СА 19–9). При отсутствии эндоскопических, морфологических и рентгенологических признаков остаточной опухоли по данным дообследования и после оформления официального отказа от оперативного лечения пациентам предлагалось проходить осмотр и инструментальную диагностику каждые 3 мес.

При оценке результатов выявлено, что у 4 пациентов из данной группы развился местный рецидив, у 1 пациента обнаружены отдаленные метастазы в легкие, подтвержденные при торакоскопии с биопсией очаговых образований. Из них

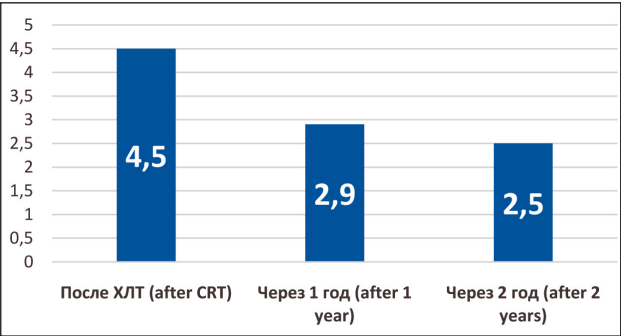


Рис. 1. Динамика степени недержания по шкале Wexner.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. The degree of incontinence on Wexner scale.
Note: created by the authors

2 пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с формированием сигмостомы – ввиду крайне низкого расположения опухоли. Также 2 пациентам выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с последующим закрытием петлевой трансверзостомы. Послеоперационных осложнений не отмечено. Пациенту с верифицированными отдаленными метастазами проводится противоопухолевое лекарственное лечение.

Для оценки качества жизни после проведенного лечения у больных с полным клиническим отве-

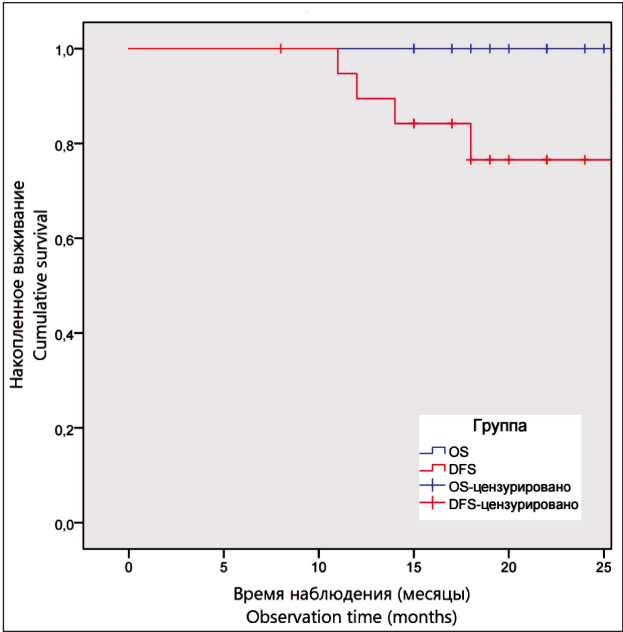


Рис. 2. Показатели двухлетней общей и безрецидивной выживаемости. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. The 2-year overall and disease-free survival rates.
Note: created by the authors

том после химиолучевой терапии, находящихся на динамическом наблюдении, определялась функция континенции по Кливлендской шкале недержания (Wexner score). Исходя из результатов оценки степени недержания (рис. 1), выявлено, что сразу после завершения химиолучевой терапии у больных наблюдается умеренное нарушение удержательной функции (4,5 балла), постепенно восстанавливающейся через 1 год (2,9 балла) и 2 года (2,5 балла).

Также мы определили показатели выживаемости пациентов с полным клиническим ответом. При этом уровень 2-летней общей выживаемости составил 100 %, 2-летней безрецидивной выживаемости – 75 % (рис. 2).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Клинические рекомендации. Рак прямой кишки*. 2022. 111 с. [Clinical guidelines. Rectal cancer. 2022. 111 p. (in Russian)].
2. Абросимов А.Ю., Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Кондрашова Л.М., Лушников Е.Ф., Невольских А.А. Патоморфоз рака прямой кишки при неoadъювантной химиолучевой терапии. Архив патологии. 2013; 75(6): 27–31. [Abrsimov A.Iu., Berdov B.A., Erygin D.V., Kondrashova L.M., Lushnikov E.F., Nevolskikh A.A. Pathomorphosis of rectal cancer during neoadjuvant chemoradiotherapy. Russian Journal of Archive of Pathology. 2013; 75(6): 27–31. (in Russian)]. EDN: RSVZIZ.
3. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В., Москвина Н.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (Обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2009; 1: 72–77. [Dvornichenko V.V., Afanasyev S.G., Shelekhov A.V., Moskvina N.A. Radiotherapy in the combined modality treatment for rectal cancer: The review of the literature V. Siberian Journal of Oncology. 2009; 1: 72–77. (in Russian)]. EDN: KNWYPF.
4. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г. Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 4(1): 13–20. [Erygin D.V., Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Titova L.N., Smirnova S.G. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2015; 4(1): 13–20. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20154113-20. EDN: TYORBL.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Гусарева М.А., Харагезов Д.А., Милакин А.Г., Ильченко С.А. Полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение: тактика. Вопросы онкологии. 2017; 63(6): 838–42. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Gusareva M.A., Kharagezov D.A., Milakin A.G., Ilchenko S.A. Complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy: tactics. Problems in Oncology. 2017; 63(6): 838–42. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-838-842. EDN: ZXWFEF.
6. Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Полюновский А.В., Мадьяров Ж.М., Ткачев С.И., Анискин А.А. Современные возможности применения неoadъювантной химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2018; 8(3): 36–41. [Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V., Madyarov Zh.M., Tkachev S.I., Aniskin A.A. Neoadjuvant chemotherapy

Заключение

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что стратегия динамического наблюдения пациентов с полным клиническим ответом после химиолучевого лечения рака прямой кишки является безопасной, так как результаты общей и безрецидивной выживаемости сопоставимы с результатами комбинированного лечения рака прямой кишки. Данная тактика позволяет вести наблюдение за пациентами без выполненного хирургического этапа, а, следовательно, избежать послеоперационных осложнений и снижения качества жизни пациентов. Однако ввиду небольшого числа пациентов и коротких сроков наблюдения наше исследование требует продолжения для подтверждения эффективности данного подхода.

in the combination treatment for locally advanced rectal cancer: currently available options. Colorectal Oncology. 2018; 8(3): 36–41. (in Russian)]. doi: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-36-41. EDN: YMBMFN.

7. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Августинович А.А., Тарасова А.С., Волков М.Ю., Урмонов У.Б., Димча А.А., Старцева Ж.А., Плассеева Д.А., Усова А.В., Спирина Л.В. Органосохраняющее лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Вопросы онкологии. 2019; 65(6): 850–854. [Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu., Augustinovich A.V., Tarasova A.S., Volkov M.Yu., Urmonov U.B., Dimcha A.A., Startseva J.A., Plakseeva D.A., Usova A.V., Spirina L.V. Organ saving treatment of low rectal cancer. Problems in Oncology. 2019; 65(6): 850–854. (in Russian)]. EDN: RVLEIH.
8. Дудаев З.А., Худоев Д.Х., Мамедли З.З., Алиев В.А., Гордеев С.С., Мышляков В.С. Тактика “watch and wait” (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом. Тазовая хирургия и онкология. 2022; 12(1): 35–40. [Dudaev Z.A., Khudoerov Dzh.Kh., Mamedli Z.Z., Aliev V.A., Gordeev S.S., Myshlyakov V.S. “Watch and wait” strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response. Pelvic Surgery and Oncology. 2022; 12(1): 35–40. (in Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-35-40. EDN: ANASIX.
9. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.М., Покатаев И.А., Трякин А.А., Буланов А.А., Сехина О.В., Чекини Д.А., Игнатова Е.О., Гордеев С.С., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Черных М.В., Глебовская В.В., Ткачев С.И., Козлов Н.А., Тюляндин С.А. Роль адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования. Онкологическая колопроктология. 2018; 8(2): 24–37. [Fedyanin M.Yu., Elsunkaeva Kh.Kh.M., Pokataev I.A., Tryakin A.A., Bulanov A.A., Sekhina O.V., Chekini D.A., Ignatova E.O., Gordeev S.S., Aliev V.A., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Chernykh M.V., Glebovskaya V.V., Tkachev S.I., Kozlov N.A., Tjulandin S.A. Role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: results of a retrospective study. Colorectal oncology. 2018; 8(2): 24–37. (in Russian)]. doi: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-24-37. EDN: OVIFRJ.

Поступила/Received 03.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2024

Принята к публикации/Accepted 10.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведников Андрей Александрович, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; заведующий отделением абдоминальной онкологии № 3, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 6906-0832. ORCID: 0000-0003-4795-4904.

Радостев Сергей Иванович, ассистент кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 9585-3174. ORCID: 0000-0001-9299-0002.

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 1429-3564. ORCID: 0000-0001-6666-5951.

Зубков Роман Александрович, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0001-7083-2695.

ВКЛАД АВТОРОВ

Медведников Андрей Александрович: общее руководство проектом, сбор и обработка данных, написание статьи.

Радостев Сергей Иванович: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных.

Шелехов Алексей Владимирович: разработка концепции научной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Зубков Роман Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Областного онкологического диспансера (Россия, 664044, ул. Фрунзе, 32), протокол № 12 от 25.12.24.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey A. Medvednikov, MD, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Abdominal Oncology No. 3, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4795-4904.

Sergey I. Radostev, MD, Assistant, Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9299-0002.

Alexey V. Shelekhov, MD, DSc, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6666-5951.

Roman A. Zubkov, MD, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education – branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7083-2695.

AUTOR CONTRIBUTIONS

Andrey A. Medvednikov: general project management, data collection and processing, writing of the manuscript.

Sergey I. Radostev: study design, statistical data processing.

Alexey V. Shelekhov: study conception and design, approval of the final version of the article.

Roman A. Zubkov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Regional Cancer Center (32, Frunze St., Irkutsk, 664044, Russia), protocol No. 12 dated December 25, 2024.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-115-124
УДК: 616.65-006.6:575.113:575.853



Для цитирования: Ковченко Г.А., Сивков А.В., Любченко Л.Н., Каприн А.Д. Эпигенетические нарушения и нейроэндокринная дифференцировка при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 115–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-115-124

For citation: Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Lyubchenko L.N., Kaprin A.D. Epigenetic abnormalities and neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 115–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-115-124

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. Ковченко¹, А.В. Сивков¹, Л.Н. Любченко¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

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

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Актуальность. Эпигенетические aberrации при раке предстательной железы (РПЖ) в отличие от генетических изменений могут быть обращены вспять под воздействием химического агента. Этот факт делает изучение эпигенетических изменений важным объектом в качестве потенциальных терапевтических мишеней. **Материал и методы.** Проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим запросам – ключевым словам: epigenetics prostate cancer (эпигенетика при раке предстательной железы), lineage plasticity (линейная пластичность), neuroendocrine differentiation (нейроэндокринная дифференцировка). Для данного обзора литературы подобраны 84 актуальные публикации зарубежных и отечественных авторов. В обзор включены исследования за период с 1982 по 2024 г. **Результаты.** Наиболее изученными эпигенетическими мутациями являются гипо- и гиперметилирование ДНК, вариативность гистонов (метилирование и ацетилирование), нейроэндокринная дифференцировка. **Заключение.** Изучение геномного ландшафта способно раскрыть новые возможности для улучшения диагностики и терапии такого летального заболевания, как кастрационно-резистентный РПЖ. Важен не только поиск новых биомаркеров для выявления генетических нарушений, но и изучение оптимальной терапии распространенного РПЖ.

Ключевые слова: эпигенетика при раке предстательной железы, линейная пластичность, нейроэндокринная дифференцировка.

EPIGENETIC ABNORMALITIES AND NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN PROSTATE CANCER

G.A. Kovchenko¹, A.V. Sivkov¹, L.N. Lyubchenko¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
51, build. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

⁴RUDN University
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Objective. Unlike genetic changes, epigenetic aberrations in prostate cancer can be reversed under the influence of a chemical agent. This fact makes the study of epigenetic changes an important object as potential therapeutic targets. **Material and Methods.** PubMed, Medline, eLibrary.ru databases were analyzed for the keywords: epigenetic prostate cancer, lineage plasticity, neuroendocrine differentiation. For this literature review, 84 relevant publications were selected. The review included studies from 1982 to 2024. **Results.** The most widely studied epigenetic mutations are DNA hypo- and hypermethylation, histone variability (methylation and acetylation), and neuroendocrine differentiation. **Conclusion.** The study of the genomic landscape can reveal new opportunities for improving the diagnosis and therapy of castration-resistant prostate cancer (CRPC), which is a potentially lethal form of the disease. It is important not only to search for new biomarkers to identify genetic disorders, but also to study the optimal therapy for advanced prostate cancer.

Key words: prostate cancer epigenetics, lineage plasticity, neuroendocrine differentiation.

Введение

Около 5–10 % случаев рака предстательной железы (РПЖ) имеет наследственный анамнез, тогда как подавляющее большинство его случаев являются спорадическими и сопровождаются активацией протоонкогенов в онкогены [1]. Такое подавление супрессорной и усиление онкогенной активности с последующей злокачественной трансформацией рака обусловлено генетическими aberrациями (мутациями), эпигенетическими изменениями, а также изменениями в микроокружении опухоли (МКО) [2, 3].

Эпигенетика – раздел генетики, изучающий наследуемые изменения активности генов во время роста и деления клеток, а под эпигенетическим наследованием подразумевают изменения синтеза белков, вызванных механизмами, не изменяющими последовательность нуклеотидов в ДНК [4]. До сих пор генетические исследования и работы по профилированию первичного РПЖ были сосредоточены на наиболее изученных изменениях этого типа опухоли, например, таких как изменения экспрессионного профиля андрогенных рецепторов (АР), на единичных точечных мутациях ДНК, а также экспрессии мРНК [5, 6]. Однако с ростом масштабного секвенирования генома и комплексных многомерных анализов начала вырисовываться другая картина, где было выявлено,

что эпигенетические изменения могут приводить к другим более значимым механизмам трансформации и канцерогенеза РПЖ [7].

Исследования методом полногеномного секвенирования (Whole genome sequencing – WGS) в образцах пациентов выявили многочисленные изменения при первичном и распространенном РПЖ [8–10]. Одним из важнейших шагов в изучении эпигенетических изменений стала возможность доступного одноклеточного РНК-секвенирования (оРНК-сек) [11]. Метод оРНК-сек позволяет не только оценить экспрессионный профиль на уровне отдельных клеток, но и понять, как функционирует каждая клетка и какие функции она выполняет [12]. Иными словами, данный метод помогает понять, какие гены в клетке «включены» и «выключены» в данный момент, тем самым установить, как клетка себя проявит, например, превратится ли в раковую, как будет взаимодействовать с иммунной системой и т.д. Сегодня оРНК-сек активно применяют для разработки препаратов, при изучении болезней и их лечении, а также для того, чтобы понять, как развиваются и функционируют различные живые организмы на уровне их клеток. Одноклеточное РНК-секвенирование может легко иллюстрировать экспрессию различных клеточных популяций, кластеризовать клетки по состоянию или типу, выявлять точечные мутации и т.д. [1, 13]. Поэтому, с

одной стороны, идентификация маркерных генов с помощью транскрипционных данных среди отдельных клеток является отличным способом облегчить понимание гетерогенности опухоли для клинической практики [11, 14], а с другой стороны, идентификация типов клеток из ряда гетерогенных клеток является интуитивным способом понимания происхождения развития опухоли [15].

Генетическая информация из ДНК клеток организована в нуклеопротеиновый комплекс, называемый хроматином. Основной хроматиновой единицей является нуклеосома, состоящая из 146 пар оснований ДНК, обернутых вокруг октамера из четырех пар гистоновых белков (H2A, H2B, H3 и H4) [16]. Концевые хвосты гистонов, расположенные периферийно, подвергаются различным ковалентным модификациям [17]. Последовательность этих модификаций называют «гистоновым кодом», и он действует как второй уровень эпигенетической регуляции экспрессии генов, влияющий на структуру хроматина [18]. Метилирование ДНК, модификации гистонов и ремоделирование хроматина являются тесно связанными эпигенетическими механизмами в процессе инициации и прогрессирования РПЖ, а также с временем до развития лекарственной устойчивости [19]. Эпигенетический контроль экспрессии генов часто требует сотрудничества и взаимодействия как метилирования ДНК, так и модификации гистонов. Нарушение любого из этих событий приведет к aberrантной экспрессии генов, что наблюдается почти во всех типах рака человека, в том числе и РПЖ [20]. В свете накопленных доказательств развития механизмов резистентности, эпигенетические изменения приводят к усилению или ослаблению транскрипционной активности и играют важную роль в проонкогенной сигнализации AP [21].

В отличие от последствий генетических aberrаций, эпигенетический признак – это наследуемый фенотип, возникающий в результате изменений в хромосоме, но при этом без изменений в последовательности ДНК [22]. По результатам большого количества научных работ было показано, что метилирование ДНК, модификация гистонов и ремоделирование хроматина способствуют инициации и прогрессированию рака и, что наиболее важно, в отличие от генетических изменений, эпигенетические aberrации могут быть обращены вспять под воздействием химического агента. Этот факт делает эпигенетические изменения важным объектом изучения в качестве потенциальных терапевтических мишеней [23].

В данной статье мы рассмотрим современные знания и исследования, касающиеся эпигенетических изменений при РПЖ, таких как метилирование ДНК и модификация гистонов. Также рассмотрим влияние линейной пластичности и нейроэндокринной дифференцировки, обсудим их значение для

понимания молекулярной основы РПЖ и для его клинической диагностики и лечения.

Метилирование ДНК при РПЖ

В 1987 г. M.T. Bedford и P.D. van Helden сообщили, что при метастатическом РПЖ метилирование ДНК было значительно снижено, по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Это первое исследование, демонстрирующее корреляцию между гипометилированием и метастатическим потенциалом РПЖ [24]. В целом, метилирование ДНК является одним из первых обнаруженных эпигенетических изменений, которое происходит путем добавления метильной группы к 5'-углероду цитозина посредством трех активных ДНК-метилтрансфераз (DNMT): DNMT1, DNMT3a и DNMT3b [21, 25]. Изменения в метилировании ДНК могут происходить путем как гипо-, так и гиперметилирования, что приводит к хромосомной нестабильности и подавлению генов-супрессоров опухоли. Оба этих процесса обуславливают злокачественные новообразования в предстательной железе (ПЖ) [26].

Гены-супрессоры опухолей, подавленные гиперметилированием промотора при РПЖ, участвуют в важных клеточных путях, таких как контроль клеточного цикла, апоптоз, восстановление повреждений ДНК или гормональный ответ. На данный момент было выявлено более 100 таких генов применительно к РПЖ. Примечательно, что при РПЖ ген глутатион-S-трансферазы *pi 1* (*GSTP1*), участвующий в репарации ДНК, гиперметилирован более чем в 90 %, а также в более чем 75 % интраэпителиальных неоплазий ПЖ высокой степени (ПИН ВС), что дает основания считать гиперметилирование *GSTP1* в качестве раннего события в канцерогенезе ПЖ [27, 28]. *DNMT1* как один из основных подтипов DNMT обладает опухолесупрессивной активностью на ранних стадиях РПЖ, но онкогенной активностью на его поздних стадиях [29]. У пациентов с локализованным РПЖ уровень экспрессии циркулирующего метилированного *GSTP1*, полученного из плазмы крови перед операцией, предсказывал степень агрессивности опухоли (например, степень по шкале Gleason и стадия опухоли), а также возможный биохимический рецидив по ПСА [30, 31].

В недавнем исследовании показано, что лечение энзалутамидом способствует эпигенетическим изменениям в клетках РПЖ, что ведет к aberrациям сигнальных путей и в экспрессии генов, а в конечном итоге, к возникновению резистентности к энзалутамиду. ДНК-метилтрансфераза DNMT3B, в частности DNMT3B3, играет центральную роль в этом механизме. Авторы доказали, что добавление в схему лечения децитабина, который воздействует на DNMT3B, восстанавливало чувствительность к энзалутамиду в резистентных клетках РПЖ как *in vitro*, так и *in vivo* [32].

Связь метилирования ДНК в промоторе *GSTP* с РПЖ была описана уже 20 лет назад. Еще в 1998 г. H. Suzuki et al. описано много повторяющихся эпигенетических изменений, которые в дальнейшем были использованы в качестве биомаркера для оценки, диагностики и прогноза РПЖ. Так, например, гиперметилирование промотора CpG *PTEN* [33] или гиперметилирование гена-супрессора опухоли *CDKN2A* приводят к повышенной пролиферации клеток, тем самым способствуя канцерогенезу [34]. Однако только исследования последних лет пролили свет на молекулярные эффекты, лежащие в основе различных эпигенетических дисрегуляций [35]. Потеря экспрессии AP в 30 % случаев регулируется гиперметилированием промотора *CRPC*. При метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) и опухолях, которые прогрессируют до состояния независимости от AP, основные эпигенетические регуляторы, а также структура хроматина достоверно подвергаются схожим изменениям [36].

За последнее десятилетие несколько исследований сравнили последовательности метилирования ДНК всего генома при ДГПЖ и на разных стадиях РПЖ [10]. Так, S.G. Zhao et al. использовали бисульфитное секвенирование всего генома (Whole Genome Bisulfite Sequencing – WGBS) и подтвердили, что прогрессирующий РПЖ является в целом менее метилированным, чем первичный РПЖ, и который, в свою очередь, преимущественно менее метилирован, чем ткань ДГПЖ. Также авторы продемонстрировали гипометилирование промотора в AP и ключевых андроген-чувствительных генах на поздних стадиях РПЖ, по сравнению с образцами ДГПЖ [37]. В другой работе было показано, что глобальное гипометилирование ДНК коррелирует с генетической нестабильностью и, как следствие, потенциально способствует развитию и прогрессированию РПЖ [38]. Напротив, гиперметилирование ДНК является одним из наиболее часто наблюдаемых явлений и наиболее характерных эпигенетических изменений при РПЖ. Проведено множество анализов метилирования ДНК по всему геному, которые предполагают, что дифференциальное метилирование между дистальными и генными областями является одним из ключевых факторов возникновения и прогрессирования РПЖ [39]. Около 22 % КРРПЖ демонстрируют подтип гиперметилирования [37].

Нарушение метилирования ДНК обычно связано с агрессивными клинико-патологическими признаками и плохой выживаемостью [40]. Однако есть исследование, где авторы показали, что повышенный уровень метилирования, в частности гена *SRD5A2*, был связан с лучшим прогнозом у пациентов с КРРПЖ, получавших андроген-депривационную терапию (АДТ). Подобные находки могут помочь лучше понять связь между эпигенетикой и развитием прогрессирующего

РПЖ и способствовать выбору лучших терапевтических стратегий [29].

Измерение метилирования ДНК можно использовать в качестве биомаркеров стратификации рисков у пациентов с РПЖ. Примером может служить эпигенетический тест «ConfirmMDx», который оценивает статус метилирования трех генов: *GSTP1*, *APC* и *RASSF1*. Данный тест помогает отличать истинно отрицательные биопсии ПЖ от скрытого РПЖ, тем самым избегая ненужных повторных биопсий [41]. P.G. Patel et al. предложили определять панель метилирования *GSTP1*, *GAS6* и *HAPLN3* для дифференциации РПЖ и ДГПЖ [42].

Деметилирование ДНК при РПЖ

О гиперметилировании ДНК известно уже давно. В то же время было мало понимания о влиянии деметилирования ДНК до открытия ферментов транслокации Ten-eleven (TET) и их способности к деметилированию путем окисления 5-метилцитозина 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC), а также других производных [43]. Исследования показали, что общий уровень 5hmC в геномной ДНК существенно снижен во многих солидных опухолях, что связано с пониженными уровнями экспрессии членов семейства TET [44, 45]. Белки семейства TET способствуют локус-специфическому обратному метилированию ДНК в нормальных клетках, в конечном итоге регулируя экспрессию генов [44]. При транслокации TET в ДНК клеток РПЖ уровень 5hmC обычно снижен [45]. Белки семейства TET, а именно TET2, участвуют в передаче сигналов AP и играют важную роль в развитии РПЖ [46]. Также при нормальной своей функции белки TET подавляют прогрессирование опухоли и ее инвазию. В случае эпигенетических транслокаций TET указанный механизм нарушается. Уровни 5hmC значительно снижены при РПЖ, по сравнению с нормальными образцами ткани ПЖ [47]. Мутации в генах TET также были обнаружены с высокой частотой у пациентов с КРРПЖ. Кроме того, более низкие уровни TET связаны с плохим прогнозом у пациентов с ранним раком груди и РПЖ [48]. T.M. Storebjerg et al. предложили эпигенетический энзим 5hmC в качестве прогностического биомаркера РПЖ [49].

Метилирование гистонов при РПЖ

ДНК образует 1,65 супервитка вокруг ядра гистоновых белков. Вариативность гистонов является известным эпигенетическим механизмом и ведет к модификации в нуклеосоме, изменяя химические и физические свойства хроматина [50]. Существует четыре основных гистона, а именно H2A, H2B, H3 и H4. Их аминокислотные, особенно N-концевые, хвосты, являются потенциальными участками для различных типов посттрансляционных модификаций, таких как метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование [51].

Наиболее изученными при РПЖ являются метилирование и ацетилирование гистонов. Наиболее распространенными участками метилирования гистонов являются концевые остатки лизина, такие как H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 и H3K79 H4K20, которые метилируют специфические метилтрансферазы и деметилазы [52]. С. Cai и др. продемонстрировали, что деметилаза LSD1 (H3K9) может играть двойную роль при РПЖ. В присутствии высокой концентрации андрогенов LSD1 действует как ингибитор экспрессии AP. Однако в клетках КРРПЖ, где уровень андрогена обычно низок, экспрессия AP и AP-репрессированных генов увеличивается, что, в свою очередь, способствует пролиферации клеток КРРПЖ [53]. Применительно к терапии РПЖ *in vivo* оказалось, что блокировка деметилазы LSD1 (H3K9) как отдельно, так и в комплексе с лечением антагонистом AP резко снижала рост РПЖ [54].

Значительную роль в метилировании гистонов отводят каталитической субъединице EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) из фрагмента лизина H3K27 [55]. EZH2 – это каталитическая субъединица комплекса поликомб-репрессора 2 (PRC2). Триметилирование EZH2 ведет к развитию и прогрессированию различных видов рака, в том числе РПЖ, посредством эпигенетического подавления опухолевых супрессоров на гистоне H3 (H3K27me3) [56, 57]. Обнаружено, что уровни белка EZH2 прогрессивно увеличиваются в образцах метастатического РПЖ, по сравнению с ДГПЖ [58]. Ингибирование EZH2 продлевает время до наступления резистентности к энзалутамиду, тем самым повышая его эффективность при КРРПЖ [59]. В клинической когорте больных РПЖ было обнаружено, что более высокая экспрессия EZH2 коррелирует с худшим прогнозом [58]. EZH2 также играет важную роль в регуляции линейной пластичности, устойчивости к лекарственным препаратам и противоопухолевого иммунитета [56, 59]. Также обнаружено, что по сравнению с первичными опухолями при метастатическом РПЖ наблюдается повышенная экспрессия белка NSD2 (H3K36). Выявлена его связь со стадией заболевания, а также биохимическим рецидивом РПЖ [60]. Также было показано, что NSD2 участвует в иммунной регуляции РПЖ [61].

Ацетилирование гистонов при РПЖ

Существует более 40 различных вариантов ацетилирования гистонов [62]. Ацетилирование гистонов приводит к нарушению нормального уплотнения хромосомы, что позволяет факторам транскрипции получить доступ к генам и, собственно, инициировать их транскрипцию [63]. Ацетилирование гистонов тесно связано с активацией транскрипции, что влияет на многочисленные физиологические и патогенные процессы при РПЖ, и, напротив, деацетилирование и последующее метилирование остатков гистонов

приводят к уплотнению гистонов, что снижает доступ регуляторных транскрипционных белков [64]. Например, ацетилтрансфераза и деацетилтрансфераза действуют как коактиватор и компрессор AP соответственно, таким образом, влияя на транскрипцию генов, опосредованную AP при РПЖ. Также они участвуют в механизме перепрограммирования локализованного РПЖ в мКРРПЖ, что подтверждает важность состояний хроматина для прогрессирования опухоли [65]. Т.М. Severson и др. показали, что при максимальной андрогенной блокаде (МAB) гистон H3 подвергается ацетилированию в H3K27ac, что связано с резистентностью к терапии [66]. W.A. Whyte et al. и F. Valdes-Mora et al. показали, что некоторые суперэнхансеры (небольшие фрагменты ДНК, которые стимулируют транскрипцию) были напрямую связаны с ацетилированием гистонов H3K27ac, которые играют решающую роль в качестве онкогенных драйверов РПЖ. Активация данных энхансеров, связанных с AP, достоверно коррелировала с ацетилированием гистонов и прогрессией РПЖ [67, 68]. В другой работе показано, что лечение ингибиторами гистондеацетилазы приводило к торможению эпигенетического подавления и восстанавливало экспрессию простат-специфического мембранного антигена – PSMA и *in vitro*, и *in vivo* [69].

Эпигенетические факторы

и нейроэндокринная дифференцировка РПЖ

Нейроэндокринные клетки (НЭК) секретируют несколько нейрональных маркеров (хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин и CD56), а также факторы, стимулирующие рост. Однако в НЭК отсутствует экспрессия AP [70, 71]. В нормальной ПЖ НЭК могут играть функциональную роль в регуляции роста и дифференцировки эпителиальных клеток андроген-независимым образом [72]. В нормальной ткани зрелой ПЖ приблизительно 1 % популяции клеток составляют НЭК, которые распределены по эпителию ПЖ отдельно или небольшими скоплениями. Мутация TP53 в НЭК может нарушить численный баланс и привести к быстрому преобразованию части клеток аденокарциномы РПЖ в НЭК [73]. Происходит дифференцировка НЭК, что сопровождается ростом их числа, развитием резистентности к АДТ и ассоциируется с плохим прогнозом [74].

Подобный нейроэндокринный переход как проявление линейной пластичности опухоли проявляется при многих типах рака, включая РПЖ [75]. Линейная пластичность обозначает процесс, посредством которого раковые клетки изменяются из одного морфологического и функционального типа клеток в другой под влиянием окружающей среды [40]. В ряде публикаций линейная пластичность аденокарциномы ПЖ в НЭ опухоль получила обозначение терапевтически-индуцированного нейроэндокринного РПЖ (т-НЭРПЖ), поскольку НЭ фенотип опухоли был приобретен и является

причиной длительной АДТ. Термин «т-НЭРПЖ» появился сравнительно недавно в некоторых публикациях и является синонимом нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) РПЖ [76, 77]. В своем материале во избежание путаницы мы будем использовать оба термина одновременно.

Лучшее понимание генетических и эпигенетических механизмов, посредством которых развивается НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ), является важным направлением для разработки терапевтических схем для пациентов с подобным видом рака [74]. Согласно исследованиям, на фоне МАБ и по мере появления резистентности к МАБ 15–20 % опухолей подвергаются гистологической трансформации, когда из клеток АР-экспрессирующей аденокарциномы в результате эпигенетических мутаций нарастает пул НЭК [78]. Большое число исследований сообщает о нескольких факторах, лежащих в основе и регулирующих прогрессирование НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ). К ним относятся исследования потери супрессоров опухолей *TP53*, *RB1* и *PTEN*, активации множественных факторов транскрипции, включая *N-Мyc* (наряду с активацией *AURKA* и *AURKB*), *ASCL1*, *SOX2*, *BRN2*, *REST*, *ONECUT2* и *CREB*, роли адренергических рецепторов (например, *ADRB2* и *GRK3*), эпигенетических модуляторов и ремоделеров хроматина (например, белков репрессивного комплекса Polycomb 2 *EZH2* и *SMARCA4*) [79]. Например, одновременная потеря *RB1* и *TP53* присутствовала в 53,3 % биопсий при НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ), по сравнению с 13,7 % при КРРПЖ [80].

R. Chen et al. описывают, что трансдифференцировка и прогрессирование КРРПЖ в так называемый терапевтически-индуцированный НЭРПЖ – это результат воздействия нескольких молекулярных агентов и их посредников. Согласно модели, представленной в статье, гены *N-Мyc*, *RB1* и *TP53* способствуют резистентности к АДТ посредством линейной пластичности; гены *SRRM4*, *REST*, *BRN2* и *FOXA1/2* играют решающую роль

в специфической нейроэндокринной дифференцировке опухоли; медиаторы *PEG10*, *MEAF6*, *AURKA* и *Cyclin D1* позволяют НЭК РПЖ подвергаться клональной экспансии и вырабатывать резистентность к лечению [81].

В нескольких исследованиях отмечено, что *EZH2* опосредует нейроэндокринную дифференциацию. Повышение данного фермента *EZH2* также является общепризнанной особенностью НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ) [80, 82]. Было также показано, что *EZH2* действует синергически с другими эпигенетическими факторами трансформации, например *DNMT*, регулируя укладку хроматина и повышение линейной пластичности [83].

Фенотипический переход, который приводит к НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ), также часто связан с амплификацией *MYCN* и *AURKA*, с одновременной амплификацией этих двух генов, происходящей в 40 % при наличии НЭ дифференцировки, по сравнению с 5 % аденокарцином РПЖ [84]. Как в моделях *in vivo*, так и *in vitro* объем опухоли с НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ) реагировал заметным уменьшением на применение терапии ингибитором *AURKA*, что сопровождалось снижением показателей НЭ маркеров. Таким образом, ингибиторы *AURKA* показали свою эффективность при лечении РПЖ с нейроэндокринным фенотипом, приобретенным в результате эпигенетических изменений [84].

Заключение

Возникновение, прогрессирование РПЖ, его НЭ трансформация в т-НЭРПЖ, а также способность опухоли отвечать на лечение регулируются генетическими и эпигенетическими процессами. Изучение геномного ландшафта способно раскрыть новые возможности для улучшения диагностики и терапии такого летального заболевания, как КРРПЖ. Важен не только поиск новых биомаркеров для выявления генетических нарушений, но и изучение оптимальной терапии распространенного РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bratt O., Damber J.E., Emanuelsson M., Grönberg H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol.* 2002; 167(6): 2423–6.
2. You J.S., Jones P.A. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell.* 2012; 22(1): 9–20. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.008.
3. Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch Med Res.* 2022; 53(8): 732–40. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.11.003.
4. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач.* 2016; (12). [Smirnov V.V., Leonov G.E. Epigenetics: theoretical aspects and practical significance. *Attending Physician.* 2016; (12). (in Russian)].
5. Varambally S., Yu J., Laxman B., Rhodes D.R., Mehra R., Tomlins S.A., Shah R.B., Chandran U., Monzon F.A., Becich M.J., Wei J.T., Pienta K.J., Ghosh D., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell.* 2005; 8(5): 393–406. doi: 10.1016/j.ccr.2005.10.001.
6. Taylor B.S., Schultz N., Hieronymus H., Gopalan A., Xiao Y., Carver B.S., Arora V.K., Kaushik P., Cerami E., Reva B., Antipin Y., Mitsiades N., Landers T., Dolgalev I., Major J.E., Wilson M., Socci N.D., Lash A.E., Heguy A., Eastham J.A., Scher H.I., Reuter V.E., Scardino P.T., Sander C., Sawyers C.L., Gerald W.L. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010; 18(1): 11–22. doi: 10.1016/j.ccr.2010.05.026.

7. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100(1): 57–70. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
8. Armenia J., Wankowicz S.A.M., Liu D., Gao J., Kundra R., Reznik E., Chatila W.K., Chakravarty D., Han G.C., Coleman I., Montgomery B., Pritchard C., Morrissey C., Barbieri C.E., Beltran H., Sboner A., Zafeiriou Z., Miranda S., Bielski C.M., Penson A.V., Tolonen C., Huang F.W., Robinson D., Wu Y.M., Lonigro R., Garraway L.A., Demichellis F., Kantoff P.W., Taplin M.E., Abida W., Taylor B.S., Scher H.I., Nelson P.S., de Bono J.S., Rubin M.A., Sawyers C.L., Chinnaiyan A.M.; PCF/SU2C International Prostate Cancer Dream Team; Schultz N., Van Allen E.M. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet.* 2018; 50(5): 645–51. doi: 10.1038/s41588-018-0078-z. Erratum in: *Nat Genet.* 2019; 51(7): 1194. doi: 10.1038/s41588-019-0451-6.
9. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J., Foye A., Kothari V., Perry M.D., Bailey A.M., Playdle D., Bernard T.J., Zhang L., Zhang J., Youngren J.F., Cieslik M.P., Parolia A., Beer T.M., Thomas G., Chi K.N., Feng F.Y. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. *Cell.* 2018; 174(3): 758–769. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039.
10. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015; 163(4): 1011–25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
11. Chung W., Eum H.H., Lee H.O., Lee K.M., Lee H.B., Kim, K.T., Ryu H.S., Kim S., Lee J. E., Park Y.H., Kan Z., Han W., Park W.Y. Single-

cell RNA-seq enables comprehensive tumour and immune cell profiling in primary breast cancer. *Nature Communications*. 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms15081.

12. Jovic D., Liang X., Zeng H., Lin L., Xu F., Luo Y. Single-cell RNA sequencing technologies and applications: A brief overview. *Clin Transl Med*. 2022; 12(3). doi: 10.1002/ctm2.694.

13. Lambros M.B., Seed G., Sumanasuriya S., Gil V., Crespo M., Fontes M., Chandler R., Mehra N., Fowler G., Ebbs B., Flohr P., Miranda S., Yuan W., Mackay A., Ferreira A., Pereira R., Bertan C., Figueiredo I., Riisnaes R., Rodrigues D.N., Sharp A., Goodall J., Boysen G., Carreira S., Bianchini D., Rescigno P., Zafeiriou Z., Hunt J., Moloney D., Hamilton L., Neves R.P., Swennenhuis J., Andree K., Stoecklein N.H., Terstappen L.W.M.M., de Bono J.S. Single-Cell Analyses of Prostate Cancer Liquid Biopsies Acquired by Apheresis. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(22): 5635–44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0862.

14. Papalexi E., Satija R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(1): 35–45. doi: 10.1038/nri.2017.76.

15. Lin X.D., Lin N., Lin T.T., Wu Y.P., Huang P., Ke Z.B., Lin Y.Z., Chen S.H., Zheng Q.S., Wei Y., Xue X.Y., Lin R.J., Xu N. Identification of marker genes and cell subtypes in castration-resistant prostate cancer cells. *J Cancer*. 2021; 12(4): 1249–57. doi: 10.7150/jca.49409.

16. Felsenfeld G., Groudine M. Controlling the double helix. *Nature*. 2003; 421(6921): 448–53. doi: 10.1038/nature01411.

17. Zhang Y., Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev*. 2001; 15(18): 2343–60. doi: 10.1101/gad.927301.

18. Jenuwein T., Allis C.D. Translating the histone code. *Science*. 2001; 293(5332): 1074–80. doi: 10.1126/science.1063127.

19. Kukkonen K., Taavitsainen S., Huhtala L., Uusi-Makela J., Granberg K.J., Nykter M., Urbanucci A. Chromatin and epigenetic dysregulation of prostate cancer development, progression, and therapeutic response. *Cancers (Basel)* 2021; 13(13). doi: 10.3390/cancers13133325.

20. Li L.C. Epigenetics of prostate cancer. *Front Biosci*. 2007; 12: 3377–97. doi: 10.2741/2320.

21. Liao Y., Xu K. Epigenetic regulation of prostate cancer: the theories and the clinical implications. *Asian J Androl*. 2019; 21(3): 279–90. doi: 10.4103/aja.aja_53_18.

22. Berger K.J., Kouzarides T., Shiekhatter R., Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009; 23(7): 781–83. doi: 10.1101/gad.1787609.

23. Rodriguez-Paredes M., Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*. 2011; 17(3): 330–39. doi: 10.1038/nm.2305.

24. Bedford M.T., van Helden P.D. Hypomethylation of DNA in pathological conditions of the human prostate. *Cancer Res*. 1987; 47(20): 5274–76.

25. Stein R., Gruebaum Y., Pollack Y., Razin A., Cedar H. Clonal inheritance of the pattern of DNA methylation in mouse cells. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79(1): 61–65. doi: 10.1073/pnas.79.1.61.

26. Baylin S.B., Makos M., Wu J.J., Yen R.W., de Bustros A., Vertino P., Nelkin B.D. Abnormal patterns of DNA methylation in human neoplasia: potential consequences for tumor progression. *Cancer Cells*. 1991; 3(10): 383–90.

27. Jeronimo C., Usadel H., Henrique R., Oliveira J., Lopes C., Nelson W.G., Sidransky D. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(22): 1747–52. doi: 10.1093/jnci/93.22.1747.

28. Henrique R., Jeronimo C. Molecular detection of prostate cancer: a role for GSTP1 hypermethylation. *Eur Urol*. 2004; 46(5): 660–69; discussion 669. doi: 10.1016/j.eururo.2004.06.014.

29. Kinney S.R., Moser M.T., Pascual M., Greally J.M., Foster B.A., Karpf A.R. Opposing roles of Dnmt1 in early- and late-stage murine prostate cancer. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(17): 4159–74. doi: 10.1128/MCB.00235-10.

30. Rouprêt M., Hupertan V., Catto J.W., Yates D.R., Rehman I., Proctor L.M., Phillips J., Meuth M., Cussenot O., Hamdy F.C. Promoter hypermethylation in circulating blood cells identifies prostate cancer progression. *Int J Cancer*. 2008; 122(4): 952–56. doi: 10.1002/ijc.23196.

31. Mahon K.L., Qu W., Devaney J., Paul C., Castillo L., Wykes R.J., Chatfield M.D., Boyer M.J., Stockler M.R., Marx G., Gurney H., Mallésara G., Molloy P.L., Horvath L.G., Clark S.J.; PRIME consortium. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014; 111(9): 1802–9. doi: 10.1038/bjc.2014.463.

32. Farah E., Zhang Z., Utturkar S.M., Liu J., Ratliff T.L., Liu X. Targeting DNMTs to Overcome Enzalutamide Resistance in Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2022; 21(1): 193–205. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0581.

33. Suzuki H., Freije D., Nusskern D.R., Okami K., Cairns P., Sidransky D., Isaacs W.B., Bova G.S. Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1

gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues. *Cancer Res*. 1998; 58(2): 204–9.

34. Jarrard D.F., Bova G.S., Ewing C.M., Pin S.S., Nguyen S.H., Baylin S.B., Cairns P., Sidransky D., Herman J.G., Isaacs W.B. Deletional, mutational, and methylation analyses of CDKN2 (p16/MTS1) in primary and metastatic prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997; 19(2): 90–96.

35. Conteduca V., Hess J., Yamada Y., Ku S.Y., Beltran H. Epigenetics in prostate cancer: clinical implications. *Transl Androl Urol*. 2021; 10(7): 3104–16. doi: 10.21037/tau-20-1339.

36. Ruggero K., Farran-Matas S., Martinez-Tebar A., Aytes A. Epigenetic Regulation in Prostate Cancer Progression. *Curr Mol Biol Rep*. 2018; 4(2): 101–15. doi: 10.1007/s40610-018-0095-9.

37. Zhao S.G., Chen W.S., Li H., Foye A., Zhang M., Sjöström M., Aggarwal R., Playdle D., Liao A., Alumkal J.J., Das R., Chou J., Hua J.T., Barnard T.J., Bailey A.M., Chow E.D., Perry M.D., Dang H.X., Yang R., Moussavi-Baygi R., Zhang L., Alshalal M., Laura Chang S., Houla-han K.E., Shiah Y.J., Beer T.M., Thomas G., Chi K.N., Gleave M., Zoubeidi A., Reiter R.E., Rettig M.B., Witte O., Yvonne Kim M., Fong L., Spratt D.E., Morgan T.M., Bose R., Huang F.W., Li H., Chesner L., Shenoy T., Goodarzi H., Asangani I.A., Sandhu S., Lang J.M., Mahajan N.P., Lara P.N., Evans C.P., Febbo P., Batzoglou S., Knudsen K.E., He H.H., Huang J., Zwart W., Costello J.F., Luo J., Tomlins S.A., Wyatt A.W., Dehm S.M., Ashworth A., Gilbert L.A., Boutros P.C., Farh K., Chinnaiyan A.M., Maher C.A., Small E.J., Quigley D.A., Feng F.Y. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat Genet*. 2020; 52(8): 778–89. doi: 10.1038/s41588-020-0648-8.

38. Ehrlich M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene*. 2002; 21(35): 5400–13. doi: 10.1038/sj.onc.1205651.

39. Wang Y., Jadhav R.R., Liu J., Wilson D., Chen Y., Thompson I.M., Troyer D.A., Hernandez J., Shi H., Leach R.J., Huang T.H., Jin V.X. Roles of Distal and Genic Methylation in the Development of Prostate Tumorigenesis Revealed by Genome-wide DNA Methylation Analysis. *Sci Rep*. 2016; 6. doi: 10.1038/srep22051.

40. Ge R., Wang Z., Montironi R., Jiang Z., Cheng M., Santoni M., Huang K., Massari F., Lu X., Cimadamore A., Lopez-Beltran A., Cheng L. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31(4): 470–79. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.002.

41. Partin A.W., van Neste L., Klein E.A., Marks L.S., Gee J.R., Troyer D.A., Rieger-Christ K., Jones J.S., Magi-Galluzzi C., Mangold L.A., Trock B.J., Lance R.S., Bigley J.W., van Criekinge W., Epstein J.I. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014; 192(4): 1081–87. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.013.

42. Patel P.G., Wessel T., Kawashima A., Okello J.B.A., Jamaspishvili T., Guérard K.P., Lee L., Lee A.Y., How N.E., Dion D., Scarlata E., Jackson C.L., Boursalieu S., Sack T., Dunn R., Moussa M., Mackie K., Ellis A., Marra E., Chin J., Siddiqui K., Hetou K., Pickard L.A., Arthur-Hayward V., Bauman G., Chevalier S., Brimo F., Boutros P.C., Lapointe Ph.D. J., Bartlett J.M.S., Gooding R.J., Berman D.M. A three-gene DNA methylation biomarker accurately classifies early stage prostate cancer. *Prostate*. 2019; 79(14): 1705–14. doi: 10.1002/pros.23895.

43. Bachman M., Uribe-Lewis S., Yang X., Williams M., Murrell A., Balasubramanian S. 5-Hydroxymethylcytosine is a predominantly stable DNA modification. *Nat Chem*. 2014; 6(12): 1049–55. doi: 10.1038/nchem.2064.

44. Ficiz G., Branco M.R., Seisenberger S., Santos F., Krueger F., Hore T.A., Marques C.J., Andrews S., Reik W. Dynamic regulation of 5-hydroxymethylcytosine in mouse ES cells and during differentiation. *Nature*. 2011; 473(7347): 398–402. doi: 10.1038/nature10008.

45. Jin S.G., Jiang Y., Qiu R., Rauch T.A., Wang Y., Schackert G., Krex D., Lu Q., Pfeifer G.P. 5-Hydroxymethylcytosine is strongly depleted in human cancers but its levels do not correlate with IDH1 mutations. *Cancer Res*. 2011; 71(24): 7360–65. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2023.

46. Takayama K., Misawa A., Suzuki T., Takagi K., Hayashizaki Y., Fujimura T., Homma Y., Takahashi S., Urano T., Inoue S. TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun*. 2015; 6. doi: 10.1038/ncomms9219.

47. Strand S.H., Hoyer S., Lynnerup A.S., Haldrup C., Storebjerg T.M., Borre M., Orntoft T.F., Sørensen K.D. High levels of 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) is an adverse predictor of biochemical recurrence after prostatectomy in ERG-negative prostate cancer. *Clin Epigenet*. 2015; 7. doi: 10.1186/s13148-015-0146-5.

48. Spans L., van den Broeck T., Smeets E., Prekovic S., Thienpont B., Lambrechts D., Karnes R.J., Erho N., Alshalal M., Davicioni E., Helsen C., Gevaert T., Tosco L., Haustermans K., Lerut E., Joniau S., Claessens F. Genomic and epigenomic analysis of high-risk prostate cancer reveals changes in hydroxymethylation and TET1. *Oncotarget*. 2016; 7(17): 24326–38. doi: 10.18632/oncotarget.8220.

49. Storebjerg T.M., Strand S.H., Høyer S., Lynnerup A.S., Borre M., Ørntoft T.F., Sørensen K.D. Dysregulation and prognostic potential of 5-methylcytosine (5mC), 5-hydroxymethylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC), and 5-carboxylcytosine (5caC) levels in prostate cancer. *Clin Epigenetics*. 2018; 10(1): 105. doi: 10.1186/s13148-018-0540-x.
50. Sokolova V., Sarkar S., Tan D. Histone variants and chromatin structure, update of advances. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022; 21: 299–311. doi: 10.1016/j.csbj.2022.12.002.
51. Allis C.D., Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*. 2016; 17(8): 487–500. doi: 10.1038/nrg.2016.59.
52. Li Y., Ge K., Li T., Cai R., Chen Y. The engagement of histone lysine methyltransferases with nucleosomes: structural basis, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *Protein Cell*. 2023; 14(3): 165–79. doi: 10.1093/procel/pwac032.
53. Cai C., He H.H., Gao S., Chen S., Yu Z., Gao Y., Chen S., Chen M.W., Zhang J., Ahmed M., Wang Y., Metzger E., Schüle R., Liu X.S., Brown M., Balk S.P. Lysine-specific demethylase 1 has dual functions as a major regulator of androgen receptor transcriptional activity. *Cell Rep*. 2014; 9(5): 1618–27. doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.008.
54. Gao S., Chen S., Han D., Wang Z., Li M., Han W., Besschetnova A., Liu M., Zhou F., Barrett D., Luong M.P., Owiredo J., Liang Y., Ahmed M., Petricca J., Patalano S., Macoska J.A., Corey E., Chen S., Balk S.P., He H.H., Cai C. Chromatin binding of FOXA1 is promoted by LSD1-mediated demethylation in prostate cancer. *Nat Genet*. 2020; 52(10): 1011–17. doi: 10.1038/s41588-020-0681-7.
55. Guo Y., Zhao S., Wang G.G. Polycomb Gene Silencing Mechanisms: PRC2 Chromatin Targeting, H3K27me3 'Readout', and Phase Separation-Based Compaction. *Trends Genet*. 2021; 37(6): 547–65. doi: 10.1016/j.tig.2020.12.006.
56. Cao R., Wang L., Wang H., Xia L., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Jones R.S., Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in polycomb-group silencing. *Science*. 2002; 298(5595): 1039–43. doi: 10.1126/science.1076997.
57. Yu J., Yu J., Mani R.-S., Cao Q., Brenner C. J., Cao X., Wang X., Wu L., Li J., Hu M., Gong Y., Cheng H., Laxman B., Vellaichamy A., Shankar S., Li Y., Dhanasekaran S.M., Morey R., Barrette T., Lonigro R.J., Tomlins S.A., Varambally S., Qin Z.S., Chinnaiyan A.M. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*. 2010; 17(5): 443–54. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.018.
58. Varambally S., Dhanasekaran S.M., Zhou M., Barrette T.R., Kumar-Sinha C., Sanda M.G., Ghosh D., Pienta K.J., Sewalt R.G., Otte A.P., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*. 2002; 419(6907): 624–29. doi: 10.1038/nature01075.
59. Bai Y., Zhang Z., Cheng L., Wang R., Chen X., Kong Y., Feng F., Ahmad N., Li L., Liu X. Inhibition of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *J Biol Chem*. 2019; 294(25): 9911–23. doi: 10.1074/jbc.RA119.008152.
60. Li N., Xue W., Yuan H., Dong B., Ding Y., Liu Y., Jiang M., Kan S., Sun T., Ren J., Pan Q., Li X., Zhang P., Hu G., Wang Y., Wang X., Li Q., Qin J. AKT-mediated stabilization of histone methyltransferase WHSC1 promotes prostate cancer metastasis. *J Clin Invest*. 2017; 127(4): 1284–302. doi: 10.1172/JCI91144.
61. Asangani I.A., Ateeq B., Cao Q., Dodson L., Pandhi M., Kunju L.P., Mehra R., Lonigro R.J., Siddiqui J., Palanisamy N., Wu Y.M., Cao X., Kim J.H., Zhao M., Qin Z.S., Iyer M.K., Maher C.A., Kumar-Sinha C., Varambally S., Chinnaiyan A.M. Characterization of the EZH2-MMSET histone methyltransferase regulatory axis in cancer. *Mol Cell*. 2013; 49(1): 80–93. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.008.
62. Zhao Y., Garcia B.A. Comprehensive Catalog of Currently Documented Histone Modifications. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7(9). doi: 10.1101/cshperspect.a025064.
63. German J.G., Baylin S.B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003; 349(21): 2042–54. doi: 10.1056/NEJMra023075.
64. Wu Y., Sarkissyan M., Vadgama J.V. Epigenetics in breast and prostate cancer. *Methods Mol Biol*. 2015; 1238: 425–66. doi: 10.1007/978-1-4939-1804-1_23.
65. Lavery D.N., Bevan C.L. Androgen receptor signalling in prostate cancer: the functional consequences of acetylation. *J Biomed Biotechnol*. 2011. doi: 10.1155/2011/862125.
66. Severson T.M., Zhu Y., Prekovic S., Schuurman K., Nguyen H.M., Brown L.G., Hakkola S., Kim Y., Kneppers J., Linder S., Stelloo S., Liefstink C., van der Heijden M., Nykter M., van der Noort V., Sanders J., Morris B., Jenster G., van Leenders G.J., Pomerantz M., Freedman M.L., Beijersbergen R.L., Urbanucci A., Wessels L., Corey E., Zwart W., Bergman A.M. Enhancer profiling identifies epigenetic markers of endocrine resistance and reveals therapeutic options for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *medRxiv [Preprint]*. 2023. doi: 10.1101/2023.02.24.23286403.
67. Whyte W.A., Orlando D.A., Hnisz D., Abraham B.J., Lin C.Y., Kagey M.H., Rahl P.B., Lee T.I., Young R.A. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell*. 2013; 153(2): 307–19. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.035.
68. Valdés-Mora F., Gould C.M., Colino-Sanguino Y., Qu W., Song J.Z., Taylor K.M., Buske F.A., Statham A.L., Nair S.S., Armstrong N.J., Kench J.G., Lee K.M.L., Horvath L.G., Qiu M., Ilinykh A., Yeo-Teh N.S., Gallego-Ortega D., Stirzaker C., Clark S.J. Acetylated histone variant H2A.Z is involved in the activation of neo-enhancers in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017; 8(1). doi: 10.1038/s41467-017-01393-8.
69. Sayar E., Patel R.A., Coleman I.M., Roudier M.P., Zhang A., Mustafa P., Low J.Y., Hanratty B., Ang L.S., Bhatia V., Adil M., Bakbak H., Quigley D.A., Schweizer M.T., Hawley J.E., Kollath L., True L.D., Feng F.Y., Bander N.H., Corey E., Lee J.K., Morrissey C., Gulati R., Nelson P.S., Haffner M.C. Reversible epigenetic alterations mediate PSMA expression heterogeneity in advanced metastatic prostate cancer. *JCI Insight*. 2023; 8(7). doi: 10.1172/jci.insight.162907.
70. Yuan T.C., Veeramani S., Lin F.F., Kondrikou D., Zelivianski S., Igawa T., Karan D., Batra S.K., Lin M.F. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13(1): 151–67. doi: 10.1677/erc.1.01043.
71. Ковченко Г.А., Сивков А.В., Каприн А.Д. Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2024; 17(1): 75–85. [Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Kaprin A.D. The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology*. 2024; 17(1): 75–85. (in Russian)]. doi: 10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85. EDN: TCUWHH.
72. Sciarra A., Mariotti G., Gentile V., Voria G., Pastore A., Monti S., Di Silverio F. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int*. 2003; 91(5): 438–45. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.03066.x.
73. Li Z., Sun Y., Chen X., Squires J., Nowroozizadeh B., Liang C., Huang J. p53 Mutation Directs AURKA Overexpression via miR-25 and FBXW7 in Prostatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2015; 13(3): 584–91. doi: 10.1581/1541-7786.MCR-14-0277-T.
74. Xu X., Huang Y.H., Li Y.J., Cohen A., Li Z., Squires J., Zhang W., Chen X.F., Zhang M., Huang J.T. Potential therapeutic effect of epigenetic therapy on treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Asian J Androl*. 2017; 19(6): 686–93. doi: 10.4103/1008-682X.191518.
75. Antonarakis E.S. Targeting lineage plasticity in prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10): 1338–40. doi: 10.1016/S1470-2045-(19)30497-8.
76. Long Z., Deng L., Li C., He Q., He Y., Hu X., Cai Y., Gan Y. Loss of EHF facilitates the development of treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Cell Death Dis*. 2021; 12(1). doi: 10.1038/s41419-020-03326-8.
77. Wishahi M. Treatment-induced neuroendocrine prostate cancer and de novo neuroendocrine prostate cancer: Identification, prognosis and survival, genetic and epigenetic factors. *World J Clin Cases*. 2024; 12(13): 2143–46. doi: 10.12998/wjcc.v12.i13.2143.
78. Abida W., Cyrta J., Heller G., Prandi D., Armenia J., Coleman I., Cieslik M., Benelli M., Robinson D., Van Allen E.M., Sboner A., Fedrizzi T., Mosquera J.M., Robinson B.D., De Sarkar N., Kunju L.P., Tomlins S., Wu Y.M., Nava Rodrigues D., Loda M., Gopalan A., Reuter V.E., Pritchard C.C., Mateo J., Bianchini D., Miranda S., Carreira S., Rescigno P., Filipenko J., Vinson J., Montgomery R.B., Beltran H., Heath E.I., Scher H.I., Kantoff P.W., Taplin M.E., Schultz N., deBono J.S., Demichelis F., Nelson P.S., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M., Sawyers C.L. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(23): 11428–36. doi: 10.1073/pnas.1902651116.
79. Kaarijärvi R., Kaljunen H., Ketola K. Molecular and Functional Links between Neurodevelopmental Processes and Treatment-Induced Neuroendocrine Plasticity in Prostate Cancer Progression. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4). doi: 10.3390/cancers13040692.
80. Beltran H., Prandi D., Mosquera J.M., Benelli M., Puca L., Cyrta J., Marotz C., Giannopoulou E., Chakravarthi B.V., Varambally S., Tomlins S.A., Nanus D.M., Tagawa S.T., Van Allen E.M., Elemento O., Sboner A., Garraway L.A., Rubin M.A., Demichelis F. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med*. 2016; 22(3): 298–305. doi: 10.1038/nm.4045.
81. Chen R., Dong X., Gleave M. Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression. *BJU Int*. 2018; 122(4): 560–70. doi: 10.1111/bju.14207.
82. Clermont P.L., Lin D., Crea F., Wu R., Xue H., Wang Y., Thu K.L., Lam W.L., Collins C.C., Wang Y., Helgason C.D. Polycomb-mediated silencing in neuroendocrine prostate cancer. *Clin Epigenet*. 2015; 7(1). doi: 10.1186/s13148-015-0074-4.

83. Viré E., Brenner C., Deplus R., Blanchon L., Fraga M., Didelot C., Morey L., van Eynde A., Bernard D., Vanderwinden J.M., Bollen M., Esteller M., Di Croce L., de Launoit Y., Fuks F. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature*. 2006; 439(7078): 871–74. doi: 10.1038/nature04431. Erratum in: *Nature*. 2007; 446(7137): 824.

84. Beltran H., Rickman D.S., Park K., Chae S.S., Sboner A., MacDonald T.Y., Wang Y., Sheikh K.L., Terry S., Tagawa S.T., Dhir R., Nelson J.B.,

de la Taille A., Allory Y., Gerstein M.B., Perner S., Pienta K.J., Chinnaiyan A.M., Wang Y., Collins C.C., Gleave M.E., Demichelis F., Nanus D.M., Rubin M.A. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discovery*. 2011; 1(6): 487–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0130.

Поступила/Received 12.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 11.12.2024

Принята к публикации/Accepted 19.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковченко Григорий Александрович, младший научный сотрудник инновационного отдела, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2704-1821.

Сивков Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7751-6157.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ковченко Григорий Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Сивков Андрей Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Любченко Людмила Николаевна: анализ научной работы, рецензирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Любченко Л.Н. (доктор медицинских наук, профессор) и Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Grigori A. Kovchenko, Junior Researcher, Innovation Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrey V. Sivkov, MD, PhD, Deputy Director, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Liudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigori A. Kovchenko: study conception, analysis of scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.
Andrey V. Sivkov: study conception, analysis of scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Liudmila N. Lyubchenko: analysis of scientific work, scientific management.
Andrey D. Kaprin: analysis of scientific work, scientific management.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Lyubchenko L.N. and Prof. Kaprin A.D. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 125–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141
For citation: Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Lyzlova A.A., Chukhontseva I.A., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Mutations in the "hot spots" of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 125–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141

МУТАЦИИ В «ГОРЯЧИХ» ТОЧКАХ ГЕНОВ *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* И *DNMT3A* ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Е.Н. Воропаева^{1,2}, М.В. Бурундукова³, А.А. Лызлова⁴, И.А. Чухонцева^{2,3},
В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова²

¹НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»
Россия, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

⁴ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Аннотация

Цель исследования – систематизация и представление современных данных о распространенности, сочетанности и клиническом значении мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). **Материал и методы.** Проведен поиск доступных отечественных и зарубежных литературных источников, опубликованных в базах данных PubMed и РИНЦ за последние 10 лет. Найдено 509 источников. Из анализа были исключены публикации типа «Письма редактору» и «Комментарии» на опубликованные работы, исследования на животных и клеточных моделях, а также работы по вторичному ОМЛ, ОМЛ/миелодиспластическому синдрому. Использовались в основном более свежие работы с доступным полным текстом публикации на русском или английском языке. В результате в данную статью были включены 66 работ. Выполнен анализ результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS) образцов ОМЛ (1 567 взрослых пациентов и 144 детей), представленных в C-Bioportal for cancer genomics database (C-Bioportal). **Результаты.** В опубликованных научных исследованиях имеют место различный спектр одновременно исследуемых мутаций, разные методические подходы и небольшой объем исследуемых выборок пациентов с ОМЛ. Установлено, что на момент диагностики заболевания у больных может быть выявлено несколько драйверных мутаций в генах *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* и *DNMT3A*, что подразумевает их молекулярный синергизм, способствующий развитию опухоли. Имеющиеся данные свидетельствуют о накоплении рекуррентных мутаций генов *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* при лейкозогенезе, начиная от этапа клонального гемопоэза неустановленного значения и заканчивая дебютом ОМЛ или его рецидивом. Согласно результатам анализа C-Bioportal, на момент диагностики заболевания у 46,6 % больных имеются изолированные или сочетанные прогностически значимые мутации *DNMT3A* p.R882, *NPM1* p.W288Cfs*12, *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, а также *IDH2* p.R140; у 35 % – мутации, для которых разработаны препараты таргетного воздействия (ингибиторы *FLT3*, *IDH1* и *IDH2*); в каждом пятом (18,1 %) случае ОМЛ может быть обнаружена *NPM1* p.W288Cfs*12, которая используется в качестве самостоятельной мишени для молекулярной оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), а в трети случаев – мишени для оценки МОБ, которые должны исследоваться в сочетании с дополнительными маркерами (*FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, *IDH2* p.R140). **Заключение.** В связи с тем, что в реальной клинической практике до настоящего времени NGS остается малодоступным для пациентов методом, целесообразно скринирование популяции пациентов с ОМЛ на наличие имеющих клиническое значение мутаций в «горячих» точках рекуррентно мутирующих генов *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* и *DNMT3A*.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, клональная эволюция, «горячие» точки мутаций, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *DNMT3A*, прогноз, минимальная остаточная болезнь, таргетное лечение.

MUTATIONS IN THE “HOT SPOTS” OF THE *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* AND *DNMT3A* GENES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

E.N. Voropaeva^{1,2}, M.V. Burundukova³, A.A. Lyzlova⁴, I.A. Chukhontseva^{2,3},
V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova²

¹Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS
175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

²Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia
52, Red prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³City Clinical Hospital No. 2
21, Polzunova St., Novosibirsk, 630051, Russia

⁴State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

The purpose of the study was to systematize and present up-to-date data on the prevalence, combination and clinical significance of mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia (AML). **Material and Methods.** A search was conducted for available domestic and foreign literary sources published in the PubMed and RSCI database over the past 10 years. 509 sources were found. Publications such as “Letters to the Editor” and “Comments” on published works, animal and cell model studies, as well as works on secondary AML, AML/myelodysplastic syndrome were excluded from the analysis. Mostly more recent works with the full text of the publication available in Russian or English were used. As a result, 66 papers were included in this article. The results of high-performance sequencing AML samples (1567 adults and 144 children) presented in the C-Bioportal for cancer genomics database (C-Bioportal) were analyzed. **Results.** In published scientific studies, there is a different spectrum of simultaneously investigated mutations, different methodological approaches and a small volume of studied samples of patients with AML. It was found that at the time of diagnosis of leukemia in patients, several driver mutations in the *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* and *DNMT3A* genes may be detected, which implies their molecular synergy contributing to tumor development. The available scientific data indicate the accumulation of recurrent mutations of the *FLT3*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* and *IDH2* genes in leukemia, starting from the stage of clonal hematopoiesis of unknown significance and ending with the debut of AML or its recurrence. According to the results of the analysis of the C-Bioportal, at the time of diagnosis of the disease, 46.6 % of patients have isolated or combined prognostically significant mutations *DNMT3A* p.R882, *NPM1* p.W288Cfs*12, *FLT3*-ITD and *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, as well as *IDH2* p.R140; 35 % – mutations for which targeted drugs have been developed (*FLT3*, *IDH1* and *IDH2* inhibitors); in every fifth (18.1 %) case of AML *NPM1* p.W288Cfs*12 can be detected, which is used as an independent target for the molecular assessment of minimal residual disease (MRD), and in a third of cases, targets for the assessment of MRD, which should be studied in combination with additional markers (*FLT3*-ITD and *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, *IDH2* p.R140). **Conclusion.** Due to the fact that in real clinical practice, NGS remains an inaccessible method for patients to date, it is advisable to screen the population of patients with AML for the presence of clinically significant mutations in the “hot spots” of the recurrent mutating *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* and *DNMT3A* genes.

Key words: acute myeloid leukemia, clonal evolution, mutation hotspots, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *DNMT3A*, prognosis, minimal residual disease, targeted treatment.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутациями в клетках-предшественниках гемопоэза, приводящими к блоку дифференцировки и бесконтрольной пролиферации незрелых миелоидных элементов [1]. Острый миелоидный лейкоз относится к группе орфанных нозологий. Анализ заболеваемости ОМЛ в 1961–2020 гг. в 39 странах мира установил, что глобальная заболеваемость данным гемобластом находится на уровне 1,54 на 100 тыс. человек с большими региональными различиями. Так, в США данный показатель составил 4,3 на 100 тыс. человек, в то время как в Европе он варьировал от 2,62 случая

на 100 тыс. в Андорре до 4,05 случая на 100 тыс. в Великобритании (все оценки были скорректированы с учетом возраста). Таким образом, доля пациентов с ОМЛ может достигать 27–28 % от всех больных с гематологическими злокачественными новообразованиями и до 1,8–2,0 % от всех онкологических больных [2].

По данным НИИ онкологии им. П.А. Герцена, ежегодно в России регистрируется более 1 800 новых случаев ОМЛ [3]. Заболеваемость находится в среднем на уровне 3–5 человек на 100 тыс. населения в год, значительно возрастает после 60 лет и составляет 12–13 человек на 100 тыс. населения в возрасте старше 80 лет, тогда как среди детского населения Российской Федерации новые случаи

Таблица 1/Table 1

Общая частота мутаций в анализируемых генах по данным C-Bioportal [14]
Total frequency of mutations in the analyzed genes according to the C-Bioportal data [14]

Ген/Gene	Частота мутаций/Mutation frequency, %		p-value
	Взрослые/Adults (n=1567)	Дети/Children (n=144)	
<i>FLT3</i>	29,8	6,9	<0,001
<i>DNMT3A</i>	22,5	0	<0,001
<i>NPM1</i>	24,5	0,7	<0,001
<i>IDH1/2</i>	20,3	2,8	<0,001
<i>RUNX1</i>	11,6	0	<0,001
<i>TP53</i>	8,8	0	<0,001
<i>CEBPA</i>	5,3	0	0,005
<i>ASXL1</i>	8,5	0	<0,001
<i>BCOR</i>	4,9	0,7	0,021
<i>EZH2</i>	3,1	1,4	0,250
<i>SF3B1</i>	4,8	1,4	0,061
<i>SRSF2</i>	10,5	0	<0,001
<i>STAG2</i>	5,7	0	0,004
<i>U2AF1</i>	4,9	0,7	0,021
<i>ZRSR2</i>	1,5	0	0,138

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ОМЛ регистрируются с частотой 0,7–1,2 на 100 тыс. в год (20 % от всех острых лейкозов и 6 % от всех опухолей у детей). Медиана возраста развития ОМЛ составляет 65 лет [1, 3].

Острый миелоидный лейкоз является одной из наиболее агрессивных форм гематологических злокачественных новообразований с плохим ответом на полихимиотерапию и общей 5-летней выживаемостью менее 26 % [4]. Классификация опухолевых заболеваний кроветворной ткани ВОЗ (2022 г.) демонстрирует изменение современных подходов к диагностике ОМЛ, является отражением выраженной гетерогенности данного гемобластоza и отдельно выделяет варианты заболевания с рекуррентными цитогенетическими и молекулярно-генетическими поломками [5]. Целесообразность вычленения их из общей массы случаев ОМЛ обусловлена возможностями таргетного лечения и выраженной прогностической значимостью данных хромосомных перестроек и генных мутаций, что позволяет использовать их в качестве маркеров для выделения группы пациентов с лейкозом, нуждающихся в выполнении в первой полной ремиссии заболевания аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [6].

С применением технологии секвенирования следующего поколения (NGS) выявлено не только большое разнообразие генетических нарушений при ОМЛ, но и целый спектр повторяющихся мутаций [7]. Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОМЛ привел к разработке таргетных препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на белки с измененной в результате точечной мутации или хромосомной транслокации

функцией. Ряд генных поломок может использоваться в качестве мишеней для контроля эффективности лечения, мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) и ранней диагностики рецидивов заболевания [1].

Целью исследования явились систематизация и представление современных данных о распространённости, сочетанности и клиническом значении мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* при ОМЛ. Поскольку в опубликованных научных исследованиях имеют место различный спектр исследуемых мутаций, различные методические подходы и небольшой объем обследуемых выборок [8–13], нами выполнен анализ результатов высокопроизводительного секвенирования образцов ОМЛ, представленных в C-Bioportal for cancer genomics database (C-Bioportal) [14].

Мутационный профиль образцов ОМЛ по данным C-Bioportal

По данным литературы, мутационный профиль ОМЛ характеризуется высокой степенью гетерогенности и сложности, подразумевающей наличие или отсутствие кооперирующих мутаций в генах гемопоэтических факторов транскрипции, а также ответственных за эпигенетическую регуляцию, контроль пролиферации и внутриклеточных сигнальных путей [15]. В базе C-Bioportal представлены результаты высокопроизводительного секвенирования образцов 1 567 взрослых и 144 детей, больных ОМЛ. В рамках данной работы были проанализированы частота и сочетанность мутаций в рекуррентно повреждаемых генах *FLT3*, *DNMT3A*, *NPM1* и *IDH1/2* и мутаций в генах *RUNX1*, *TP53*, *CEBPA*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*,

Таблица 2/Table 2

Оценка сочетанности мутаций в анализируемых генах у взрослых, больных ОМЛ, по данным C-Bioportal [14]

Assessment of the combination of mutations in the analyzed genes in adult patients with AML according to the C-Bioportal [14]

Мутация гена 1/ Gene 1 mutation	Мутация гена 2/ Gene 2 mutation	Log2 Odds Ratio*	p-value*	q-value*	Тенденция/Tendency
<i>NPM1</i>	<i>RUNX1</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>TP53</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>ASXL1</i>	-2,446	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>BCOR</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>U2AF1</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>EZH2</i>	-2,482	<0,001	0,002	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>SF3B1</i>	-1,643	<0,001	0,003	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>SRSF2</i>	-0,908	0,002	0,007	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>SRSF2</i>	-1,930	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>TP53</i>	-1,395	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>RUNX1</i>	-1,057	<0,001	0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>SF3B1</i>	-1,281	0,010	0,021	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>ASXL1</i>	-1,038	0,003	0,007	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>SRSF2</i>	-1,462	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>STAG2</i>	-1,195	0,002	0,006	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>ASXL1</i>	-0,919	0,002	0,007	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>CEBPA</i>	-1,545	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>EZH2</i>	-1,516	0,006	0,014	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>TP53</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>IDH2</i>	<i>SF3B1</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>IDH2</i>	<i>TP53</i>	-1,369	0,006	0,014	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>IDH1</i>	<i>SF3B1</i>	<-3	0,001	0,004	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>SF3B1</i>	1,607	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH2</i>	<i>SRSF2</i>	2,349	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH2</i>	<i>ASXL1</i>	0,966	0,005	0,012	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH2</i>	<i>RUNX1</i>	0,813	0,007	0,017	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH1</i>	<i>SRSF2</i>	1,242	<0,001	0,001	Сочетание/Co-occurrence

Примечания: * – приведены результаты анализа сочетанного выявления мутаций путем вычисления Log2 отношения шансов (Log2 Odds Ratio) и точного критерия Фишера (p-value) с поправкой на множественность сравнений с помощью процедуры Бенджамини–Хохберга (q-value); таблица составлена авторами.

Notes: * – the results of the analysis of the combined detection of mutations by calculating the Log2 odds Ratio and the exact Fisher criterion (p-value), adjusted for the multiplicity of comparisons using the Benjamin–Hochberg procedure (q-value) are presented; created by the authors.

SF3B1, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, имеющих неблагоприятное прогностическое значение при ОМЛ, согласно стратификации рисков European Leukaemia Net 2022 (Европейской сети по борьбе с лейкемией, ELN 2022 Risk Stratification) [16]. Все они, за исключением мутаций в генах *EZH2*, *SF3B1* и *ZRSR2*, значимо чаще регистрируются у взрослых пациентов с ОМЛ (табл. 1). При этом мутации в генах *FLT3*, *DNMT3A*, *NPM1* и *IDH1/2* в подавляющем большинстве носят взаимоисключающий характер либо независимы от прогностически неблагоприятных драйверных мутаций в генах *RUNX1*, *TP53*, *CEBPA*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2* (табл. 2). Вместе с тем, установлена достоверная сочетаемость в образцах больных ОМЛ мутаций в гене *IDH1/2* с мутациями в *SRSF2*, в гене *IDH2* – с мутациями в *ASXL1* и *RUNX1*, а также в гене *FLT3* – с мутациями

в *SF3B1*. Ген *ASXL1*, как известно, кодирует регулирующий эпигенетическое метение и транскрипцию одноименный ядерный белок, *RUNX1* отвечает за синтез фактора транскрипции, регулирующего дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в зрелые клетки крови, тогда как продукты генов *SRSF2* и *SF3B1* необходимы для нормальной работы сплайсосомы [17].

Поскольку C-Bioportal аккумулирует данные различных исследований с индивидуальным набором представляемых клинических характеристик, полная клиническая информация была доступна не для всех больных ОМЛ. Дальнейший анализ с разделением взрослых пациентов в зависимости от возраста – моложе и старше 60 лет – показал, что мутации в генах *FLT3*, *DNMT3A* и *NPM1* в данных подгруппах встречаются практически с одинаковой частотой (табл. 3).

Таблица 3/Table 3

Частота мутаций в анализируемых генах по данным C-Bioportal в зависимости от возраста [14]
Frequency of mutations in the analyzed genes according to the C-Bioportal data depending on the age [14]

Ген/Gene	Частота мутаций/Mutation frequency, %		p-value
	60 лет и старше/60 years and older (n=84)	18–59 лет/18–59 years old (n=113)	
<i>FLT3</i>	27,4	29,2	0,780
<i>DNMT3A</i>	26,2	25,7	0,934
<i>NPM1</i>	26,2	28,3	0,741
<i>IDH1/2</i>	17,9	4,4	0,115
<i>RUNX1</i>	15,5	4,4	0,008
<i>TP53</i>	13,1	4,4	<0,001
<i>CEBPA</i>	2,4	9,7	0,040
<i>ASXL1</i>	4,8	0,9	0,088
<i>BCOR</i>	1,2	0,9	0,833
<i>EZH2</i>	2,4	0,9	0,397
<i>SF3B1</i>	1,2	0	0,100
<i>SRSF2</i>	1,2	0	0,100
<i>STAG2</i>	4,8	1,8	0,227
<i>U2AF1</i>	8,3	0,9	0,009
<i>ZRSR2</i>	0	0	1,000

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Ассоциация мутаций в генах *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2* с прогнозом и рецидивами у больных ОМЛ

Association of mutations in the *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* and *IDH2* genes with prognosis and relapses in patients with AML

Мутации в гене/ Gene mutations	Рецидив/Relapse			Группа риска по ELN 2017/Risk group according to ELN 2017			p-value 1–2 1–3 2–3
	Нет/No (n=59)	Да/Yes (n=824)	p-value	Благоприятного/ Favorable (n=142)	Промежуточного/ Intermediate (n=220)	Высокого/ Adverse (n=225)	
				1	2	3	
<i>NPM1</i>	47,5	24,3	<0,001	53,5	15,9	2,2	<0,001 <0,001 <0,001
<i>FLT3</i>	49,2	29,5	0,002	28,9	27,7	22,2	0,813 0,151 0,180
<i>DNMT3A</i>	25,4	21,5	0,479	27,5	23,2	15,1	0,358 0,004 0,031
<i>IDH1/2</i>	13,6	20,3	0,212	19,7	20,5	19,1	0,865 0,886 0,723

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

В литературе имеются данные о том, что средний возраст начала заболевания у пациентов с мутациями в генах изоцитратдегидрогеназ составляет 67 лет [18]. При анализе данных C-Bioportal нами также была установлена в 4 раза большая частота мутаций в гене *IDH1/2* у пожилых больных (старше 60 лет), хотя уровень значимости различий не достиг высокой значимости ($p=0,115$), в отличие от мутаций в генах *RUNX1* ($p=0,008$), *TP53* ($p<0,001$)

и *U2AF1* ($p=0,009$), встречающихся с большей частотой у пациентов старше, или в гене *CEBPA* ($p=0,040$), встречающихся чаще у пациентов моложе 60 лет. Эти данные в независимом анализе позволили подтвердить результаты, полученные ранее на небольших выборках больных ОМЛ [19–21].

Установлено (табл. 4), что в выборке из 883 пациентов C-Bioportal с доступными по исходу заболевания данными мутации в гене *NPM1* в 2

Таблица 5/Table 5

Частоты мутаций в генах *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2* в зависимости от данных кариотипирования

Frequencies of mutations in the *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* and *IDH2* genes depending on karyotyping data

Мутации в гене/ Gene muta- tions	Данные кариотипа/ Karyotype data			Цитогенетические нарушения группы риска по ELN 2022/ Cytogenetic disorders of the risk group according to ELN 2022			p-value 1–2 1–3 2–3
	Норма/ Norma (n=612)	Нарушения/ Aberrations (n=757)	p-value	Благоприятного/ Favorable (n=84) 1	Промежуточного/ Intermediate (n=343) 2	Высокого/ Adverse (n=330) 3	
<i>NPM1</i>	40,0	8,6	<0,001	2,4	14,0	4,5	0,004 0,373 <0,001
<i>FLT3</i>	37,6	22,3	<0,001	10,7	29,4	17,6	<0,001 0,128 <0,001
<i>DNMT3A</i>	33,0	14,3	<0,001	4,8	18,7	12,1	0,002 0,051 0,019
<i>IDH1/2</i>	26,8	14,8	<0,001	0	21,3	11,8	<0,001 <0,001 <0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

раза ($p<0,001$), в гене *FLT3* в 1,7 раза чаще регистрируются у пациентов без рецидивов ($p=0,002$), а частота мутации в гене *NPM1* в отличие от мутаций в *FLT3* значительно различается в подгруппах благоприятного, промежуточного и высокого риска по ELN 2017 и составляет 53,5, 15,9 и 2,2 % соответственно ($p<0,001$). В отсутствие ассоциации мутаций в гене *DNMT3A* с рецидивами ОМЛ показано значительное снижение их частоты ($p<0,05$) в подгруппе высокого риска, согласно ELN 2017. Различий по частоте регистрации мутаций в генах *IDH1/2* в анализируемых подгруппах не выявлено.

Поскольку в 2022 г. ELN обновила свои рекомендации по стратификации рисков при ОМЛ, нами выполнен анализ частот мутаций в анализируемых генах в различных цитогенетических подгруппах [22]. Данные кариотипирования были доступны для 1 369 взрослых пациентов с ОМЛ (табл. 5). Установлено, что мутационный статус генов *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A* и *IDH1/2* у пациентов с нормальным кариотипом выявляется в 40,0; 37,6; 33,0 и 26,8 % случаев, что значительно чаще, чем в подгруппе больных с хромосомными aberrациями: 8,6; 22,3; 14,3 и 14,8 % ($p<0,001$).

Показана значимо более высокая частота выявления мутаций во всех анализируемых генах *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A* и *IDH1/2* в подгруппе промежуточного риска (табл. 5). К подгруппе благоприятного цитогенетического риска, согласно ELN 2022, отнесены случаи ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22.1)$; $inv(16)(p13.1q22)$ и $t(16;16)(p13.1;q22)$. К подгруппе высокого риска – случаи с $t(6;9)(p23;q34.1)$; $t(v;11q23.3)$;

$t(9;22)(q34.1;q11.2)$; $inv(3)(q21.3q26.2)$ или $t(3;3)(q21.3;q26.2)$; $t(3q26.2;v)$; -5 или $del(5q)$; -7 ; $-17/abn(17p)$; комплексным или моносомным кариотипом. К группе промежуточного риска – случаи с $t(9;11)(p21.3;q23.3)$ и цитогенетическими аномалиями, не классифицируемыми как факторы благоприятного или высокого риска.

Значение мутаций в гене *DNMT3A* при ОМЛ

Ген *DNMT3A* расположен на 2p23.3 хромосомы и кодирует фермент ДНК-метилтрансферазу 3А (*DNMT3A*), ответственную за эпигенетическую регуляцию экспрессии генов путем *de novo* метилирования ДНК [23]. *DNMT3A* млекопитающих имеет в своей структуре несколько доменов: на N-концевой части располагается регуляторный PWWP домен, обеспечивающий ядерное расположение белка, связывание с хроматином и взаимодействие с регуляторными молекулами; на С-концевой части – ДНК-метилтрансферазный домен, обладающий высокой степенью консервативности и необходимый для метилирования CpG-ди-нуклеотидов ДНК [24]. Эффект инактивирующих мутаций в гене *DNMT3A* заключается в гипометилировании всего генома, включая регионы промоторных/регуляторных последовательностей различных протоонкогенов, что может приводить к активации их экспрессии [25].

Согласно данным, представленным в C-Biportal, соматические мутации *DNMT3A* достаточно широко распределены по всей последовательности открытой рамки считывания гена и могут пред-

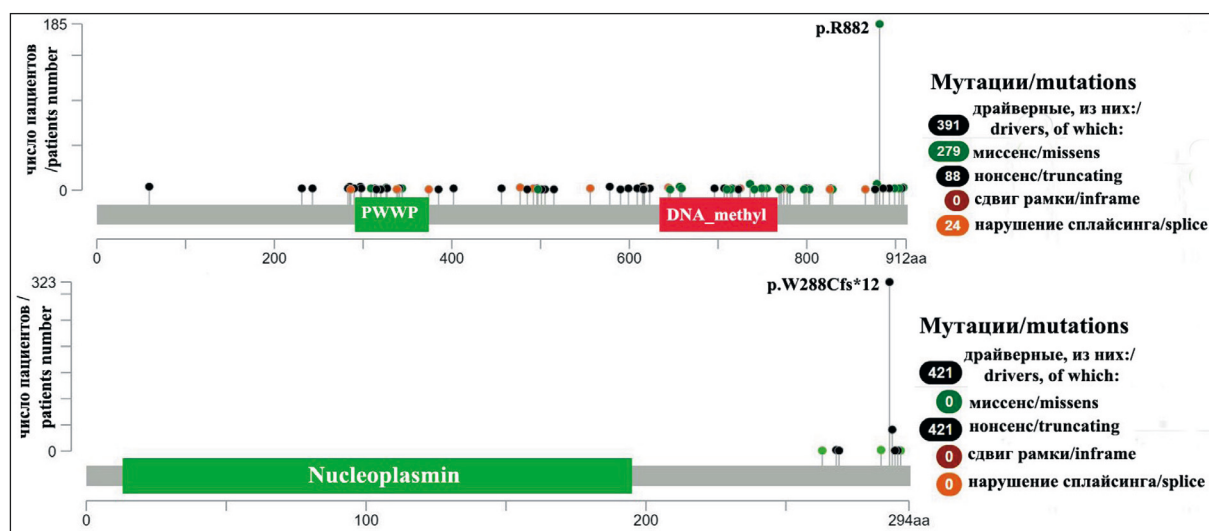


Рис. 1. Спектр мутаций в генах *DNMT3A* (вверху) и *NPM1* (внизу) при ОМЛ, полученный при анализе данных C-Bioportal [14].

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. The spectrum of mutations in the *DNMT3A* (top) and *NPM1* (bottom) genes in AML, obtained by analyzing data from the C-Bioportal [14]. Note: created by the authors

ставлять собой нонсенс-мутации, мутации с нарушением сплайсинга и миссенс-замены, большая часть которых приводит к аминокислотной замене в кодоне 882 (p.R882) (рис. 1).

DNMT3A p.R882 располагается в ДНК-метилтрансферазном домене. Эффектом ее является утрата не только каталитической функции, но и способности к взаимодействию с регуляторными молекулами. Показана ее корреляция с изменением паттернов метилирования ДНК и экспрессией широкого спектра генов при ОМЛ [26]. Имеются сведения о том, что у пациентов с ОМЛ и мутантным статусом *DNMT3A* уровень лейкоцитов в крови значимо выше, чем у пациентов без мутаций [27]. Установлено, что они чаще выявляются у лиц с гиперлейкоцитозом, пожилых больных, а также при М4 и М5 вариантах лейкоза, согласно FAB-классификации (франко-американско-британской) [9, 28].

подавляющая часть публикаций свидетельствует, что у пациентов с ОМЛ в условиях химиотерапии они связаны с плохим прогнозом вне зависимости от возраста пациентов, но особенно значимо у лиц старше 60 лет [29]. У больных, перенесших трансплантацию, мутации *DNMT3A* отрицательно влияют на выживаемость при нормальном кариотипе и ко-мутациях *NPM1* или *FLT3-ITD*, но не оказывают влияния на результаты после трансплантации в случае их изолированного выявления [30].

Знание о мутационном статусе *DNMT3A* может оказаться полезным при выборе терапии заболевания. Так, мутация p.R882 обуславливает снижение чувствительности к препаратам антрациклинового ряда и даунорубину [31]. Кроме того, показана потенциальная связь между мутациями в гене *DNMT3A*, снижением активности DNMT3A и более высокой чувствительностью миелобластов к

гипометилирующим препаратам. Считается, что идентификация данного типа нарушений позволит выделять подгруппу пациентов с ОМЛ с большим потенциалом ответа на лечение децитабином [30].

Мутации в гене *NPM1* и их значение у больных ОМЛ

Ген *NPM1* расположен на 5q35 и отвечает за синтез фосфопротеина, относящегося к семейству белков нуклеофосмина. Основные функции NPM1 связаны с такими внутриклеточными процессами, как обеспечение постоянства генома, ремоделирование структуры хроматина, репликация ДНК, регуляция транскрипции, формирование рибосом. Также данный белок участвует в функционировании ARF/p53-зависимого сигнального пути, необходимого для защиты клеток от опухолевой трансформации [31].

Согласно результатам анализа данных C-Bioportal (рис. 1), соматические мутации *NPM1* выявляются в каждом четвертом случае ОМЛ у взрослых, а, по данным литературы, являются специфичными для данного типа лейкоза. Так, мутации *NPM1* редко были описаны при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, однако, как показало дальнейшее наблюдение, все эти случаи в течение короткого времени прогрессировали в ОМЛ [32]. В отличие от мутаций, связанных с клональным кроветворением (например, *DNMT3A*, *TET2*, *SF3B1* и т. д.), мутация *NPM1* действует как «мутация-привратник», способствуя запуску лейкомогенеза. Ее приобретение, по-видимому, является «первым ударом» в развитии манифестного лейкоза [33].

Наиболее частыми при ОМЛ являются мутации p.W288Cfs*12 по типу коротких вставок в гене. Они характеризуются высоким разнообразием (несколько десятков вариантов), однако наиболее

Таблица 6/Table 6

Наиболее частые типы мутаций в экзоне 12 гена *NPM1*
The most common types of mutations in exon 12 of *NPM1* gene

Тип/Type	Транскрипты гена <i>NPM1</i> (фрагмент экзона 12)/Transcripts of <i>NPM1</i> gene (fragment of exon 12)		
Канонический/Canonical	gatctctg	—	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный A/Mutant A	gatctctg	TCTG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный B/Mutant B	gatctctg	CATG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный C/Mutant C	gatctctg	CGTG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный D/Mutant D	gatctctg	CCTG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

распространены мутации типа A-D (табл. 6), представляющие собой вставки четырех нуклеотидов в 12-м экзоне гена [14]. Результатом подобных мутаций является изменение структуры С-концевой части фосфопротеина, что делает невозможным его транспорт в ядро клетки для осуществления канонических функций. Поэтому случаи *NPM1* p.W288Cfs*12 характеризуются накоплением данного белка в цитоплазме, которое можно подтвердить с помощью иммуоцитохимического окрашивания [13]. Случаи с мутациями в *NPM1*, в том числе p.W288Cfs*12, на момент диагностики ОМЛ, как правило, характеризуются гиперлейкоцитозом с высоким процентом бластов и частыми экстрамедуллярными поражениями [32].

Согласно Классификации опухолевых заболеваний кроветворной ткани ВОЗ 2022 г., ОМЛ с мутациями *NPM1* выделен в отдельный вариант [5], поскольку выявление мутантного статуса *NPM1* в изолированном виде имеет благоприятное прогностическое значение [1]. Однако ко-мутации *FLT3*, *DNMT3A* и *IDH1/2* в значительной мере нивелируют данную ассоциацию [14], тогда как выявляемые у небольшого числа пациентов (до 15 %) дополнительные хромосомные аномалии (+8, +4, del(9q) и +21 и другие нарушения кариотипа) не имеют каких-либо прогностических последствий для общей выживаемости пациентов с ОМЛ [32].

В соответствии с современными рекомендациями ELN, вне зависимости от возраста пациенты с ОМЛ без цитогенетических нарушений, но с изолированными мутациями *NPM1* могут быть отнесены к группе благоприятного прогноза, характеризующейся отсутствием показаний к выполнению аллоТГСК в первой полной ремиссии. Вместе с тем, соматически сохраненные пациенты в возрасте до 60 лет с мутированным *NPM1* нуждаются в интенсивной химиотерапии [6, 12]. В настоящее время проводятся функциональные геномные исследования, целью которых является выявление чувствительности ОМЛ с такими комбинаторными мутационными событиями к тем или иным сочетаниям препаратов.

Варианты мутаций в гене *FLT3* у пациентов с ОМЛ

Ген *FLT3* расположен на 13q12 хромосоме и кодирует сложную по своей структуре FMS-подобную рецепторную тирозинкиназу 3-го типа, которая в основном экспрессируется стволовыми кроветворными клетками [34]. N-концевая внеклеточная рецепторная часть белка, необходимая для связывания с лигандом, и С-концевая внутриклеточная часть молекулы *FLT3*, включающая подмембранный домен и два каталитических тирозинкиназных домена (tyrosine kinase domains, TKD1 и TKD2), соединяются друг с другом трансмембранным доменом [34]. Активация рецепторной тирозинкиназы *FLT3* сопровождается запуском STAT5, RAS/MAP и PI3K/AKT сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и выживание кроветворных клеток [33, 34].

При ОМЛ рекуррентными являются internal tandem duplication (внутреннее тандемное удвоение нуклеотидов, *FLT3*-ITD) в 14–15-м экзонах гена, а также однонуклеотидные замены в 20-м экзоне, кодирующем TKD1 (*FLT3*-TKD) (рис. 2). При этом суммарно частота мутаций в *FLT3* у взрослых больных, по данным анализа C-Bioportal, составляет около 30 %.

Данные NGS свидетельствуют, что *FLT3*-ITD имеют большой полиморфизм по протяженности (от единичных до сотен нуклеотидов) повторов и их расположению в последовательности гена [14]. Результатом таких мутаций является изменение трехмерной организации тирозинкиназы, сопровождающееся переходом ее в активное состояние, независимо от наличия или отсутствия связывания внеклеточной рецепторной части белка и лиганда. Запускаемый при этом каскад реакций в конечном итоге приводит к блоку апоптоза и неконтролируемой пролиферации гемопоэтических стволовых клеток [34].

Наиболее частым вариантом *FLT3*-TKD являются замены в кодоне 835 (p.D835). Они также приводят к активации тирозинкиназы, но отличаются от *FLT3*-ITD по своим трансформирующим возможностям. В частности, показано, что лейкозные

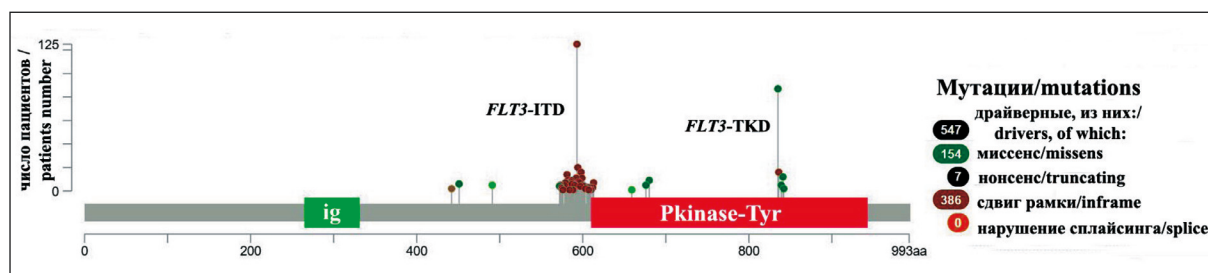


Рис. 2. Спектр мутаций в генах *FLT3* при ОМЛ, полученный при анализе данных C-Bioportal [14].

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The spectrum of mutations in the genes *FLT3* in AML, obtained by analyzing data from the C-Bioportal [14].

Note: created by the authors

клетки с нормальным кариотипом в зависимости от типа мутаций в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD или *FLT3*-TKD) имеют различный экспрессионный профиль [35].

Литературные данные свидетельствуют о наличии ассоциации мутаций *FLT3*-ITD с острым промиелоцитарным лейкозом, в основе развития которого лежат генные перестройки *DEK-NUP214* и *PML-RARA*, а также выраженным лейкоцитозом и повышенным процентом бластных клеток в периферической крови и костном мозге пациентов с ОМЛ [36]. Мутации *FLT3*-ITD имеют крайне неблагоприятное прогностическое значение, ассоциированы с высоким риском рецидива ОМЛ и значительным снижением общей выживаемости пациентов [35]. Их выявление свидетельствует о необходимости проведения у пациента аллотГСК в первой полной ремиссии [6].

В ранних исследованиях получены данные о большом прогностическом значении так называемой аллельной нагрузки – показатель соотношения доли мутантного аллеля к «дикому» типу гена, отражающий количество мутировавших клеток [1]. Однако более позднее исследование, проведенное на подгруппе пациентов с ОМЛ промежуточно-го цитогенетического риска, показало высокую частоту рецидивов (до 68–79 %) независимо от аллельной нагрузки *FLT3*-ITD [37]. Установлено, что аллотГСК способствует улучшению общей и безрецидивной выживаемости пациентов независимо от аллельной нагрузки [38].

Прогностическая значимость мутаций *FLT3*-TKD, по данным отдельных исследований, противоречива [11, 35, 39]. Однако данные метаанализа с включением 1 160 взрослых пациентов с ОМЛ показали их потенциальную клиническую значимость [40]. Важность мутаций *FLT3*-TKD становится еще более очевидной по мере появления целенаправленных ингибиторов FLT3 [7, 41, 42].

Раннее выявление мутаций в гене *FLT3* может обеспечить проведение таргетного лечения, которое позволяет пациентам с ОМЛ достигать более длительных ремиссий. В настоящее время разработан целый ряд препаратов, направленных против тирозинкиназной активности FLT3 [43]. Ингибиторы FLT3 первого поколения (сорафениб,

мидостаурин, лестауртиниб) представляют собой мультикиназные ингибиторы широкого спектра действия. Ингибиторы FLT3 второго поколения (кизартиниб, креноланиб, гилтеритиниб) более эффективны и специфичны, а, следовательно, обладают меньшей токсичностью [43].

Вместе с тем, первичная и вторичная (приобретенная) резистентность к ингибиторам FLT3 остается сложной клинической задачей, требующей изучения комбинации данных препаратов с другими подходами (стандартная химиотерапия, гипометилирующие агенты, ингибиторы контрольных иммунных точек) в различные этапы лечения (индукционная, поддерживающая терапия, на этапах рецидива или при рефрактерном течении заболевания).

Данные о мутациях в генах *IDH1* и *IDH2* при ОМЛ

Гены *IDH1* и *IDH2* расположены на 2q34 и 15q26.1 и кодируют изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (*IDH1* и *IDH2*) соответственно. Последние являются ключевыми компонентами цикла Кребса, а именно NADP⁺-зависимыми ферментами, которые катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до альфа-кетоглутарата. Полученная молекула альфа-кетоглутарата используется ферментами семейства ТЕТ при катализе деметилирования гистона и деметилирования ДНК в энхансерных областях генов-супрессоров опухолей [44, 45].

Мутации *IDH1* при ОМЛ по данным C-Bioportal отмечаются у 7,9 % пациентов и представлены единственной заменой в 132 кодоне гена (p.R132). Общая частота мутаций *IDH2* составляет 11,3 %, при этом наиболее распространенными являются миссенс-замены в кодоне 140 (p.R140) (рис. 3). Согласно данным литературы, они часто обнаруживаются у пациентов с нормальным кариотипом и мутациями в гене *NPM1* [39].

Случаи ОМЛ с мутациями в *IDH1/2* представляют собой классический пример злокачественных новообразований с перепрограммированием метаболизма. Мутантные формы изоцитратдегидрогеназы *IDH1* и *IDH2* производят (D)-2-гидроксиглутарат из альфа-кетоглутарата. (D)-2-гидроксиглутарат, нака-

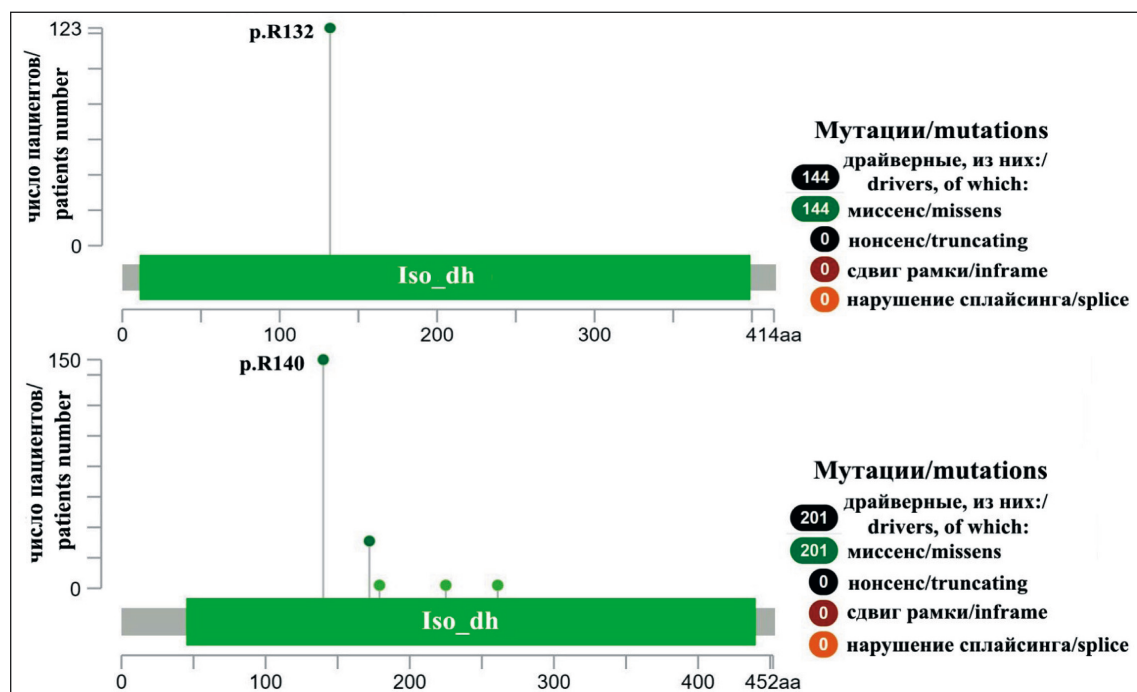


Рис. 3. Спектр мутаций в генах *IDH1* (вверху) и *IDH2* (внизу) при ОМЛ, полученный при анализе данных C-Bioportal [14]. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. The spectrum of mutations in the genes *IDH1* (top) and *IDH2* (bottom) in AML, obtained by analyzing data from the C-Bioportal [14]. Note: created by the authors

пливаясь в клетках в очень высоких концентрациях, ингибирует функцию ферментов, в норме зависящих от альфа-кетоглутарата (метилцитозиндиоксигеназы семейства ТЕТ и гистонлизиндеметилазы) [42]. Так, мутации *IDH1/2* приводят к гиперметилированию ДНК и гистонов. Результатом описанных эпигенетических изменений является нарушение экспрессии широкого спектра генов – активация протоонкогенов и инактивация генов-онкосупрессоров. Это, в свою очередь, усиливает пролиферацию стволовых кроветворных клеток, блокирует дифференцировку гранулоцитов и вызывает клональную экспансию генетически поврежденных клеток [42, 43].

Литературные данные свидетельствуют, что клинически пациенты с мутациями в генах изоцитратдегидрогеназ на момент постановки диагноза имеют более высокое количество тромбоцитов, костномозговых и периферических бластов, а также более выраженную нейтропению [18]. Проведен ряд работ, целью которых была оценка прогностического значения выявления у пациентов с ОМЛ мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, возможности использования их при планировании терапии и для выделения группы больных лейкозом высокого риска рецидива. В недавнем метаанализе Xu et al., основанном на анализе 33 исследований с общим количеством больных 12 747, было показано, что мутации *IDH1* были связаны с худшей выживаемостью и более низкой вероятностью полной ремиссии, особенно у пациентов с нормальным кариотипом. С другой стороны, показано, что в изолированном варианте мутации *IDH2* по срав-

нению с мутациями *IDH1* ассоциированы с более благоприятным прогнозом, а мутации в «горячих» точках гена *IDH2* p.R140 и p.R172 – с лучшими показателями выживаемости, особенно в подгруппе промежуточного риска, согласно ELN [43]. Следует упомянуть также данные R.J. Molenaar et al., которые показали, что germ-line мутации *IDH1* были связаны с наихудшим прогнозом по сравнению с субклональными мутациями в данном гене, такой зависимости не установлено в отношении мутаций в *IDH2* [44].

Известно также, что мутации как гена *IDH1*, так и *IDH2* в случае выявления ко-мутаций в генах *NMP1* и *FLT3-ITD* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания и плохим клиническим исходом [45, 46]. Вариантом терапевтической тактики, способной уменьшить или преодолеть негативное прогностическое влияние мутаций *IDH1/2*, является выполнение аллотГСК в качестве консолидации ремиссии после первой линии лечения [47].

Установлено, что онкогенные эффекты мутаций *IDH1* и *IDH2* могут быть ослаблены при введении в клетки ингибиторов изоцитратдегидрогеназ. Иво-сидениб и энасидениб стали первыми применяемыми в лечении ОМЛ селективными ингибиторами мутантных *IDH1* и *IDH2* соответственно [41, 48]. Их использование у пациентов с рефрактерным и/или рецидивирующим ОМЛ – носителей мутаций *IDH1* и *IDH2* показало эффективность в виде клинического ответа у значительной части пациентов, в том числе с достижением полной ремиссии у 20 %

больных, в ряде случаев ремиссия сохранялась более 2 лет [33, 41, 49].

Вместе с тем, широкое применение данных лекарственных средств ограничено в силу наличия у них ряда тяжелых побочных реакций, включая синдром дифференцировки (фебрильная лихорадка, отек легких, увеличение массы тела, легочные инфильтраты, гипоксия и одышка) [50]. Недостаточно изученными являются и причины первичной и вторичной резистентности клеток ОМЛ к селективным ингибиторам IDH1 и IDH2 [51].

Анализ мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* по данным C-Bioportal у взрослых больных ОМЛ

Выше были приведены литературные данные о клиническом значении этих мутаций при ОМЛ, а также сведения об общей частоте и вариантах мутаций *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* при данном гемобластозе, полученные при анализе содержащихся в C-Bioportal результатов NGS.

Вместе с тем, следует отметить, что существует диспропорция в области здравоохранения между различными странами и внутри самих стран по доступности генетического тестирования онкологических больных. В мировой реальной клинической практике NGS до настоящего времени может быть выполнено, главным образом, в крупных референс-лабораториях и центрах. Оно остаётся малодоступным методом в силу как высокой стои-

мости исследования и методической сложности, так и длительных сроков ожидания до получения результатов анализа [10, 52, 53]. Последнее свидетельствует о преимуществах скрининга при ОМЛ рекуррентных мутаций в «горячих» точках описываемых генов, частота и сочетанность которых также были проанализированы по данным C-Bioportal [14].

В целом, в выборке из 1 567 пациентов, представленных в базе данных, около половины ($n=730$, 46,6 %) взрослых больных ОМЛ имели изолированные или сочетанные мутации в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A*, а именно: мутацию *DNMT3A* p.R882 имели 173 (11,0 %), *NPM1* p.W288Cfs*12 – 283 (18,1 %), *FLT3*-ITD – 253 (16,1 %), *FLT3*-TKD – 91 (5,8 %), *IDH1* p.R132 – 122 (7,8 %) и *IDH2* p.R140 – 154 (9,8 %) пациента. В общей сложности 550 (35,1 %) пациентов имели анализируемые мутации в «горячих» точках генов *FLT3* и *IDH1*, *IDH2*, для которых разработаны препараты таргетного воздействия, 677 (43,2 %) – мутации, которые могут служить мишенями для отслеживания МОБ.

Как видно из рис. 4 и табл. 7, мутации *IDH1* p.R132 и *IDH2* p.R140 являются взаимоисключающими событиями при ОМЛ ($q=0,005$). Вместе с тем, лишь в трети случаев (52/173, 30,1 %) у пациентов мутация *DNMT3A* p.R882 встречается в изолированном варианте. В 47,4 % случаев данная мутация сочетается с *NPM1* p.W288Cfs*12, в 34,1 % – с мутациями в «горячих» точках *FLT3*,

Таблица 7/Table 7

Оценка сочетанности мутаций в «горячих» точках генов при ОМЛ по данным C-Bioportal [14] Assessment of the combination of mutations in the “hot spots” of genes in AML according to the C-Bioportal [14]

Мутация1/Mutation1	Мутация2/Mutation2	Log2 Odds Ratio*	p-value*	q-value*	Тенденция/Tendency
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	2,421	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	1,055	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>IDH1</i> p.R132	1,412	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	1,896	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH1</i> p.R132	<i>IDH2</i> p.R140	-2,216	0,002	0,005	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity
<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	<i>IDH2</i> p.R140	-0,281	0,441	0,736	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity
<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	<i>IDH1</i> p.R132	0,166	0,624	0,856	Сочетание/Co-occurrence
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>IDH2</i> p.R140	-0,228	0,685	0,856	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity
<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	<i>IDH1</i> p.R132	0,057	0,909	1,000	Сочетание/Co-occurrence
<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	<i>IDH2</i> p.R140	-0,008	1,000	1,000	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity

Примечания: * – приведены результаты анализа сочетанного выявления мутаций путем вычисления Log2 отношения шансов (Log2 Odds Ratio) и точного критерия Фишера (p-value) с поправкой на множественность сравнений с помощью процедуры Бенджамини–Хохберга (q-value); таблица составлена авторами.

Notes: * – the results of the analysis of the combined detection of mutations by calculating the Log2 odds Ratio and the exact Fisher criterion (p-value), adjusted for the multiplicity of comparisons using the Benjamin–Hochberg procedure (q-value); created by the authors.

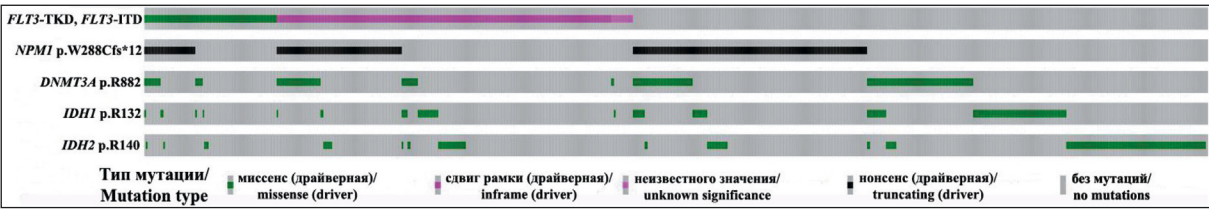


Рис. 4. Частота и спектр мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* в каждом из случаев ОМЛ по данным C-Bioportal, полученным с применением сервиса OncoPrinter [14]. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. The frequency and spectrum of mutations in the analyzed "hot spots" of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* genes in each of the AML cases according to the C-Bioportal obtained using the OncoPrinter service [14]. Note: created by the authors

в 16,2 % – *IDH1* p.R132 и в 8,6 % – *IDH2* p.R140. Также в 42,8 % случаев наличия при ОМЛ *NPM1* p.W288Cfs*12 выявляется ко-мутация в одной из «горячих» точек гена *FLT3*. При этом сочетанность остается высокозначимой после поправки на множественность сравнений ($q < 0.001$).

Полученные данные могут быть объяснены в контексте современного понимания молекулярно-генетических механизмов инициации и прогрессирования ОМЛ [54]: доказано, что мутации появляются не случайным образом, а накапливаются на различных этапах лейкозогенеза и опухолевой прогрессии заболевания. Именно поэтому на момент диагностики ОМЛ у пациентов может быть выявлено несколько драйверных мутаций, а мутации *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* и *DNMT3A* часто сочетаются при ОМЛ, что подразумевает молекулярный синергизм, способствующий развитию лейкоза (рис. 5).

Самый первый этап данного процесса – клональное кроветворение, которое представляет собой расширение клональной популяции клеток-предшественниц, несущих одну и более соматических мутаций, без признаков злокачественности [55]. Так, именно мутации *DNMT3A* являются распространенными у пациентов с клональной гемопоэзом неопределенного значения (clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP) и могут рассматриваться как маркеры клеток пред-

лейкемии [7]. Они относятся к «founder»-мутациям или мутациям-основателям и являются «стабильными», т.е. выявляются как в дебюте заболевания, так и при рецидивах и даже во время полной ремиссии ОМЛ.

Для прогрессирования клонального кроветворения в клинически манифестный ОМЛ необходимо последующее приобретение клетками мутаций в других генах, например *NPM1* [56]. Мутации *NPM1*, по данным иммуногистохимического исследования, присутствуют во всей популяции опухолевых клеток и стабильны в течение манифестного ОМЛ, в том числе обнаруживаются при рецидиве [57].

Мутации *FLT3* или *IDH1/2* считаются еще более поздними событиями, *FLT3*-ITD могут впервые определяться только в момент рецидива лейкоза. Интересны данные изучения мутационного статуса ОМЛ на различных этапах течения заболевания, которые показали, что у одного и того же больного вариант *FLT3*-ITD может различаться в дебюте и на этапе рецидива заболевания, а, следовательно, данные мутации могут независимо возникать в отдельных опухолевых клеточных субклонах [58]. Таким образом, установлено, что данные мутации являются маркерами опухолевой прогрессии и клональной эволюции данного гемобластоза [56, 59].

Данные о роли мутаций *IDH1* и *IDH2* в эволюции ОМЛ противоречивы. Ряд исследователей

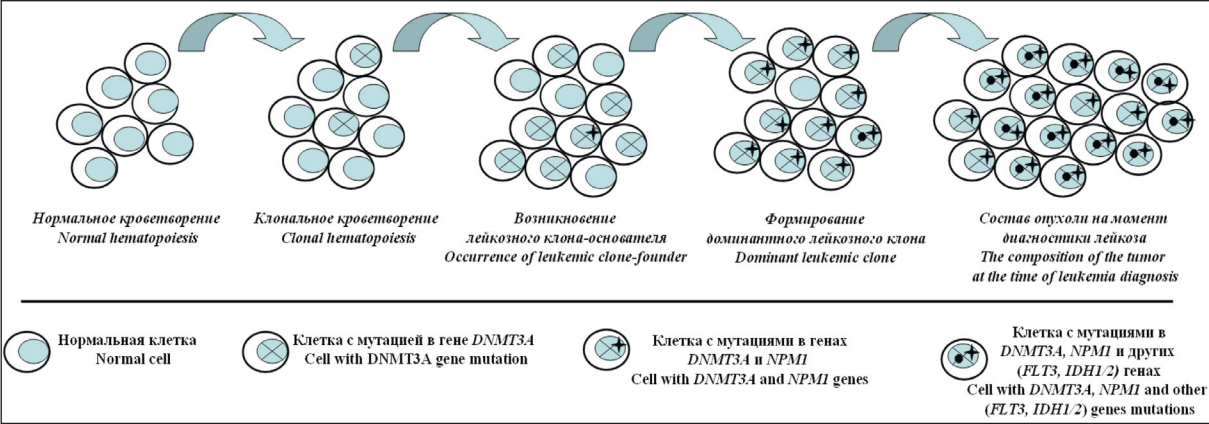


Рис. 5. Схематическое представление этапов накопления мутаций при формировании ОМЛ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Scheme of mutation accumulation during the AML formation. Note: created by the authors

высказывают предположение, что эти мутации являются маркерами клонального гемопоэза и сохраняются в полной ремиссии ОМЛ, чаще у пациентов старшего возраста [60]. Другие авторы пришли к выводу, что только *IDH2* p.R140 является aberrацией, связанной с клональным гемопоэзом, в то время как *IDH1* p.R132 является специфичной для ОМЛ [39].

Рекуррентные мутации генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при ОМЛ как мишени для оценки минимальной остаточной болезни

Важнейшим биомаркером при ОМЛ является уровень МО, ее определение позволяет не только оценить эффективность проводимого лечения, но и проводить мониторинг глубины ремиссии, прогнозировать вероятность рецидива лейкоза и осуществлять его раннюю доклиническую диагностику. Рабочая группа ELN в 2022 г. представила новые пересмотренные рекомендации по оценке МОБ при ОМЛ с применением проточной цитометрии и молекулярно-генетических методов [61].

Существует несколько методов молекулярной оценки МОБ. Наиболее изученными являются методы на основе полимеразной цепной реакции (классическая количественная ПЦР с использованием флуоресцентных зондов и цифровая ПЦР) и NGS [62]. При этом могут быть использованы как периферическая кровь, так и костный мозг пациентов, а чувствительность исследований по периферической крови может быть в 5–10 раз ниже, чем по костному мозгу [63].

Согласно текущим рекомендациям ELN, мутации *NPM1* являются специфичными для лейкоза и могут быть самостоятельными мишенями для оценки МОБ при ОМЛ [61]. Мутации *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD часто являются субклональными, имеют низкую отрицательную прогностическую ценность, и по этой причине их следует исследовать в сочетании с дополнительными маркерами МОБ. В случаях, когда пациент получает терапию таргетными препаратами (ингибиторами *FLT3*, *IDH1* или *IDH2*), мутации в соответствующих генах должны быть обязательно включены в перечень оцениваемых мишеней [61]. Поскольку мутации *DNMT3A* связаны с клональным кроветворением, часто сохраняются во время ремиссии ОМЛ, а, следовательно, не отражают представленность лейкозного клона, они не могут применяться для оценки МОБ [61].

Развивающиеся в последние годы методы оценки МОБ при ОМЛ с применением single cell DNA sequencing – секвенирования одиночных клеток, например технологии Tapestry, могут способствовать решению проблем сложной клональной архитектуры данного гемобластоza и ограничений по чувствительности применяемых в настоящее

время методов [64, 65]. Показана принципиальная возможность различения с помощью данной технологии сохраняющихся у больных ОМЛ в период ремиссии прелейкемических клеток, характерных для клонального кроветворения, и лейкозных клонов, имеющих множество разнообразных мутаций. Несмотря на то, что опубликованы результаты исследований, показывающие чувствительность данного подхода на уровне 0,01 % опухолевых клеток, позволяющие отслеживание МОБ в ремиссии ОМЛ, необходимы проспективные исследования, сравнивающие его клиническую эффективность с другими методами для оценки МОБ, такими как многоцветная проточная цитометрия, цифровая ПЦР и NGS [64].

Заключение

Приведенные выше литературные данные и результаты анализа C-Bioportal свидетельствуют, что с учетом малой доступности NGS целесообразно скринирование популяции пациентов с ОМЛ на наличие имеющих клиническое значение мутаций в «горячих» точках рекуррентно мутирующих генов. В панель для скрининга в дебюте заболевания целесообразно включение *DNMT3A* p.R882, *NPM1* p.W288Cfs*12, *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, а также *IDH2* p.R140. С учетом знаний о клональной эволюции ОМЛ скрининг мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* должен быть проведен повторно в случае рецидива гемобластоza. Такой подход позволяет эффективно охватить большую часть пациентов с ОМЛ. При исследовании в дебюте заболевания представленного базового набора мутаций более чем в 40 % случаев ОМЛ могут быть обнаружены прогностически значимые нарушения в одном или нескольких генах; более чем в трети случаев – мутации, для которых разработаны препараты таргетного воздействия (ингибиторы *FLT3*, *IDH1* и *IDH2*).

На момент диагностики заболевания у каждого пятого больного ОМЛ может быть обнаружена *NPM1* p.W288Cfs*12, которая используется в качестве самостоятельной мишени для молекулярной оценки МОБ, а в трети случаев – мишени для оценки МОБ (*FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, *IDH2* p.R140), которые должны исследоваться в сочетании с дополнительными маркерами. Несмотря на то, что все доступные в настоящее время технологии оценки МОБ при ОМЛ пока плохо стандартизованы и мало сопоставимы, выявление остаточного опухолевого клона во время клиничко-гематологической ремиссии лейкоза после стандартной химиотерапии с помощью любой методики является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении последующего рецидива и более короткой выживаемости у пациентов с ОМЛ [66].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Клинические рекомендации: Острые миелоидные лейкозы*. 2024. [Clinical Guidelines: Acute myeloid leukaemia. 2024. (in Russian)]. [cited 2025 Feb 10]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2.
2. Zhou Y, Huang G, Cai X, Liu Y, Qian B, Li D. Global, regional, and national burden of acute myeloid leukemia, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Biomark Res*. 2024; 12(1): 101. doi: 10.1186/s40364-024-00649-y.
3. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 252 с. [Cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 252 p. (in Russian)].
4. Anderson L.J., Girguis M., Kim E., Shewale J., Braunlin M., Werther W., Hidalgo-Lopez J.E., Zaman F., Kim C. A temporal and multinational assessment of acute myeloid leukemia (AML) cancer incidence, survival, and disease burden. *Leuk Lymphoma*. 2024; 65(10): 1482–92. doi: 10.1080/10428194.2024.2360536.
5. Khoury J.D., Solary E., Abl O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., Bejar R., Berti E., Busque L., Chan J.K.C., Chen W., Chen X., Chng W.J., Choi J.K., Colmenero I., Coupland S.E., Cross N.C.P., De Jong D., Elghetany M.T., Takahashi E., Emile J.F., Ferry J., Fogelstrand L., Fontenay M., Germing U., Gujral S., Haferlach T., Harrison C., Hodge J.C., Hu S., Jansen J.H., Kanagal-Shamanna R., Kantarjian H.M., Kratz C.P., Li X.Q., Lim M.S., Loeb K., Lohgavi S., Marcogliese A., Meshinchi S., Michaels P., Naresh K.N., Natkunam Y., Nejati R., Ott G., Padron E., Patel K.P., Patkar N., Picarsic J., Platzbecker U., Roberts I., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Tembhare P., Tyner J., Verstovsek S., Wang W., Wood B., Xiao W., Yeung C., Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
6. Montoro J., Balaguer-Roselló A., Sanz J. Recent advances in allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2023; 35(6): 564–73. doi: 10.1097/CCO.0000000000000992.
7. Yu J., Li Y., Zhang D., Wan D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9: 4. doi: 10.1186/s40164-020-00161-7.
8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Иоценко С.Е., Сергеев А.Г. Сравнительный анализ результатов типирования молекулярных повреждений гена NPM1 при острых миелоидных лейкозах с использованием прямого автоматического секвенирования и иммуногистохимического метода. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013; 4: 124–27. [Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salakhov D.R., Ioshchenko S.E., Sergeev A.G. Comparative analysis of NPM1 gene mutations detection results using sequencing and immunohistochemical technique. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2013; 4: 124–27. (in Russian)]. EDN: RUGZCT.
9. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г. Клинико-патогенетическая характеристика мутаций генов DNMT3A, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастной группе 15–45 лет. *Гены и клетки*. 2018; XIII(3): 70–74. [Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G. Clinical and pathological features DNMT3A, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 and WT1 genes mutations detection in acute myeloid leukemia patients aged 15–45 years old. *Genes and Cells*. 2018; XIII(3): 70–74. (in Russian)]. doi: 10.23868/201811036. EDN: YXDIUX.
10. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В., Сидорова Ю.В., Чабаяева Ю.А., Троицкая В.В., Лукьянова И.А., Кохно А.В., Соколов А.Н., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(4): 444–59. [Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V., Sidorova Y.V., Chabaeva Y.A., Troitskaya V.V., Lukianova I.A., Kokhno A.V., Sokolov A.N., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Savchenko V.G. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2020; 65(4): 444–59. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459. EDN: TXIHDT.
11. Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С., Кузьяева А.А., Шуваев В.А., Мотыко Е.В., Кувшинов А.Ю., Фоминых М.С., Шмидт А.В., Полушкина Л.Б., Бакай М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Зенина М.Н., Кудряшова С.А., Балашова В.А., Чубукина Ж.В., Успенская О.С., Карягина Е.В., Богданов А.Н., Чететкин А.В. Роль мутаций гена FLT3 при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии. *Гены и клетки*. 2019; 14(1): 55–61. [Radzhabova A.M., Voloshin S.V., Martynkevich I.S., Kuzyaeva A.A., Shuvaev V.A., Motyko E.V., Kuvshinov A.Y., Fominykh M.S., Schmidt A.V., Polushkina L.B., Bakay M.P., Tiranova S.A., Potihonova N.A., Zenina M.N., Kudryashova S.A., Balashova V.A., Chubukina J.V., Uspenskaya O.S., Karyagina E.V., Bogdanov A.N., Chechetkin A.V. The role of FLT3 gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Genes and Cells*. 2019; 14(1): 55–61. (in Russian)]. doi: 10.23868/201903007. EDN: UZRFBM.
12. Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клеина Е.В., Шабанова Е.С., Чететкин А.В., Абдулкадыров К.М. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах FLT3, CKIT, NRAS и NPM1. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 72–80. [Petrova E.V., Martynkevich I.S., Polushkina L.B., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tsybakova N.Yu., Kleina E.V., Shabanova E.S., Chechetkin A.V., Abdulkadyrov K.M. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in FLT3, CKIT, NRAS and NPM1. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016; 61(2): 72–80. (in Russian)]. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80. EDN: ZVZYAD.
13. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Изотов Д.В., Иоценко С.Е., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов DNMT3A, FLT3, KIT, KRAS, NRAS, NPM1, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с нормальным кариотипом бластных клеток. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2016; 2: 89–101. [Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salakhov D.R., Izotov D.V., Ioshchenko S.E., Sergeev A.G. Detection of mutations in the DNMT3A, FLT3, KIT, KRAS, NRAS, NPM1, TP53 and WT1 genes in acute myeloid leukemia with a normal blast cell karyotype. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2016; 2: 89–101. (in Russian)]. doi: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-89-101. EDN: WJBHJV.
14. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B., Sumer S.O., Sun Y., Jacobsen A., Sinha R., Larsson E., Cerami E., Sander C., Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013; 6(269). doi: 10.1126/scisignal.2004088.
15. DiNardo C.D., Cortes J.E. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; (1): 348–55. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.348.
16. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., Ebert B.L., Fenaux P., Godley L.A., Hasserjian R.P., Larson R.A., Levine R.L., Miyazaki Y., Niederwieser D., Ossenkoppele G., Röllig C., Sierra J., Stein E.M., Tallman M.S., Tien H.F., Wang J., Wierzbowska K., Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
17. Bouligny I.M., Maher K.R., Grant S. Secondary-Type Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Updates from ELN 2022. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(13): 3292. doi: 10.3390/cancers15133292.
18. Byun J.M., Yoo S.J., Kim H.J., Ahn J.S., Koh Y., Jang J.H., Yoon S.S. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2022; 57(1): 13–19. doi: 10.5045/br.2021.2021152.
19. Greif P.A., Konstantin N.P., Metzeler K.H., Herold T., Pasalic Z., Ksienzyk B., Dufour A., Schneider F., Schneider S., Kakadia P.M., Braess J., Sauerland M.C., Berdel W.E., Büchner T., Woermann B.J., Hiddemann W., Spiekermann K., Bohlander S.K. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with a poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes. *Haematologica*. 2012; 97(12): 1909–15. doi: 10.3324/haematol.2012.064667.
20. Welch J.S. Patterns of mutations in TP53 mutated AML. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018; 31(4): 379–83. doi: 10.1016/j.beha.2018.09.010.
21. Su L., Shi Y.Y., Liu Z.Y., Gao S.J. Acute Myeloid Leukemia With CEBPA Mutations: Current Progress and Future Directions. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.806137.
22. Stubbs R.J., Francis A., Kuchenbauer F.C., Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr. Oncol*. 2022; 29(9): 6245–59. doi: 10.3390/curroncol2090491.
23. Liao M., Chen R., Yang Y., He H., Xu L., Jiang Y., Guo Z., He W., Jiang H., Wang J. Aging-elevated inflammation promotes DNMT3A R878H-driven clonal hematopoiesis. *Acta Pharm Sin B*. 2022; 12(2): 678–91. doi: 10.1016/j.apsb.2021.09.015.
24. Sendzikaitė G., Hanna C.W., Stewart-Morgan K.R., Ivanova E., Kelsey G. A DNMT3A PWWP mutation leads to methylation of bivalent chromatin and growth retardation in mice. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 1884. doi: 10.1038/s41467-019-09713-w.
25. Anteneh H., Fang J., Song J. Structural basis for impairment of DNA methylation by the DNMT3A R882H mutation. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 2294. doi: 10.1038/s41467-020-16213-9.
26. Emperle M., Adam S., Kunert S., Dukatz M., Baude A., Plass C., Rathert P., Bashtrykov P., Jeltsch A. Mutations of R882 change flanking sequence preferences of the DNA methyltransferase DNMT3A and cellular methylation patterns. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(21): 11355–67. doi: 10.1093/nar/gkz911.
27. Wakita S., Marumo A., Morita K., Kako S., Taya T., Najima Y., Doki N., Kanda J., Kuroda J., Mori S., Satake A., Usuki K., Ueki T,

- Uoshima N., Kobayashi Y., Kawata E., Nakayama K., Nagao Y., Shono K., Shibusawa M., Tadokoro J., Hagihara M., Uchiyama H., Uchida N., Kubota Y., Kimura S., Nagoshi H., Ichinohe T., Kurosawa S., Motomura S., Hashimoto A., Muto H., Sato E., Ogata M., Mitsuhashi K., Ando J., Tashiro H., Sakaguchi M., Yui S., Arai K., Kitano T., Miyata M., Arai H., Kanda M., Itabashi K., Fukuda T., Kanda Y., Yamaguchi H. Mutational analysis of DNMT3A improves the prognostic stratification of patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2023; 14(4): 1297–308. doi: 10.1111/cas.15720.
28. Yang X., Wang X., Yang Y., Li Z., Chen Y., Shang S., Wang Y. DNMT3A mutation promotes leukemia development through NAM-NAD metabolic reprogramming. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 481. doi: 10.1186/s12967-023-04323-z.
29. Oñate G., Bataller A., Garrido A., Hoyos M., Arnan M., Vives S., Coll R., Tormo M., Sampol A., Escoda L., Salamero O., Garcia A., Barray J., Aljarilla A., Nomdedeu J.F., Esteve J., Sierra J., Pratcorona M. Prognostic impact of DNMT3A mutation in acute myeloid leukemia with mutated NPM1. *Blood Adv.* 2022; 6(3): 882–90. doi: 10.1182/bloodadvances.202004136.
30. Metzeler K.H., Walker A., Geyer S., Garzon R., Klisovic R.B., Bloomfield C.D., Blum W., Marcucci G. DNMT3A mutations and response to the hypomethylating agent decitabine in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012; 26(5): 1106–7. doi: 10.1038/leu.2011.342.
31. Chu X., Zhong L., Dan W., Wang X., Zhang Z., Liu Z., Lu Y., Shao X., Zhou Z., Chen S., Liu B. DNMT3A R882H mutation drives daunorubicin resistance in acute myeloid leukemia via regulating NRF2/NQO1 pathway. *Cell Commun Signal.* 2022; 20(1): 168. doi: 10.1186/s12964-022-00978-1.
32. Sharma N., Liesveld J.L. NPM 1 Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4): 1177. doi: 10.3390/cancers15041177.
33. Stein E.M., DiNardo C.D., Fathi A.T., Pollyea D.A., Stone R.M., Altman J.K., Roboz G.J., Patel M.R., Collins R., Flinn I.W., Sekeres M.A., Stein A.S., Kantarjian H.M., Levine R.L., Vyas P., MacBeth K.J., Tosolini A., VanOostendorp J., Xu Q., Gupta I., Lila T., Risueno A., Yen K.E., Wu B., Attar E.C., Tallman M.S., de Botton S. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood.* 2019; 133(7): 676–87. doi: 10.1182/blood-2018-08-869008.
34. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood.* 2002; 100(5): 1532–42. doi: 10.1182/blood-2002-02-0492.
35. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., Levis M.J. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia.* 2019; 33(2): 299–312. doi: 10.1038/s41375-018-0357-9.
36. Kiyoi H., Kawashima N., Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci.* 2020; 111(2): 312–22. doi: 10.1111/cas.14274.
37. Linch D.C., Hills R.K., Burnett A.K., Khwaja A., Gale R.E. Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood.* 2014; 124(2): 273–6. doi: 10.1182/blood-2014-02-554667.
38. Oran B., Cortes J., Beitinjane A., Chen H.C., de Lima M., Patel K., Ravandi F., Wang X., Brandt M., Andersson B.S., Ciurea S., Santos F.P., de Padua Silva L., Shpall E.J., Champlin R.E., Kantarjian H., Borthakur G. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(7): 1218–26. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027.
39. Bill M., Jentzsch M., Bischof L., Kohlschmidt J., Grimm J., Schmalbrock L.K., Backhaus D., Brauer D., Goldmann K., Franke G.N., Vincin V., Niederwieser D., Mims A.S., Platzbecker U., Eisfeld A.K., Schwind S. Impact of IDH1 and IDH2 mutation detection at diagnosis and in remission in patients with AML receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv.* 2023; 7(3): 436–44. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005789.
40. Yanada M., Matsuo K., Suzuki T., Kiyoi H., Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia.* 2005; 19(8): 1345–49. doi: 10.1038/sj.leu.2403838.
41. DiNardo C.D., Stein E.M., de Botton S., Roboz G.J., Altman J.K., Mims A.S., Swords R., Collins R.H., Mannis G.N., Pollyea D.A., Donnellan W., Fathi A.T., Pigneux A., Erba H.P., Prince G.T., Stein A.S., Uy G.L., Foran J.M., Traer E., Stuart R.K., Arellano M.L., Slack J.L., Sekeres M.A., Willekens C., Choe S., Wang H., Zhang V., Yen K.E., Kapsalis S.M., Yang H., Dai D., Fan B., Goldwasser M., Liu H., Agresta S., Wu B., Attar E.C., Tallman M.S., Stone R.M., Kantarjian H.M. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): 2386–98. doi: 10.1056/NEJMoa1716984.
42. Lu C., Ward P.S., Kapoor G.S., Rohle D., Turcan S., Abdel-Wahab O., Edwards C.R., Khanin R., Figueroa M.E., Melnick A., Wellen K.E., O'Rourke D.M., Berger S.L., Chan T.A., Levine R.L., Mellinghoff I.K., Thompson C.B. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature.* 2012; 483(7390): 474–78. doi: 10.1038/nature10860.
43. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. *Онкогематология.* 2020; 15(1): 10–27. [Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. *Oncohematology.* 2020; 15(1): 10–27. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27. EDN: JKSRWR.
44. Xu Q., Li Y., Lv N., Jing Y., Xu Y., Li Y., Li W., Yao Z., Chen X., Huang S., Wang L., Li Y., Yu L. Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(15): 4511–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2628.
45. Molenaar R.J., Thota S., Nagata Y., Patel B., Clemente M., Przychodzen B., Hirsh C., Viny A.D., Hosano N., Bleeker F.E., Meggendorfer M., Alfermann T., Shiraishi Y., Chiba K., Tanaka H., van Noorden C.J., Radivoyevitch T., Carraway H.E., Makishima H., Miyano S., Sekeres M.A., Ogawa S., Haeflrich T., Maciejewski J.P. Clinical and biological implications of ancestral and non-ancestral IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms. *Leukemia.* 2015; 29(11): 2134–42. doi: 10.1038/leu.2015.91.
46. Meggendorfer M., Cappelli L.V., Walter W., Haeflrich C., Kern W., Falini B., Haeflrich T. IDH1R132, IDH2R140 and IDH2R172 in AML: different genetic landscapes correlate with outcome and may influence targeted treatment strategies. *Leukemia.* 2018; 32(5): 1249–53. doi: 10.1038/s41375-018-0026-z.
47. Middeke J.M., Metzeler K.H., Röhl C., Krämer M., Eckardt J.N., Stasik S., Greif P.A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Brummendorf T.H., Naumann R., Steffen B., Einsele H., Schaich M., Burchert A., Neubauer A., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Schliemann C., Krause S.W., Hänel M., Frickhofen N., Noppeney R., Kaiser U., Kaufmann M., Kunadt D., Wörmann B., Sockel K., von Bonin M., Herold T., Müller-Tidow C., Platzbecker U., Berdel W.E., Serve H., Baldus C.D., Ehninger G., Schetelig J., Hiddemann W., Bornhäuser M., Stölzel F., Thiede C. Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study. *Blood Adv.* 2022; 6(5): 1394–405. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004934.
48. Kunadt D., Stasik S., Metzeler K.H., Röhl C., Schliemann C., Greif P.A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Scholl S., Hilgendorf I., Brummendorf T.H., Jost E., Steffen B., Bug G., Einsele H., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Krause S.W., Hänel M., Hanoun M., Kaufmann M., Wörmann B., Kramer M., Sockel K., Egger-Heidrich K., Herold T., Ehninger G., Burchert A., Platzbecker U., Berdel W.E., Müller-Tidow C., Hiddemann W., Serve H., Stelljes M., Baldus C.D., Neubauer A., Schetelig J., Thiede C., Bornhäuser M., Middeke J.M., Stölzel F., A. M. L. Cooperative Group (AMLCG), Study Alliance Leukemia (SAL). Impact of IDH1 and IDH2 mutational subgroups in AML patients after allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 126. doi: 10.1186/s13045-022-01339-8.
49. Pourrajab F., Zare-Khormizi M.R., Hashemi A.S., Hekmatimoghaddam S. Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2231–53. doi: 10.2147/CMAR.S242479.
50. Amatangelo M.D., Quek L., Shih A., Stein E.M., Roshal M., David M.D., Marteyn B., Farnoud N.R., de Botton S., Bernard O.A., Wu B., Yen K.E., Tallman M.S., Papaemmanuil E., Penard-Lacronique V., Thakurta A., Vyas P., Levine R.L. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood.* 2017; 130(6): 732–41. doi: 10.1182/blood-2017-04-779447.
51. Fathi A.T., DiNardo C.D., Kline I., Kenvin L., Gupta I., Attar E.C., Stein E.M., de Botton S.; AG221-C-001 Study Investigators. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol.* 2018; 4(8): 1106–10. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4695.
52. Choe S., Wang H., DiNardo C.D., Stein E.M., de Botton S., Roboz G.J., Altman J.K., Mims A.S., Watts J.M., Pollyea D.A., Fathi A.T., Tallman M.S., Kantarjian H.M., Stone R.M., Quek L., Konteatis Z., Dang L., Nicolay B., Nejad P., Liu G., Zhang V., Liu H., Goldwasser M., Liu W., Marks K., Bowden C., Biller S.A., Attar E.C., Wu B. Molecular mechanisms mediating relapse following ivosidenib monotherapy in IDH1-mutant relapsed or refractory AML. *Blood Adv.* 2020; 4(9): 1894–905. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001503.
53. Mosele F., Remon J., Mateo J., Westphalen C.B., Barlesi F., Lolkema M.P., Normanno N., Scarpa A., Robson M., Meric-Bernstam F., Wagle N., Stenzinger J., Bonastre J., Bayle A., Michiels S., Bièche I., Rouleau E., Jezdic S., Douillard J.Y., Reis-Filho J.S., Dienstmann R., André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1491–505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.

54. Ferreira-Gonzalez A., Hocum B., Ko G., Shuvo S., Appukkuttan S., Babajanyan S. Next-Generation Sequencing Trends among Adult Patients with Select Advanced Tumor Types: A Real-World Evidence Evaluation. *J Mol Diagn.* 2024; 26(4): 292–303. doi: 10.1016/j.jmoldx.2024.01.005.

55. Mat Yusoff Y., Ahid F., Abu Seman Z., Abdullah J., Kamaluddin N.R., Esa E., Zakaria Z. Comprehensive analysis of mutations and clonal evolution patterns in a cohort of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Mol Cytogenet.* 2021; 14(1): 45. doi: 10.1186/s13039-021-00561-2.

56. Stacey S.N., Zink F., Halldorsson G.H., Stefansdottir L., Gudjonsson S.A., Einarsson G., Hjörleifsson G., Eiríksdóttir T., Helgadóttir A., Björnsdóttir G., Thorgeirsson T.E., Ólafsdóttir T.A., Jónsdóttir I., Gretarsdóttir S., Tragante V., Magnusson M.K., Jonsson H., Gudmundsson J., Ólafsson S., Holm H., Gudbjartsson D.F., Sulem P., Helgason A., Thorsteinsdóttir U., Tryggvadóttir L., Rafnar T., Melsted P., Úlfarsson M.Ó., Vidarsson B., Thorleifsson G., Stefansson K. Genetics and epidemiology of mutational barcode-defined clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2023; 55(12): 2149–59. doi: 10.1038/s41588-023-01555-z.

57. Morita K., Wang F., Jahn K., Hu T., Tanaka T., Sasaki Y., Kuipers J., Loghavi S., Wang S.A., Yan Y., Furudate K., Matthews J., Little L., Gumbs C., Zhang J., Song X., Thompson E., Patel K.P., Bueso-Ramos C.E., DiNardo C.D., Ravandi F., Jabbour E., Andreeff M., Cortes J., Bhalla K., Garcia-Manero G., Kantarjian H., Konopleva M., Nakada D., Navin N., Beerenwinkel N., Futreal P.A., Takahashi K. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 5327. doi: 10.1038/s41467-020-19119-8.

58. Yao Y., Lin X., Wang C., Gu Y., Jin J., Zhu Y., Wang H. Identification of a novel NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2023; 12(1): 87. doi: 10.1186/s40164-023-00449-4.

59. Schmalbrock L.K., Dolnik A., Coccia S., Sträng E., Theis F., Jahn N., Panina E., Blätte T.J., Herzig J., Skambraks S., Rücker F.G., Gaidzik V.I., Paschka P., Fiedler W., Salih H.R., Wulf G., Schroeder T., Lübbert M., Schlenk R.F., Thol F., Heuser M., Larson R.A., Ganser A., Stunnenberg H.G., Minucci S., Stone R.M., Bloomfield C.D., Döhner H., Döhner K., Bullinger L. Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood.* 2021; 137(22): 3093–104. doi: 10.1182/blood.2020007626.

60. Miles L.A., Bowman R.L., Merlinsky T.R., Csete I.S., Ooi A.T., Durruthy-Durruthy R., Bowman M., Famulare C., Patel M.A., Mendez P., Ainali C., Demaree B., Delley C.L., Abate A.R., Manivannan M., Sahu S., Goldberg A.D., Bolton K.L., Zehir A., Rampal R., Carroll M.P., Meyer S.E., Viny A.D., Levine R.L. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. *Nature.* 2020; 587(7834): 477–82. doi: 10.1038/s41586-020-2864-x.

61. Grimm J., Bill M., Jentsch M., Beinicke S., Häntschel J., Goldmann K., Schulz J., Cross M., Franke G.N., Behre G., Vucinic V., Pönisch W.,

Lange T., Niederwieser D., Schwind S. Clinical impact of clonal hematopoiesis in acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(8): 1189–97. doi: 10.1038/s41409-018-0413-0.

62. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., Buccisano F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Tetters J.M., Bachas C., Baer C., Béné M.C., Bücklein V., Czyz A., Denys B., Dillon R., Feuring-Buske M., Guzman M.L., Haferlach T., Han L., Herzig J.K., Jorgensen J.L., Kern W., Konopleva M.Y., Lacombe F., Libura M., Majchrzak A., Maurillo L., Ofra Y., Philippe J., Plesa A., Preudhomme C., Ravandi F., Roumier C., Subklewe M., Thol F., van de Loosdrecht A.A., van der Reijden B.A., Venditti A., Wierzbowska A., Valk P.J.M., Wood B.L., Walter R.B., Thiede C., Döhner K., Roboz G.J., Cloos J. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021; 138(26): 2753–67. doi: 10.1182/blood.2021013626.

63. Walter R.B., Ofra Y., Wierzbowska A., Ravandi F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Venditti A., Buccisano F., Ossenkoppele G.J., Roboz G.J. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia.* 2021; 35(6): 1529–38. doi: 10.1038/s41375-021-01230-4.

64. Thol F., Gabbouline R., Liebich A., Klement P., Schiller J., Kandzi-ora C., Hambach L., Stadler M., Koencke C., Flintrop M., Pankratz M., Wichmann M., Nezir B., Büttner K., Heida B., Klesse S., Chaturvedi A., Kloos A., Göhring G., Schlegelberger B., Gaidzik V.I., Bullinger L., Fiedler W., Heim A., Hamwi I., Eder M., Krauter J., Schlenk R.F., Paschka P., Döhner K., Döhner H., Ganser A., Heuser M. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood.* 2018; 132(16): 1703–13. doi: 10.1182/blood-2018-02-829911.

65. Volchkov E.V., Khozyainova A.A., Gurzhikhanova M.K., Larionova I.V., Matveev V.E., Evseev D.A., Ignatova A.K., Menyailo M.E., Vinyov D.A., Vorobev R.S., Semchenkova A.A., Olshanskaya Y.V., Denisov E.V., Maschan M.A. Potential value of high-throughput single-cell DNA sequencing of Juvenile myelomonocytic leukemia: report of two cases. *NPJ Syst Biol Appl.* 2023; 9(1): 41. doi: 10.1038/s41540-023-00303-7.

66. García-Álvarez M., Yeguas A., Jiménez C., Medina-Herrera A., González-Calle V., Hernández-Ruano M., Maldonado R., Aires I., Casquero C., Sánchez-Villares I., Balanzategui A., Sarasquete M.E., Alcoceba M., Vidriales M.B., González-Díaz M., García-Sanz R., Chillón M.C. Single-Cell DNA Sequencing and Immunophenotypic Profiling to Track Clonal Evolution in an Acute Myeloid Leukemia Patient. *Biomedicines.* 2023; 12(1): 66. doi: 10.3390/biomedicines12010066.

Поступила/Received 01.07.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2024
Принята к публикации/Accepted 11.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4424-2094. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Бурундукова Марина Викторовна, гематолог, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия).

Лызлова Арина Андреевна, гематолог, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (г. Новосибирск, Россия).

Чухонцева Ирина Андреевна, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия).

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН; профессор кафедры медицинской генетики и биологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9953-7867. Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

ВКЛАД АВТОРОВ

Воропаева Елена Николаевна: разработка концепции, дизайна и структуры, сбор и обработка материала, написание черновика статьи, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение статьи для публикации.

Бурундукова Марина Викторовна: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Лызлова Арина Андреевна: анализ базы данных, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Чухонцева Ирина Андреевна: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Максимов Владимир Николаевич: участие в разработке концепции, дизайна и структуры, написание статьи, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение статьи для публикации.

Поспелова Татьяна Ивановна: участие в разработке концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение статьи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование работы

Работа выполнена за счет средств Государственного задания по бюджетной теме № FWNR-2024-0004.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS; Associate Professor, Department of Therapy, Haematology and Transfusiology of the FPC and PPV, Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Marina V. Burundukova, MD, Hematologist, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia).

Arina A. Lyzlova, MD, Hematologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Novosibirsk, Russia).

Irina A. Chukhontseva, MD, Postgraduate, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; doctor of clinical laboratory diagnostics, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia).

Vladimir N. Maksimov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Molecular-genetic Methods for the Study of Therapeutic Diseases, Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS; Professor, Department of Medical Genetics and Biology, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Tatiana I. Pospelova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena N. Voropaeva: creating of the concept, design and structure, collection and analysis of material, writing a draft manuscript, editing the final version of the article, approving the manuscript for publication

Marina V. Burundukova: collection and analysis of material, writing a draft manuscript, editing the final version of the article.

Arina A. Lyzlova: database analysis, writing a draft manuscript, editing the final version of the article.

Irina A. Chukhontseva: collection and analysis of material, writing a draft manuscript, editing the final version of the article.

Vladimir N. Maksimov: participation in the creating of the concept, design and structure, analysis of the article in terms of intellectual content, writing a draft manuscript, editing the final version of the article, approval of the manuscript for publication.

Tatiana I. Pospelova: participation in the creating of the concept, design and structure, analysis of the article in terms of intellectual content, editing the final version of the article, approval of the manuscript for publication.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was supported by the State task on the budget topic No. FWNR-2024-0004.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Романко Ю.С., Решетов И.В. Фармацевтические и экспериментально-клинические аспекты комбинированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей и предраков с применением химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 142–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-142-149

For citation: Romanko Yu.S., Reshetov I.V. Pharmaceutical and experimental-clinical aspects of photodynamic therapy combined with chemotherapy for malignant and premalignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 142–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-142-149

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ПРЕДРАКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

Ю.С. Романко^{1,2}, И.В. Решетов^{1,2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

³ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте»

Россия, 115432, г. Москва, 2-й Кожуховский пр-д, 12/1

Аннотация

Цель исследования – анализ эффективности экспериментальной и клинической комбинированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей и предопухолевых заболеваний с использованием химиотерапии. **Материал и методы.** По данной проблеме был проведен поиск в базах данных WoS, Scopus, MedLine, РИНЦ, в основном за последние 7 лет. Мы нашли 288 публикаций о фармацевтических и экспериментально-клинических исследованиях комбинированной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией для сравнения терапевтических эффектов комбинированной терапии и монотерапии, из которых 50 включили в обзор. **Результаты.** Фотодинамическая терапия представляет собой новую технологию лечения рака, которая в последние годы становится все более распространенной. В ряде случаев она является альтернативным методом лечения онкологических заболеваний, когда есть высокий риск развития побочных эффектов и осложнений при использовании традиционных методов лечения, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия. В обзоре рассматриваются современные фармацевтические и экспериментально-клинические аспекты комбинированной фотодинамической терапии с использованием химиотерапии. Несмотря на то, что сочетание фотодинамической терапии и химиотерапии дает лучший результат при лечении злокачественных новообразований, у этой стратегии лечения есть ограничения. Одна из главных проблем заключается в том, что исследований по комбинированной фотодинамической терапии с использованием химиотерапии проведено недостаточно, для понимания механизмов повышения эффективности комбинированной фотодинамической терапии требуется их продолжение. Еще одной проблемой является то, что вопрос недостаточно глубокого применения фотодинамической терапии остается нерешенным, что сужает возможности и комбинированной фотодинамической терапии. Необходимы дополнительные исследования для определения наиболее эффективных фотосенсибилизаторов и технологий использования неионизирующего излучения. В обзоре мы показали и новые стратегии, использующие нанофармацевтику, для усиления эффекта комбинированной фотодинамической терапии с химиотерапией, показывающие обнадеживающие экспериментальные и клинические результаты. **Заключение.** Повышенный терапевтический эффект и уменьшение побочных эффектов при комбинированной фотодинамической терапии с использованием химиотерапии заслуживают дальнейшего изучения.

Ключевые слова: опухолевые и предопухолевые заболевания, комбинированное лечение, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, химиотерапия, нанофармацевтика.

PHARMACEUTICAL AND EXPERIMENTAL-CLINICAL ASPECTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY FOR MALIGNANT AND PREMALIGNANT TUMORS

Yu.S. Romanko^{1,2}, I.V. Reshetov^{1,2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

²Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia
91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

³S.Y. Witte Moscow University
12/1, 2nd Kozhukhovskiy Drive, Moscow, 115432, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the effectiveness of experimental and clinical photodynamic therapy combined with chemotherapy in the treatment of malignant and premalignant lesions. **Material and Methods.** The WoS, Scopus, MedLine, and RSCI databases have been searched and analyzed on this issue, mainly over the past 7 years. We found 288 sources on pharmaceutical and experimental-clinical studies of combined photodynamic therapy in combination with chemotherapy to compare the therapeutic effects of combination therapy and monotherapy, of which 50 were included in the review. **Results.** Photodynamic therapy is a new cancer treatment technology that has become increasingly common in recent years. In some cases, it is often an alternative method of treating cancer when there is a high risk of side effects and complications during traditional treatments such as surgery, radiation therapy and chemotherapy. The review summarized current pharmaceutical and experimental-clinical aspects of performing photodynamic therapy combined with chemotherapy. Despite the fact that the combination of photodynamic therapy and chemotherapy gives the best results in the treatment of malignant neoplasms, this treatment strategy has limitations. One of the major challenges is that very little research has been conducted in this field. Additional research is also needed to understand the mechanisms of increasing the effectiveness of combined photodynamic therapy. The challenge of reaching and effectively treating deeper tissues remains a significant obstacle to wider application of photodynamic therapy. Therefore, further research is needed to determine the most effective photosensitizers and technologies for using non-ionizing radiation. In the review, we have also shown new strategies of using nanopharmaceuticals, which demonstrated encouraging results. **Conclusion.** The improved therapeutic efficacy with reduced side effects of combination of photodynamic therapy and chemotherapy deserve further comprehensive study.

Key words: tumor and precancerous diseases, combined treatment, photodynamic therapy, photosensitizer, chemotherapy, nanopharmaceuticals.

Введение

В последние годы наблюдается рост интереса к методам фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД). Специалисты различных медицинских областей проявляют большой интерес к ФДТ и ФД, больницы оснащаются необходимым оборудованием, на фармацевтическом рынке появляются новые фотосенсибилизаторы (ФС), растет доверие пациентов к этим методам [1]. Эта фототераностическая технология включает использование света определенной длины волны, ФС и атомарного кислорода, в результате взаимодействия которых создаются активные формы кислорода (АФК) [2]. Существует много данных, доказывающих эффективность ФДТ, особенно по результатам экспериментальных исследований [3–13].

Способность ФС при проведении ФДТ вызывать повреждения в определенных частях клеток оказалась весьма ценной для изучения процессов клеточной гибели и определения наиболее опти-

мальных мишеней для улучшения противоопухолевой терапии. Апоптоз, некроптоз, аутофагия и пароптоз могут возникать в результате повреждения митохондрий, лизосом или эндоплазматического ретикулула. Важным фактором для общей эффективности терапии является баланс между этими процессами [14].

Технология ФДТ успешно используется для лечения различных предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей, включая актинический кератоз, лейкоплакию полости рта, базальноклеточный рак кожи, грибовидный микоз, болезнь Боуэна, рак шейки матки, рак легких, холангиоцеллюлярный рак, менингиому, глиобластому и другие [15–30]. Комбинированное применение ФДТ с другими методами лечения, включая химиотерапию (ХТ), лучевую терапию (ЛТ), иммунотерапию (ИТ), может стать еще более эффективной стратегией лечения злокачественных новообразований, которые ранее не поддавались успешному лечению [31].

В обзоре проведен анализ эффективности комбинированной ФДТ с использованием ХТ (ФДТ + ХТ) для лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний. Известно, что традиционные химиопрепараты вызывают побочные эффекты. Разработка методов повышения эффективности ХТ рака также является актуальной проблемой [32]. ФДТ + ХТ показала себя значимой стратегией улучшения противоопухолевого эффекта, что связано с цитотоксическими АФК, которые вырабатываются ФС, например, порфирином, хлорином е6 (Ce6), индоцианиновым зеленым (ICG) и бенгальским розовым при световом облучении [33, 34].

Экспериментальные исследования ФДТ + ХТ на животных

Наше предыдущее исследование продемонстрировало, что ФДТ + ХТ является эффективной стратегией лечения. Мы изучили воздействие ФДТ + ХТ на саркому М-1 у беспородных крыс, используя различные дозы ФС фотолонна и цисплатина, а также различные схемы лечения. Самым эффективным оказалась ФДТ + ХТ, при которой цисплатин вводился дважды – через 2 ч после введения фотолонна и через 1 и 4 сут после него (с общей дозой 2,5 мг/кг). У 88,9 % животных наблюдалась полная регрессия опухоли, торможение роста опухоли составляло 99,9 %. ФДТ + ХТ с цисплатином более эффективна, чем каждая монотерапия по отдельности, поскольку приводит к синергическому эффекту и снижает токсичность цисплатина за счет уменьшения его дозы без ущерба для эффективности лечения [35].

Несмотря на то, что гипоксическая среда опухолевой ткани отрицательно влияет на эффективность ФДТ, она благоприятна для нескольких пролекарств, активируемых гипоксией. Например, тирапазамин (TPZ) проявляет высокоселективную цитотоксичность в отношении гипоксичных раковых клеток. K. Zhang et al. в исследовании на голых мышках показали, что ФДТ+ХТ, активируемая гипоксией, опосредованной TPZ, может быть перспективной для улучшения противоопухолевой терапии [36].

Фармацевтические аспекты ФДТ + ХТ

Существуют различные стратегии, основанные на нанотехнологиях, повышающие эффективность ХТ. W. Park et al. разработали высокоспецифичную к опухолям систему доставки лекарственных средств, активируемых светом (H-LTDC), состоящую из хондроитинсульфата и ФС феофорбида-а, соединенных ковалентными связями. Показано, что при лазерном облучении (670 нм) H-LTDC, обогащенный доксорубицином (DOX), может генерировать АФК, вызывающие деградацию полимерных мицелл, модифицированных коллагеназой и изменяемых по размеру, что приводит к высвобождению DOX для ХТ, а генерируемые АФК также уничтожают раковые клетки [37].

Сегодня используют наноматериалы для разработки различных медицинских нанопрепаратов, содержащих TPZ. Y. Wang et al. создали модифицированные пептидом iRGD наночастицы для одновременной доставки в опухоль ICG и TPZ. Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo* показали, что наночастицы могут значительно улучшить проникновение как в опухолевые 3D-сфероиды, так и в ортотопические опухоли молочной железы. При ближнем инфракрасном облучении ФДТ, опосредованная ICG, вызывала снижение потребления кислорода и усугубляла гипоксическую среду раковых клеток, что дополнительно активировало противоопухолевую активность совместно доставляемого TPZ и приводило к синергическому эффекту уничтожения клеток [38].

C. Qian et al. разработали полимерную нановезикулу (TPZ/AI-NV), которая была собрана из модифицированного Ce6 диблок-сополимера PEG-Poly(Ser-Ce6) и 2-нитроимидазола (NI) с модифицированным тиоэфиром диблок-сополимером PEG-Poly(SerS-NI). Для лучшего высвобождения TPZ в раковых клетках в основу была введена чувствительная к гипоксии структура NI. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что эта нановезикула эффективно индуцировала апоптотическую гибель клеток и значительно подавляла рост опухоли [39].

Однако отсутствие простого метода оптимизации соотношения терапевтических средств в нанопрепарате может ослаблять потенциал ФДТ + ХТ. Для достижения оптимальной эффективности ФДТ + ХТ Y. Ding et al. разработали нанопрепарат на основе кукурбит[7]урилы и конъюгированной гиалуроновой кислоты, в котором Ce6 и оксалиплатин введены нековалентно в оптимизированном соотношении посредством простого комплексообразования «хозяин-гость». В нанопрепарат также был добавлен ингибитор митохондриального дыхания атоваквон, который ограничивает потребление кислорода солидной опухолью, экономя кислород для ФДТ. Кроме того, гиалуроновая кислота на поверхности нанопрепарата позволяет осуществлять адресную доставку к раковым клеткам с избыточной экспрессией рецепторов CD44. Эта супрамолекулярная наноплатформа с оптимальным соотношением ФС и химиотерапевтического агента представляет собой новый инструмент для ФДТ + ХТ солидных опухолей и предлагает стратегию комплексообразования на основе кукурбит[7]урилы, позволяющую оптимизировать соотношения терапевтических агентов для мультимодальных нанопрепаратов [40].

В процессе лечения злокачественных опухолей ФДТ нередко малоэффективна из-за гипоксической среды, в которой находятся опухолевые клетки, а длительная ХТ снижает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам из-за наличия на клеточных мембранах

белков, устойчивых к лекарственным препаратам. Y. Yang et al. представили наноплатформу на основе мезопористого диоксида кремния, покрытого полидопамином (MSN@PDA), с MnO_2 , ICG и DOX (обозначенным как DMPIM) для обеспечения последовательного высвобождения различных лекарственных средств с целью улучшения лечения злокачественных опухолей. MSN сначала синтезировали темплатным методом, затем DOX загружали в мезопористые каналы MSN и фиксировали покрытием PDA. Затем ICG модифицировали путем π - π укладки на PDA, и, наконец, слой MnO_2 накапливался на поверхности DOX@MSN@PDA-ICG@ MnO_2 , обеспечивая ортогональную загрузку и последовательное высвобождение различных лекарственных средств. DMPIM сначала генерирует O_2 в результате реакции между MnO_2 и H_2O_2 после попадания в опухолевые клетки, облегчая гипоксическую среду в опухолях и усиливая эффект ФДТ от последовательно высвобождаемого ICG. После этого ICG вступал в реакцию с O_2 в опухолевой ткани с образованием АФК, способствуя высвобождению лекарств из лизосом и инактивации р-гликопротеина (p-gp) на мембранах опухолевых клеток. DOX, загруженный в каналы MSN, задерживался примерно на 8 часов после высвобождения ICG, усиливая эффект ХТ. Система доставки лекарств обеспечивала эффективное последовательное высвобождение и мультимодальную ФДТ+ХТ, что позволяло получить идеальный терапевтический эффект. Тем самым был предложен путь к последовательному высвобождению лекарственных средств для повышения эффективности терапии злокачественных опухолей [41].

В исследовании Y. Huang et al. ФДТ + ХТ также продемонстрировала значительный потенциал в лечении рака. Известно, что триптолид (TPL), противоопухолевое средство природного происхождения, в сочетании с Себ обеспечивает повышенный противоопухолевый эффект. Однако наночастицы для совместной доставки TPL и Себ еще больше повышают эффективность ФДТ+ХТ. Авторы синтезировали сополимер mPEG-TK-PBAE с двойной чувствительностью к pH/АФК, который содержит pH-чувствительную часть PBAE и чувствительную к АФК тиокеталевую (ТК) связь. Благодаря процессу самосборки TPL и Себ были успешно загружены в наночастицы mPEG-TK-PBAE, в дальнейшем именуемые TPL/Себ NP_s. Было оценено высвобождение лекарственного средства, зависящее от pH и АФК и изменения размера частиц. Были изучены подавление клеточной пролиферации *in vitro* и индукция апоптоза в клеточной культуре линии рака печени человека HepG2, а также противоопухолевая эффективность TPL/Себ NP_s *in vitro* у мышей без ксенотрансплантата H22. Сополимер mPEG-TK-PBAE был синтезирован с помощью

реакции присоединения Майкла и успешно совместил TPL и Себ путем самосборки. При воздействии кислых значений pH и высоких уровней АФК полезные вещества быстро высвобождались из TPL/Себ NP_s. Примечательно, что обилие АФК, образующихся при высвобождении Себ под воздействием лазерного излучения, еще больше ускоряет деградацию наносистемы, тем самым усиливая высвобождение лекарственного средства, реагирующего на микроокружение опухоли, и повышая противоопухолевую эффективность. TPL/Себ NP_s значительно усиливали окислительный стресс, вызванный ФДТ, и усиливали апоптоз, вызванный TPL, в клетках HepG2, что приводило к синергическим противоопухолевым эффектам *in vitro*. Более того, семикратное введение наночастиц TPL/Себ (содержащих 0,3 мг/кг TPL и 4 мг/кг Себ) в сочетании с лазерным облучением с длиной волны 650 нм эффективно подавляло рост опухоли H22 у мышей, демонстрируя при этом более низкую системную токсичность. Таким образом, была разработана наносистема, чувствительная к микроокружению опухоли, для совместной доставки TPL и Себ, демонстрирующая усиленные синергические эффекты ФДТ + ХТ для лечения гепатоцеллюлярной карциномы [42].

Особый интерес представляет работа F. Ning et al., в которой показано, что подавление аутофагии повышает чувствительность опухолевых клеток к ЛТ и ХТ и улучшает терапевтический эффект при лечении опухолей. Сочетание ингибирования аутофагии с ФДТ + ХТ может представлять собой новую стратегию лечения рака. Однако широко изучаемые в настоящее время ингибиторы аутофагии неизбежно вызывают различные токсические побочные эффекты из-за присущей им фармакологической активности. Чтобы преодолеть это ограничение, в данном исследовании авторы разработали идеальную многофункциональную наноплатформу UCNP-Себ-EPI@mPPA + NIR (MUCEN). В качестве контроля были созданы группы UCNP-EPI@mPPA (MUE), UCNP-EPI@mPPA + NIR (MUEN), Себ-EPI@mPPA (MCE), Себ-EPI@mPPA + NIR (MCEN) и UCNP-Себ-EPI@mPPA (MUCE). Средний размер частиц MUCEN составил 197 нм, что позволяет одновременно добиться двойной инкапсуляции Себ и эпирубицина. Тесты *in vitro* показали, что MUCE эффективно эндцитозуется клетками 4T1 при облучении светом ближнего инфракрасного диапазона. Тесты *in vivo* продемонстрировали, что MUCE значительно подавляет рост опухоли. Результаты иммуногистохимии показали, что MUCE эффективно увеличивает экспрессию ингибиторов аутофагии p62 и LC3 в опухолевых тканях. Синергический эффект ингибирования аутофагии и ФДТ с использованием MUCE продемонстрировал превосходное подавление опухоли [43].

ФДТ + ХТ лабораторных животных с использованием нанотехнологий

ФДТ + ХТ на основе наноплатформ является многообещающей стратегией лечения рака. Целастрол (Cela) обладает высокоэффективной антигепатомной активностью при низкой растворимости в воде, плохой биодоступности, неопухолевом воздействии и токсических побочных эффектах. ФДТ + ХТ с использованием Cela и полимерных мицелл (PMs), воздействующих на гепатому и реагирующих на АФК, может решить проблему применения Cela и еще больше повысить противоопухолевую эффективность. X. Xu et al. получены и охарактеризованы модифицированные глициретиновой кислотой карбоксиметилхитозан-тиокеталь-рейн (GCTR) PMs, содержащие Cela и Ce6 – Cela/Ce6/GCTR PMs. Проведена оценка безопасности, высвобождения АФК-чувствительного лекарственного средства и внутриклеточной продукции АФК. *In vitro* исследованы антигепатомный эффект и поглощение клетками HepG2 и BEL-7402, а также фармакокинетика, распределение в тканях и противоопухолевая эффективность Cela/Ce6/GCTR PMs у мышей с опухолью H22 *in vivo*. Получены полимеры Cela/Ce6/GCTR PMs с нанометровым размером частиц, хорошей способностью загружать лекарственные средства и эффективностью инкапсуляции. Нацеленные на гепатому и чувствительные к АФК GCTR PMs, содержащие Cela и Ce6 при ФДТ+ХТ, продемонстрировали улучшенный терапевтический эффект при первичной карциноме печени с меньшей токсичностью, преодолев ограничения монотерапии [44].

В исследовании Z. Su et al. в качестве биомаркера рассматривался аденозинтрифосфат (АТФ), активность которого в опухолевых клетках сильно повышается, и были разработаны оригинальные АТФ-активируемые наночастицы (CDNPs), которые непосредственно самоорганизуются из ФС ближнего инфракрасного диапазона (Cy-I) и амфифильного Cd(II) – комплекса (DPA-Cd). После избирательного проникновения в опухолевые клетки положительно заряженные CDNPs покидают лизосомы и распадаются в цитоплазме под действием высокой концентрации АТФ. Высвобожденный Cy-I способен вырабатывать синглетный кислород (1O_2) для ФДТ с облучением 808 нм, а DPA-Cd может одновременно использоваться для ХТ. ФДТ + ХТ приводит к уничтожению опухоли 4T1 у мышей BALB после внутривенной инъекции CDNPs. Эта наночастица без носителя предлагает новую платформу для ФДТ + ХТ [45].

Нанотехнологии являются эффективным инструментом для улучшения фототерапии рака, но впереди еще долгий путь, и необходимо решить еще больше ключевых проблем, прежде чем можно будет добиться широкого клинического применения. Для успешного клинического внедрения, основанного на наномедицине, фототерапии

рака требуется более тесное междисциплинарное и многопрофильное сотрудничество [46].

Клинические исследования ФДТ + ХТ

В исследовании S.R. Wiegell et al. проведено сравнение двух методов лечения актинического кератоза (АК): ФДТ с использованием дневного света (dPDT) в монорежиме и dPDT в сочетании с местным применением 4 % крема 5-фторурацила (5-FU). В исследовании участвовало 60 пациентов с АК различной степени тяжести: АК I степени диагностирован в 1 278 очагах, II степени – в 246 очагах, III степени – в 23 очагах. Частота полной регрессии очагов поражения в сроки наблюдения 12 нед после ФДТ + ХТ (5-FU + dPDT) составила 87 %, а после монотерапии dPDT – 74 % ($p < 0,0001$). У пациентов с АК II степени показатель полного регресса опухолей увеличился с 55 % при монотерапии dPDT до 79 % после 5-FU + dPDT ($p < 0,0056$). При этом 75 % пациентов были абсолютно удовлетворены результатами лечения. Хотя местные кожные реакции были более выражены после 5-FU + dPDT, ни один из пациентов не прекратил лечение. Исследование показало, что 5-FU + dPDT эффективнее, чем монотерапия dPDT [47].

L.R. Carobeli et al. представили систематический обзор, целью которого стало изучение достижений в области ФДТ + ХТ на различных исследовательских моделях и при клинических испытаниях по лечению рака шейки матки. Авторы использовали базы данных PubMed, WoS, Embase, Scopus, LILACS и Cochrane и отобрали 23 оригинальные статьи, опубликованные с 2013 по 2023 г., посвященные клеткам HeLa, полученным из эндоцервикальной аденокарциномы, и комбинациям нескольких химиотерапевтических препаратов. ФДТ + ХТ для лечения рака шейки матки показала многообещающие результаты в доклинических моделях *in vitro* и *in vivo*. Авторы отметили, что в последние годы все большее внимание уделяется комбинациям, включающим доксорубин или цисплатин в качестве цитостатиков и производные порфирина или фталоцианина – в качестве ФС. Кроме того, авторы подчеркнули, что результаты были напрямую связаны с порядком применения препаратов (ХТ или ФДТ) и типом системы доставки лекарств, используемой для индивидуального или одновременного введения обоих препаратов в рамках ФДТ + ХТ [48].

Хотя ХТ является стандартной терапией I линии при неоперабельной внепеченочной холангиокарциноме (нВХК), результаты ее лечения являются неудовлетворительными. В последние годы внимание специалистов привлечено методом местной абляционной терапии при нВХК, при котором лечение в очаге поражения проводится чрескожным или эндоскопическим доступом. ФДТ может обеспечить локальный контроль, также можно ожидать синергического эффекта ФДТ + ХТ [49]. Y. Yu et al.

был проведен систематический обзор для оценки безопасности и эффективности ФДТ + ХТ у пациентов с нВХК. Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase и WoS за все время до июля 2022 г., включены исследования, в которых сравнивались ФДТ + ХТ и самостоятельные ФДТ и ХТ при нВХК. Метаанализ показал, что ФДТ + ХТ оказывали лучшее действие, чем ХТ или ФДТ: ФДТ + ХТ по сравнению с самостоятельной ХТ – ОР: 0,69, $p=0,02$; ФДТ в сочетании с ХТ по сравнению с самостоятельной ФДТ – ОР: 0,36, $p<0,01$. Частота холангита, абсцессов и реакций фоточувствительности при ФДТ + ХТ была сопоставима с ХТ и с ФДТ в монорежимах ($p>0,05$). Был сделан вывод, что ФДТ + ХТ улучшает выживаемость пациентов с нВХК без увеличения числа побочных эффектов. Потенциально ФДТ + ХТ может стать стандартной терапией при лечении ВХК [50].

Заключение

В обзоре обобщены результаты ФДТ + ХТ за последние годы. Такая комбинированная терапия позволяет добиться лучшего эффекта. С помощью ФДТ + ХТ можно снизить дозу цитостатиков, пре-

одолеть множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток, увеличить выживаемость и улучшить качество жизни. Несмотря на лучший противоопухолевый эффект, наблюдаемый при ФДТ + ХТ, у этой стратегии лечения имеются некоторые ограничения. Первая и самая серьезная проблема в том, что экспериментальные и клинические исследования по ФДТ + ХТ немногочисленны. Необходимо дополнительные исследования на животных и клинические испытания для большого объема достоверной информации. Во-вторых, требуются дополнительные исследования для изучения механизмов повышения эффективности ФДТ + ХТ. В-третьих, проблема недостаточно глубокого применения ФДТ не решена, что существенно ограничивает область применения ФДТ + ХТ. Необходимо провести дополнительные исследования для определения наиболее эффективных ФС и технологий использования источников неионизирующего излучения. В обзоре показаны новые стратегии, использующие нанофармацевтику для усиления эффекта ФДТ + ХТ, показывающие обнадеживающие экспериментальные и клинические результаты и демонстрирующие ее высокую эффективность, что заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг. *Biomedical Photonics*. 2021; 10(4): 4–22. [Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. *Biomedical Photonics*. 2021; 10(4): 4–22. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22. EDN: UHTUBB.
2. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov A.A., Ignatova A.A., Feofanov A.V., Kaplan M.A., Yakubovskaya R.I., Tsigankov A.A., Majouga A.G. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides. *J Med Chem*. 2017; 60(24): 10220–30. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577.
3. Hamblin M.R. Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem Photobiol*. 2020; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.
4. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma. *Bull Exp Biol Med*. 2004; 138(6): 584–89. doi: 10.1007/s10517-005-0133-5.
5. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bull Exp Biol Med*. 2005; 139(4): 460–64. doi: 10.1007/s10517-005-0322-2.
6. Zhou J., Ji M., Yang Y., Su W., Chen L., Liu Y., Fei Y., Ma J., Mi L. Two-photon photodynamic therapy with curcumin nanocomposite. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2025; 245. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114306.
7. Жияева Е.П., Демешко П.Д., Науменко Л.В., Красный С.А., Церковский Д.А., Жерко И.Ю. Фотодинамическая терапия первичных и рецидивных слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза. *Biomedical Photonics*. 2022; 11(3): 17–23. [Zhylyayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu. Photodynamic therapy of primary and recurrent forms of weakly pigment choroidal melanoma. *Biomed Photon*. 2022; 11(3): 17–23. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-17-23. EDN: NUAOBE.
8. Kogan E.A., Meerovich G.A., Karshieva S.S., Makarova E.A., Romanishkin I.D., Akhlyustina E.V., Meerovich I.G., Zharkov N.V., Koudan E.V., Demura T.A., Loschenov V.B. Photodynamic therapy of lung cancer with photosensitizers based on polycationic derivatives of synthetic bacteriochlorin (experimental study). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023; 42. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103647.
9. Lee J.I., Ahn T.G., Choi J.H. Effects of Iron on Efficacy of Photodynamic Therapy Using Photolon in a Mouse Model of CT26 Colon Cancer. *J Nippon Med Sch*. 2023; 90(1): 41–49. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2023_90-108.
10. Церковский Д.А., Козловский Д.И., Мазуренко А.Н., Адаменко Н.Д., Боричевский Ф.Ф. Экспериментальные исследования *in vivo* противоопухолевой эффективности фотодинамической и радиодинамической терапии, а также их сочетания. *Biomedical Photonics*. 2023; 12(2): 24–33. [Tzerkovsky D.A., Kozlovsky D.A., Mazurenko A.N., Adamenko N.D., Borichevsky F.F. Experimental *in vivo* studies of the antitumor efficacy of photodynamic and radiodynamic therapy and their combinations. *Biomed Photon*. 2023; 12(2): 24–33. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-24-33. EDN: UKPXZK.
11. Li Y., Wang X., Zhao Y., Wang X., Xue K., Yang L., Deng J., Sun S., Qi Z. Designing NIR AIEgens for lysosomes targeting and efficient photodynamic therapy of tumors. *Bioorg Chem*. 2024; 150. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107551.
12. Shirmanova M.V., Lukina M.M., Sirotkina M.A., Shimolina L.E., Dudenkova V.V., Ignatova N.I., Tobita S., Shchesslavskiy V.I., Zagaynova E.V. Effects of Photodynamic Therapy on Tumor Metabolism and Oxygenation Revealed by Fluorescence and Phosphorescence Lifetime Imaging. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1703. doi: 10.3390/ijms25031703.
13. Shimolina L.E., Khlynova A.E., Gulina A.A., Elagin V.V., Gubina M.V., Bureev P.A., Sherin P.S., Kuimova M.K., Shirmanova M.V. Photodynamic therapy with Photodithazine increases microviscosity of cancer cells membrane in cellulo and *in vivo*. *J Photochem Photobiol B*. 2024; 259. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2024.113007.
14. Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(5): 149–54. [Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(5): 149–54. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154. EDN: ACMUZT.
15. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russ J Gen Chem*. 2015; 85(1): 211–16. doi: 10.1134/s1070363215010399.
16. Lyle R.E., Tran L.H., Eisen D.B. Innovations in Actinic Keratosis. *Dermatol Clin*. 2025; 43(1): 77–94. doi: 10.1016/j.det.2024.08.006.
17. Jing Y., Shu R., Wu T., Liu D., Luo X., Sun J., Chen F. Clinical efficacy of photodynamic therapy of oral potentially malignant disorder. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024; 46. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104026.
18. Wang Y., Tang H., Wang K., Zhao Y., Xu J., Fan Y. Clinical evaluation of photodynamic therapy for oral leukoplakia: a retrospective study of 50 patients. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): 9. doi: 10.1186/s12903-023-03791-5.
19. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молокова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е.,

Молочков В.А., Молочков А.В. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов. Вопросы онкологии. 2016; 62(3): 447–50. [Romanko Y.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Y.V., Kuntsevich Z.S., Tretiakova E.I., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Molochkov A.V. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes. Problems in Oncology. 2016; 62(3): 447–50. (in Russian)]. EDN: WCNOUD.

20. Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 35–39. [Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of basal cell skin cancer. Biomed Photon. 2022; 11(3): 35–9. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-35-39. EDN: AGQLSM.

21. Salvio A.G., Stringasci M.D., Requena M.B., Fregolenti B.A., Medeiro M.M.D.C., Santos R.G., Bagnato V.S. Long-term follow-up results of a pilot study for nodular basal cell carcinoma with PDT using partial home treatment protocol. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 45. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103930.

22. Lavin L., Erlendsson A.M., Aleissa S., Aleisa A., Menzer C., Dusza S., Cordova M., Alshaikh H., Shah R., Pan A., Ketosugbo K., Hosein S., Lee E., Nehal K., Togsverd-Bo K., Haedersdal M., Rossi A. Jet-injection assisted photodynamic therapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: A pilot study. Lasers Surg Med. 2024; 56(5): 446–53. doi: 10.1002/lsm.23793.

23. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибковым микозом. Biomedical Photonics. 2022; 11(1): 27–36. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides. Biomed Photon. 2022; 11(1): 27–36. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-27-36. EDN: BIUKCJ.

24. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия пациентов с болезнью Боуэна. Biomedical Photonics. 2023; 12(4): 22–29. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of Bowen's disease. Biomed Photon. 2023; 12(4): 22–29. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-4-22-29. EDN: OWRMXR.

25. Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2021; 10(4): 59–67. [Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryayev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature). Biomed Photon. 2021; 10(4): 59–67. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67. EDN: XQGQTS.

26. Wang L., Liu X., Zhang J., Song M., Liu H., Xu Y., Meng L., Zhang Y., Jia L. Comparison of 5-ALA-PDT and LEEP of cervical squamous intraepithelial neoplasia (CIN2) with high-risk human papillomavirus infection in childbearing age women: A non-randomized controlled pilot study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 46. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104044.

27. Qi W., Lv Q., Chen L., Huang S., Zhan H., Huang Z. Comparative study of photodynamic therapy (PDT) of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 48. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104247.

28. Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2007; (4): 5–11. [Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reiner I.B. Endoscopic laser technologies in clinical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2007; (4): 5–11. (in Russian)]. EDN: KJAMCL.

29. Li Y., Li Y., Song Y., Liu S. Advances in research and application of photodynamic therapy in cholangiocarcinoma (Review). Oncol Rep. 2024; 51(3): 53. doi: 10.3892/or.2024.8712.

30. Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С., Скляр С.С., Вершинин А.Э., Диконенко М.В., Голикова А.С., Мансуров А.С., Сафаров Б.И., Рында А.Ю., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. Biomedical Photonics. 2023; 12(3): 25–35. [Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., Sklyar S.S., Vershinin A.E., Dikonenko M.V., Golikova A.S., Mansurov A.S., Safarov B.I., Rynda A.Y., Papayan G.V. Photodynamic therapy in neurooncology. Biomedical Photonics. 2023; 12(3): 25–35. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35. EDN: LENXOF.

31. Романко Ю.С., Решетов И.В. Экспериментальная и клиническая комбинированная фотодинамическая терапия опухолевых и предопухолевых заболеваний с использованием различных видов излучений. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(4): 141–51. [Romanko Yu.S., Reshetov I.V. Experimental and clinical combined photodynamic therapy for malignant and premalignant lesions using various types of radiation. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(4): 141–51. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-141-151. EDN: VRBPTG.

32. Кастыро И.В., Решетов И.В., Корнев С.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Романко Ю.С. Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023; 11(2): 65–74. [Kastyro I.V., Reshetov I.V., Korenev S.V., Fatyayanova A.S., Babaeva Yu.V., Romanko Yu.S. Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer. Head and neck. Russian Journal. 2023; 11(2): 65–74. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.2.65-74. EDN: WSQMIP.

33. Zhou Y., Ren X., Hou Z., Wang N., Jiang Y., Luan Y. Engineering a photosensitizer nanoplatfor for amplified photodynamic immunotherapy via tumor microenvironment modulation. Nanoscale Horiz. 2021; 6(2): 120–31. doi: 10.1039/d0nh00480d.

34. Shang Q., Zhou S., Jiang Y., Wang D., Wang J., Song A., Luan Y. Rational Design of a Robust Antibody-like Small-Molecule Inhibitor Nanoplatfor for Enhanced Photoimmunotherapy. ACS Appl Mater Interfaces. 2020; 12(36): 40085–93. doi: 10.1021/acsaami.0c11156.

35. Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Дрожджина В.В., Архипова Л.М. Комбинированная фотодинамическая терапия саркомы М-1 в сочетании с химиотерапией. Радиация и риск. 2016; 25(4): 90–99. [Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Drozhzhina V.V., Arkhipova L.M. Combination photodynamic therapy sarcomas M-1 in combination with chemotherapy. Radiation and Risk. 2016; 25(4): 90–99. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-90-99. EDN: XEGTTN.

36. Zhang K., Zhang Y., Meng X., Lu H., Chang H., Dong H., Zhang X. Light-triggered theranostic liposomes for tumor diagnosis and combined photodynamic and hypoxia-activated prodrug therapy. Biomaterials. 2018; 185: 301–9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.033.

37. Park W., Bae B.C., Na K. A highly tumor-specific light-triggerable drug carrier responds to hypoxic tumor conditions for effective tumor treatment. Biomaterials. 2016; 77: 227–34. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.014.

38. Wang Y., Xie Y., Li J., Peng Z.H., Sheinin Y., Zhou J., Oupický D. Tumor-Penetrating Nanoparticles for Enhanced Anticancer Activity of Combined Photodynamic and Hypoxia-Activated Therapy. ACS Nano. 2017; 11(2): 2227–38. doi: 10.1021/acsnano.6b08731. Erratum in: ACS Nano. 2019; 13(4): 4855. doi: 10.1021/acsnano.9b01888.

39. Qian C., Feng P., Yu J., Chen Y., Hu Q., Sun W., Xiao X., Hu X., Bellotti A., Shen Q.D., Gu Z. Anaerobe-Inspired Anticancer Nanovesicles. Angew Chem Int Ed Engl. 2017; 56(10): 2588–93. doi: 10.1002/anie.201611783.

40. Ding Y.F., Xu X., Li J., Wang Z., Luo J., Mok G.S.P., Li S., Wang R. Hyaluronic acid-based supramolecular nanomedicine with optimized ratio of oxaliplatin/chlorin e6 for combined chemotherapy and O₂-economized photodynamic therapy. Acta Biomater. 2023; 164: 397–406. doi: 10.1016/j.actbio.2023.03.039.

41. Yang Y., Zhang X., Bai Z., Cui Z., Liang W., Zhang J., Li K., Shi M., Liu Z., Wang J., Li J. Progressive enhanced photodynamic therapy and enhanced chemotherapy fighting against malignant tumors with sequential drug release. Biomed Mater. 2024; 19(4). doi: 10.1088/1748-605X/ ad46bb.

42. Huang Y., Wu S., Li J., He C., Cheng Y., Li N., Wang Y., Wu Y., Zhang J. Self-Amplified pH/ROS Dual-Responsive Co-Delivery Nano-System with Chemo-Photodynamic Combination Therapy in Hepatic Carcinoma Treatment. Int J Nanomedicine. 2024; 19: 3737–51. doi: 10.2147/IJN.S453199.

43. Ning F., Wei D., Yu H., Song T., Li Z., Ma H., Sun Y. Construction of a Multifunctional Upconversion Nanoplatfor Based on Autophagy Inhibition and Photodynamic Therapy Combined with Chemotherapy for Antitumor Therapy. Mol Pharm. 2024; 21(9): 4297–311. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00203.

44. Xu X., Lu W., Zhang H., Wang X., Huang C., Huang Q., Xu W., Xu W. Hepatoma-Targeting and ROS-Responsive Polymeric Micelle-Based Chemotherapy Combined with Photodynamic Therapy for Hepatoma Treatment. Int J Nanomedicine. 2024; 19: 9613–35. doi: 10.2147/IJN.S475531.

45. Su Z., Xi D., Chen Y., Wang R., Zeng X., Xiong T., Xia X., Rong X., Liu T., Liu W., Du J., Fan J., Peng X., Sun W. Carrier-Free ATP-Activated Nanoparticles for Combined Photodynamic Therapy and Chemotherapy under Near-Infrared Light. Small. 2023; 19(11). doi: 10.1002/smll.202205825.

46. Wei G., Wang Y., Yang G., Wang Y., Ju R. Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy. Theranostics. 2021; 11(13): 6370–92. doi: 10.7150/thno.57828.

47. Wiegell S.R., Fredman G., Andersen F., Bjerring P., Paasch U., Haedersdal M. Pre-treatment with topical 5-fluorouracil increases the efficacy of daylight photodynamic therapy for actinic keratoses - A randomized controlled trial. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 46. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104069.

48. Carobeli L.R., Santos A.B.C., Martins L.B.M., Damke E., Conso-laro M.E.L. Recent advances in photodynamic therapy combined with che-

motherapy for cervical cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024; 24(5): 263–82. doi: 10.1080/14737140.2024.2337259.

49. Inoue T., Yoneda M. Recent Updates on Local Ablative Therapy Combined with Chemotherapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Photodynamic Therapy and Radiofrequency Ablation. *Curr Oncol.* 2023; 30(2): 2159–68. doi: 10.3390/curroncol30020166.

50. Yu Y., Wang N., Wang Y., Shi Q., Yu R., Gu B., Maswikiti E.P., Chen H. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023; 41. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103318.

Поступила/Received 15.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 18.12.2024

Принята к публикации/Accepted 04.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7703-4911. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; заведующий кафедрой, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; научный руководитель факультета, ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

ВКЛАД АВТОРОВ

Романко Юрий Сергеевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.

Решетов Игорь Владимирович: разработка концепции и анализ научной работы, критический пересмотр, внесение ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Решетов И.В. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Yuri S. Romanko, MD, DSc, Professor of the Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department, Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

Igor V. Reshetov, MD, DSc, Professor, Full Member of RAS, Director of the Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department, Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia; Scientific Director of the faculty, S.Y. Witte Moscow University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909- 6278.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuri S. Romanko: study conception, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Igor V. Reshetov: study conception, supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Reshetov I.V. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: Белявская В.А., Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Пономарева А.А., Удут Е.В. Пробиотики против патогенных бактерий и рака. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 150–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-150-163

For citation: Belyavskaya V.A., Cherdyntseva N.V., Litviakov N.V., Ponomaryova A.A., Udut E.V. Probiotics against pathogenic bacteria and cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 150–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-150-163

PROBIOTICS AGAINST PATHOGENIC BACTERIA AND CANCER

V.A. Belyavskaya¹, N.V. Cherdyntseva^{2,3}, N.V. Litviakov², A.A. Ponomaryova², E.V. Udut⁴

¹State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Rospotrebnadzor
Koltsovo, Novosibirsk, 630559, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

³National Research Tomsk State University
36, Lenina St., Tomsk, 634050, Russia

⁴Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

This review focuses on the role of probiotics as alternative prevention and treatment of cancer. In this regard, we discuss the alternative cancer biotherapeutic drugs including live or dead probiotics and their metabolites, such as short chain fatty acids, inhibitory compounds of protein, polysaccharide, nucleic acid and ferrichrome *in vitro*, *in vivo* and clinical studies. We also summarize the available data on the relationship between the development of cervical, breast and colorectal cancers, and microbiome, as well as data about the potential of probiotics as an alternative approach to cancer prevention and treatment. **Material and Methods.** A literature search was conducted using the Pubmed and eLibrary databases. Of 140 publications, the review included 57 studies. **Results.** The microbiome plays a crucial role in maintaining cellular and genetic stability within the body. It acts as a defense mechanism against infectious agents and various pathological processes including, cancers. The microbiome employs several strategies to neutralize carcinogenic agents. Preliminary clinical trials have yielded promising results, suggesting that probiotics may contribute to cancer prevention and enhance both the safety and efficacy of cancer treatment. However, further research is needed to confirm this suggestion. Current anticancer drugs often have significant drawbacks, including negative impact on patients' quality of life, development of drug resistance, and high cost. **Conclusion.** The effectiveness of probiotic therapies appears to be influenced by several factors, such as the specific bacterial or fungal strain used, the dosage administered, and the duration of treatment. The review emphasizes the need for further rigorous clinical trials to validate the significant role of probiotics in cancer prevention and treatment. While existing research indicates promising results from probiotic treatments primarily in controlled settings, more extensive studies are required to assess both short-and long-term effects and establish standardized methodologies. This will help minimize potential side effects and find the way for the safe and effective application of probiotics as a medical intervention.

Key words: microbiome, probiotics, breast and colon cancer, gynecological cancers, cancer prevention and treatment.

ПРОБИОТИКИ ПРОТИВ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ И РАКА

В.А. Белявская¹, Н.В. Чердынцева^{2,3}, Н.В. Литвяков², А.А. Пономарева²,
Е.В. Удуг⁴

¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора»
Россия, 630559, р. п. Кольцово, г. Новосибирск

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Обзор фокусируется на роли пробиотиков в качестве альтернативных агентов для профилактики и лечения рака. В связи с этим в настоящем обзоре мы обсуждаем альтернативные биотерапевтические препараты для лечения рака, которые применяются в лабораторных условиях, *in vivo* и клинических исследованиях. Эти препараты включают живые или мертвые пробиотики и их метаболиты, в частности, короткоцепочечные жирные кислоты, ингибирующие соединения белка, полисахариды, нуклеиновые кислоты и феррихром. В обзоре представлены имеющиеся данные о взаимосвязи микробиома с развитием рака шейки матки, рака молочной железы и колоректального рака, а также данные о применении пробиотиков для профилактики и лечения рака. **Материал и методы.** Нами был проведен анализ современной литературы с использованием баз данных Pubmed и eLibrary. Из 140 статей на эту тему в обзор были включено 57. **Результаты.** Показано, что микробиом играет важную роль в поддержании клеточной и генетической стабильности в организме. Микробиом действует как защитный барьер от инфекционных агентов и при развитии различных патологических процессов, включая рак. Микробиом использует несколько стратегий для нейтрализации канцерогенных веществ. Предварительные клинические испытания показали, что пробиотики могут быть использованы для профилактики рака и могут влиять на эффективность противоопухолевой терапии. Однако для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования. Современные противоопухолевые препараты часто имеют существенные недостатки, включая негативное влияние на качество жизни пациентов, развитие лекарственной устойчивости и высокую стоимость. **Заключение.** На эффективность пробиотической терапии влияют несколько факторов, таких как конкретный используемый штамм бактерий или грибов, применяемая дозировка, продолжительность лечения. В настоящем обзоре делается вывод о необходимости дальнейших клинических испытаний для подтверждения важной роли пробиотиков для профилактики и лечения рака. Необходимы более масштабные исследования для оценки как краткосрочных, так и долгосрочных эффектов пробиотиков, разработка стандартизированных методик. Применение таких подходов позволит снизить вероятность возникновения побочных эффектов и найти способ безопасного и эффективного применения пробиотиков в клинической практике.

Ключевые слова: микробиом, пробиотики, рак молочной железы, колоректальный рак, гинекологический рак, профилактика и лечение рака.

Introduction

Cancer remains one of the major causes of death worldwide. There is currently no definite cure for cancer. Despite recent advances in the development of anticancer chemotherapy drugs, as well as molecular targeted drugs, their efficiency does not exceed 50 %, therefore it is necessary to find other approaches to improve cancer treatment. Anti-cancer drugs affect the quality of life or promote drug resistance and are expensive enough for widespread use. Therefore, scientists are looking into clinical management of the cancer with high efficiency. Multiple clinical strategies including chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy are introduced in practice to manage breast,

colon and gynecological cancers. Besides the protective roles of conventional remedial approaches, and non-reversible and deteriorative impacts like healthy cell damage, organ failure, etc., the world scientific community is in a continuous struggle to find some alternative biocompatible and comparatively safe solutions. Among novel treatment modalities of breast cancer as well as other cancer management/treatment options, the role of probiotics has become immensely important [1].

It is well known that the gut microbiota changes or dysbiosis have an essential impact on the initiation and promotion of chronic inflammatory pathways and also have a profound different genetic and epigenetic

alterations leading to dysplasia, clonal expansion, and malignant transformation [2].

Probiotics are living microorganism community that exert potential pathogenic or protective effects, including modulating inflammatory condition and immune responses, affecting HR-HPV oncogene expression and oncoprotein production, regulating oxidative stress and deoxyribonucleic acid (DNA) damage, and inducing metabolic rewiring [3].

Colorectal cancer and probiotics therapy

Colorectal cancer (CRC) is a leading cause of human mortality worldwide. As conventional anticancer therapy not always being effective, there is growing interest in innovative “drug-free” cancer treatments or interventions that improve the efficacy of established therapy. CRC is associated with microbiome alterations, a process known as dysbiosis that involves depletion and/or enrichment of particular gut bacterial species and their metabolic functions. Supplementing patient treatment with traditional probiotics (with or without prebiotics), next-generation probiotics (NGP), or postbiotics represents a potentially effective and accessible complementary anticancer strategy by restoring gut microbiota composition and/or by signaling to the host.

In this capacity, restoration of the gut microbiota in cancer patients can stabilize and enhance intestinal barrier function, as well as promote anticarcinogenic, anti-inflammatory, antimutagenic or other important biochemical pathways showing high specificity towards tumor cells. Potential benefits of traditional probiotics, NGP, and postbiotics include modulating gut microbiota composition and function, as well as the host inflammatory response. Their application in CRC prevention is highlighted in this review, where we consider supportive *in vitro*, animal, and clinical studies. Based on emerging research, NGP and postbiotics hold promise in establishing innovative treatments for CRC by conferring physiological functions via the production of dominant natural products and metabolites that provide new host-microbiota signals to combat CRC. Although favorable results have been reported, further investigations focusing on strain and dose specificity are required to ensure the efficacy and safety of traditional probiotics, NGP, and postbiotics in CRC prevention and treatment [4].

The gut microbiome has an impact on cancer immune surveillance and immunotherapy. Recent studies have shown categorical differences between immunotherapy-sensitive and immunotherapy-resistant cancer patient cohorts. Although probiotics are traditionally being supplemented to promote treatments or sustain therapeutic benefits, the FDA has not approved any for use with immunotherapy. The first step in developing probiotics for immunotherapy is identifying helpful or harmful bacteria down to the strain level. The gut microbiome’s heterogeneity before and during treatment is also being investigated to determine microbial

strains that are important for immunotherapy. Moreover, dietary fiber intake, prebiotic supplementation and fecal microbiota transplantation (FMT) were found to enhance intratumoral CD8+ T cell to T-reg ratio in the clinics. The possibility of probiotic immunotherapy as a “living adjuvant” to CAR treatment and checkpoint blockade resistance is actively being investigated [5].

Probiotics change the microbial flora by implanting or colonizing some parts of the host’s body with a fragment of DT A, which have a beneficial effect on his health [6]. Probiotic bacteria have been shown to manifest antitumor activity throw nonspecific physiological defense and by the initiation the immune response. This review gives the evidence generated in the *in vitro* and animal models that have explored how probiotics act against cancer development, paying specific attention to the immunomodulatory mechanisms.

Probiotics are defined as living microorganisms that, when administered in adequate quantities, benefit the health of the host. In the review of Sandra A Dos Reis et al. [7], the authors discussed the potential mechanisms of action of probiotics in the prevention of colorectal cancer, in the treatment of precancerous diseases (dysbiosis, adenomas, predisposition to polyposis, etc.) [7]. In this regard, the composition of the intestinal microbiota is considered as an important risk factor for the development of colorectal cancer and precancerous diseases, and probiotics are able to positively modulate the composition of this microbiota. Studies have shown that regular use of probiotics can prevent the development of colorectal cancer. In this regard, *in vitro* and experimental studies suggest some potential mechanisms responsible for this anticancer effect. The mechanisms are as follows: modulation of the intestinal microbiota composition; changes in the metabolic activity of the microbiota; binding and degradation of carcinogenic compounds in the intestinal lumen; production of compounds with anticarcinogenic activity; immunomodulation, improvement of the intestinal barrier, changes in the physiology of the host; inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in cancerous and functionally damaged precancerous cells.

Microbiota modulation by probiotics can be considered as a part of a therapeutic regimen for patients with CRC. The interaction between diet, microbiota and host in maintaining homeostasis is an important factor in therapeutic strategies for CRC, and microbiome analysis is a critical component in understanding how these complex interactions affect the development and progression of carcinogenesis.

Probiotics in the inhibition and treatment of cervical cancer

Probiotics are widely used in the treatment of intestinal diseases, but the effect of probiotics on the health of the female reproductive tract is still controversial. *Lactobacillus* is the most common microorganism in

the vagina associated with the vaginal mucosal barrier. Lactobacilli adhere to the vaginal epithelium and can competitively resist pathogen colonization [8].

We review the progress of research on probiotics represented by *Lactobacillus* in gynecological diseases such as human papillomavirus (HPV) infection, bacterial vaginosis (BV) and genitourinary syndrome of menopause (GSM) to provide a basis for further identifying the role of probiotics in the treatment of gynecological diseases and women health.

The microbiota in the female genital tract is an intricate assembly of diverse aerobic, anaerobic, and microaerophilic microorganisms, which share the space within the reproductive tract and engage in complex interactions. Microbiome dysbiosis may disrupt the symbiotic relationship between the host and microorganisms and play a pivotal role in the pathogenesis of various diseases, including its involvement in the establishment of human papillomavirus (HPV)-associated cervical cancer (CC). Interventions to restore microbiota homeostasis (e.g., probiotics) and bacterial-vector HPV therapeutic vaccines have been reported to be potentially effective in clearing HPV infection and ameliorating cytological abnormalities. In this review, we place emphasis on elucidating the alterations within the cervical-vaginal microbiota as well as the intratumoral microbiota in the context of high-risk HPV (HR-HPV) infection and its subsequent progression to cervical intraepithelial neoplasia/CC [3]. Furthermore, we pay attention to the mechanisms by which these microbial communities exert potential pathogenic or protective effects, including modulating genital inflammation and immune responses, affecting HR-HPV oncogene expression and oncoprotein production, regulating oxidative stress and deoxyribonucleic acid (DNA) damage, and inducing metabolic rewiring. Lastly, we summarize the latest evidence in human trials regarding the efficacy of probiotics, prebiotics and probiotic-vector HPV therapeutic vaccines. This review aims to foster a deeper understanding of the role of the microbiota in HR-HPV infection-related cervix cancer development, and further provide a theoretical basis for the development of preventive and therapeutic strategies based on microbial modulation [9].

Various prebiotics, probiotics, and other non-medical medications have been reported to display therapeutic effects in cervical disorders. Numerous studies have reported an association between human papillomavirus infection and subsequent cervical dysplasia, as well as declines in *Lactobacillus* species. A continuum of microbiota composition is observed from the vagina to the upper parts of the FGT, but there is no evidence to suggest that manipulation of the vaginal microbiota can help change the composition of other compartments of the FGT [8].

Therefore, recommending probiotics, prebiotics, or other over-the-counter supplements for gynecologic cancer prevention requires larger, well-designed stud-

ies [8]. Probiotics are products containing a sufficient number of living microorganisms that change the microbial flora by implanting or colonizing some parts of the host's body with a fragment of DT A, which have a beneficial effect on his health [6].

Lactobacilli have been proposed as vaginal probiotics due to their properties, such as acidification of the vaginal environment, participation in the stabilization of the vaginal bacterial flora, the ability to adhere to vaginal epithelial cells and disease prevention. Several reports have shown that probiotic bacteria such as *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus acidophilus*, exert their antitumor effect by activating NK cells and maturing dendritic cells [10]. Various mechanisms by which lactic acid bacteria exhibit anticancer activity include [11]: the production of antitumor metabolites (such as short-chain fatty acids, lactic acid and bacteriocins); regulation of cell differentiation, inhibition of cancer cell migration and regulation of the immune system.

Moreover, the cell-free supernatants of lactic acid bacteria contain secretory compounds, such as bacteriocins, which are biologically active proteins and are known as antimicrobial peptides that disrupt cell wall synthesis and ultimately cause cell death. In addition, exopolysaccharides produced by heat-treated bacteria can inhibit cancer cells, significantly inhibiting the growth of pathogenic bacteria [12].

Lactobacillus is the most common microorganism in the vagina associated with the vaginal mucosal barrier. Lactobacilli adhere to the vaginal epithelium and can competitively resist pathogen colonization. Factors produced by lactobacilli, such as bacteriocin and hydrogen peroxide (H_2O_2), can inhibit the growth of pathogens and maintain a low pH level in the vagina. Probiotics play an important role in maintaining the stability of the vaginal microenvironment, enhancing immune defenses and blocking the progression of cervical cancer [8].

Currently, there are some investigations on probiotic effect against HPV associated cervix cancer. The effect of prebiotics on HPV clearance was investigated in four recent studies, three of which showed an increased rate of clearance of HPV infection following treatment. Five studies investigated the rates of cytological and colposcopic clearance of abnormalities, and all showed positive results following prebiotic treatment. In the study of Di Pierro and colleagues, none of the 35 participants had an *L. crispatus*-dominant vaginal microbiota at baseline, but after 3 months of treatment with the *L. crispatus* M247 probiotic, 33 (94 %) of 35 participants had switched to a *L. crispatus*-dominant vaginal microbiota, as shown using Illumina MiSeq. Of the five studies investigating probiotics in cervical disease, only one showed increased rates of HPV clearance following treatment with *L. rhamnosus*, and four reported increased rates of clearance of cytological abnormalities. The duration of administration ranged

Table 1/Таблица 1

Antitumor effects of probiotic lactobacilli (conventional probiotics and lactobacilli)

Противоопухолевые эффекты пробиотиков lactobacilli (конвенциональные пробиотики и lactobacilli)

Effects/Эффекты	Mechanisms/Механизмы	Bacteria/Бактерия	Reference/Ссылка
Inducing apoptosis and inhibiting oncogenic signaling/ Индукция апоптоза и ингибция онкогенных сигналов	Increasing expression of Caspase-3 and decreasing expression of Bcl-2, the prevention of colorectal cancer/ Увеличение экспрессии каспазы-3 и снижение экспрессии белка Bcl-2, предсказание эффективности терапии при колоректальном раке.	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	[7]
Inducing apoptosis and inhibiting oncogenic signaling/ Индукция апоптоза и ингибция онкогенных сигналов	Upregulating the expression of apoptotic genes BAX, BAD, Caspase-3, Caspase-8 and Caspase-9 and downregulating the expression of the BCL-2 gene. Anticancer potential against cervix cancer (HeLa) cell line/ Уп-регуляция экспрессии апоптотических генов <i>BAX</i> , <i>BAD</i> , каспаза-3, каспаза-8, каспаза-9. Down-регуляция экспрессии гена <i>BCL-2</i>	<i>Lactobacillus casei</i> SR1, SR2, <i>paracasei</i> SR4	[24]
Inducing apoptosis and arresting cancer cell cycle/ Индукция апоптоза и остановка цикла опухолевых клеток	Downregulating cell-cycle related genes and regulating human papillomavirus oncogenes. Inhibitory effect on cervical cancer cells/ Down-регуляция генов-регуляторов клеточного цикла и регулирование онкогенов вируса папилломы человека	<i>Lactobacillus jensenii</i> (supernatants)/ <i>Lactobacillus jensenii</i> (супернатант)	[25]
Inducing apoptosis and inhibiting proliferation/ Индукция апоптоза и ингибирование пролиферации	Enhancing Natural Killer cells activity and dendritic cells maturation/ Усиление активности естественных клеток-киллеров и созревания дендритных клеток	<i>Lactobacillus plantarum</i> BF-LP284 (heat-killed)/ <i>Lactobacillus plantarum</i> BF-LP284 (уничтожается при нагревании)	[26]
Inducing apoptosis and reducing cancer cells proliferation/ Индукция апоптоза и ингибирование пролиферации	Suppressing activity of Nuclear Factor-κB (NF-κB)/ Супрессорная активность NF-κB	<i>Pediococcus pentosaceus</i> GS4	[27]
Activating immune system/ Активация иммунной системы	Stimulating Natural Killer cells activation and dendritic cells maturation (Anticancer effects of the microbiome and its products)/ Стимулирование активации естественных клеток-киллеров и созревания дендритных клеток (Противоопухолевые эффекты микробиома и его продуктов)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	[10]
Activating immune system/ Активация иммунной системы	Enhances antigen-specific IgA secretion. Inducing Interleukin (IL)-12 and follicular helper T cells secretion/ Усиливает секрецию антигенспецифического иммуноглобулина A (IgA). Стимулирует секрецию интерлейкина 12 (IL-12) и фолликулярных хелперных Т-клеток	<i>Lactobacillus casei</i> Paracasei MCC1849 (orally administered heat-killed)/ <i>Lactobacillus casei</i> Paracasei MCC1849 (при пероральном приеме уничтожается при нагревании)	[28]
Modulating immune system/ Модулирование иммунной системы	Decreasing the production of TNF-α and increasing the IL-10 production cervical tumor cells (HeLa)/ Снижение выработки TNF-α и увеличение выработки IL-10 опухолевыми клетками шейки матки (HeLa)	<i>Exopolysaccharides</i> (EPSs) of <i>Lactobacillus gasseri</i> / <i>Экзополисахариды</i> (EPSs) <i>Lactobacillus gasseri</i>	[29]
Inhibiting cancer cells migration/ Ингибирование миграции опухолевых клеток	Upregulating expression of E-cadherin/ Уп-регуляция экспрессии E-кадгерина	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	[30]
Inhibiting proliferation and migration of cancer cells/ Ингибирование пролиферации и миграции опухолевых клеток	Activating Phosphatase and tensin homolog (<i>PTEN</i>) and inhibiting AKT pathways/ Активация гомолога фосфатазы и тензи (<i>PTEN</i>) и ингибирование AKT сигнального пути	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mannose-sensitive hemagglutinin (PAMSHA)/ Гемагглютинин, чувствительный к маннозе <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PAMSHA)	[31]

End of Table 1/Окончание таблицы 1

Antimicrobial effect on carcinogenic bacteria <i>Salmonella Typhimurium</i> and <i>Enterohaemorrhagic Escherichia coli</i> /	Increasing the production of conjugated linoleic acids (CLAs)/	<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 334 (LC-WT)	[32]
Антимикробный эффект в отношении канцерогенных бактерий <i>Salmonella Typhimurium</i> и <i>Enterohaemorrhagic Escherichia coli</i>	Увеличение продукции конъюгированных линолевых кислот (CLAs)		
Modulating immune system/ Модулирование иммунной системы	Decreasing the production of TNF- α and increasing the IL-10 production/ Снижение продукции TNF- α и увеличение продукции IL-10	<i>Lactobacillus gasseri</i> (anaerobe)/ <i>Lactobacillus gasseri</i> (анаэробы)	[29]
Inhibiting oncogenic signaling. Antiviral activity/ Ингибирование онкогенных сигналов. Антивирусная активность.	Suppressing <i>E6</i> and <i>E7</i> oncogene expression/ Подавление экспрессии онкогенов <i>E6</i> и <i>E7</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> SPM1005-A	[33]
Inhibit cervical cancer cell migration in vitro and reduce tumor burden/ Ингибирование миграции опухолевых клеток при раке шейки матки и редукция опухолевой массы	Upregulation of E-cadherin/ Up-регуляция E-кадгерина	<i>Lactobacilli spp</i> (in vitro)	[30]
Cytotoxicity effects on cancer cells/ Цитотоксические эффекты на опухолевые клетки	—	<i>Lactobacillus plantarum</i> (postbiotic metabolites)/ <i>Lactobacillus plantarum</i> (постбиотические метаболиты)	[34]

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

from 3 to 12 months or, in one study, until the high-risk HPV DNA test yielded negative results. One of the five studies reported the use of a placebo agent. The size of the study cohorts ranged from 35 to 160 women. It were unable to identify any studies investigating the use of prebiotics or probiotics for the prevention of endometrial, epithelial ovarian, vulval, or vaginal malignancy [8].

Lactobacilli have been considered as vaginal probiotics due to their properties, such as acidification of the vaginal environment, participation in the stabilization of the vaginal bacterial flora, the ability to adhere to vaginal epithelial cells and disease prevention [10, 11].

Moreover, the cell-free supernatants of lactic acid bacteria contain secretory compounds such as bacteriocins, which are known as antimicrobial peptides that disrupt cell wall synthesis and ultimately cause cell death. In addition, exopolysaccharides produced by heat-treated bacteria can inhibit cancer cells, significantly inhibiting the growth of pathogenic bacteria [13].

Engineering bacteria for the treatment of cervical cancer

Currently, there is convincing evidence confirming the interest in the use of lactic acid bacteria (ICD),

in particular, strains of lactococci and lactobacilli, as well as bifidobacteria, for the development of new living vectors for the purposes of protecting human and animal health. ICD is a gram-positive bacteria that has been used for thousands of years to produce fermented foods. In addition, numerous studies have shown that genetically modified lactic acid bacteria and bifidobacteria can induce a systemic and mucosal immune response against certain antigens when administered through the mucous membrane. Therefore, they are good candidates for developing new strategies for delivery through the mucous membrane and are an attractive alternative to vaccines based on attenuated pathogenic bacteria, the use of which poses a health risk. The development of molecular biology, obtaining genome-wide sequences of many bacteria-representatives of the microbiota (bacterial genome sequences) and the development of new methods of genetic modification of bacteria and mammalian cells have expanded the possibilities of using bacteria to treat cancer [14]. Genetically engineered bacteria have demonstrated good potential for the diagnosis and treatment of a wide range of diseases. The researchers plan that the engineered bacteria will be cost-effective, minimally invasive, safe and more effective than conventional treatments [15]. In a study by Zitvogel et al. [10], engineered bacteria were able to enhance

Table 2/Таблица 2

Antitumor effects of probiotic bacteria of the transient microflora (*Bacillus* spp)

Противоопухолевые эффекты пробиотических бактерий транзитной микрофлоры (*Bacillus* spp)

Effects/Эффекты	Mechanisms/Механизмы	Bacteria/commercial foreign drugs/ Бактерия, коммерческие зарубежные препараты	Reference/ Ссылка
Immunomodulatory and antimicrobial properties. Growth inhibition of the chancellor-associated strain of <i>Helicobacter pylori</i> / Обладает иммуномодулирующими и антимикробными свойствами. Подавление роста штамма <i>Helicobacter pylori</i> , ассоциированного с раком	Increased interferon production, mitogenic T cell proliferation, and mitogen-induced lymphokine production in <i>ex vivo</i> and <i>in vivo</i> models/ Повышенная выработка интерферона, митогенная пролиферация Т-клеток и индуцированная митогеном выработка лимфокинов в моделях <i>ex vivo</i> и <i>in vivo</i>	<i>Bacillus clausii</i> Domuvar (BioProgress SpA., Italy); Enterogermina (Flora-Balance, USA); Lactopure (Pharmed Medicare, India); Lactospore (Sabinsa Corp., USA); Neolactoflorene (Newpharma S.r.l., Italy); Sustenex (Ganeden Biotech Inc., USA)/ <i>Bacillus clausii</i> Домувар (BioProgress SpA., Италия); Энтерогермина (Flora-Balance, США); Лактопур (Pharmed Medicare, Индия); Лактоспора (Sabinsa Corp., США); Неолактофлорен (Newpharma S. r.l., Италия); Систенекс (Ganeden Biotech Inc., США)	[35, 36]
Antimicrobial action against a wide range of intestinal opportunistic bacteria with carcinogenic potential/ Антимикробное действие против широкого спектра кишечных условно-патогенных бактерий, обладающих канцерогенным потенциалом	Production of coagulants, bacteriocins/ Производство коагулянтов, бактериоцинов	<i>Bacillus coagulans</i> , spore-forming lactic acid-producing bacteria//Lactopure/Pharmed Medicare (India), Neolactoflorene/Newpharm S.r.l. (Italy) and Sustenex/Ganeden Biotech Inc. (USA)/ <i>Bacillus coagulans</i> , спорообразующие бактерии, продуцирующие молочную кислоту//Lactopure/Pharmed Medicare (Индия), Neolactoflorene/Newpharm S.r.l. (Италия) и Sustenex/Ganeden Biotech Inc. (США)	[37]
Antimicrobial effect by reducing the pH of the microenvironment/ Антимикробный эффект за счет снижения pH микросреды	Lactic acid production/ Производство молочной кислоты	<i>Bacillus coagulans</i>	[38]
Bactericidal and bacteriolytic effects against cancer-associated opportunistic bacteria (<i>Listeria spp.</i>)/ Бактерицидное и бактериолитическое действие против условно-патогенных бактерий, ассоциированных с раком (<i>Listeria spp.</i>)	Production of a new anti-listerial bacteriocin (coagulin)/ Производство нового противоопухолевого бактериоцина (коагулина)	<i>Bacillus coagulans</i> I4	[39]
Inhibition of cancer cell growth/ Ингибирование роста опухолевых клеток	Production of cytotoxic enterotoxins/ Продукция цитотоксических энтеротоксинов	<i>B. cereus</i> //Bactisubtil (Marion Merrell Dow Laboratories, France; Hoechst, France; Aventis Pharma, France; Cassella-Med, Germany); Biovicerin (Geyer Medicamentos S.A. Porto Alegre, Brazil); Subtyl (Mekophar, Vietnam)/ <i>B. cereus</i> //Бактисубтил (Marion Merrell Dow Laboratories, Франция; Hoechst, Франция; Aventis Pharma, Франция; Cassella-Med, Германия); Биовицерин (Geyer Medicamentos S.A., Порту-Алегри, Бразилия); Субтил (Мекофар, Вьетнам)	[40]
Enhances cognitive functions and glucose homeostasis in diabetic rats with experimental Alzheimer's type dementia/ Улучшает когнитивные функции и гомеостаз глюкозы у крыс с диабетом и экспериментальной деменцией по типу болезни Альцгеймера	Regulation of glucose homeostasis and accumulation of b-amyloid in the hippocampus of the brain/ Регуляция гомеостаза и накопление β-амилоида в гиппокампе головного мозга	<i>Bacillus licheniformis</i> (in combination with other probiotics: с <i>B.subtilis</i> /Biosporin (Biopharma, Ukraine; Gas (Russia); MegaSporeBiotic (Microbiome Labs, USA)/Лихениформис (в комбинации с другими пробиотиками: с <i>B.subtilis</i> /Биоспорин («Биофарма», Украина; «Газ», Россия); МегаСпореБиотик («Лаборатории микробиома», США)	[41]

Table 2/Таблица 2

Antioxidant and anti-inflammatory properties, influence on the physical barrier function of the intestine, induction of improvement of the composition of the intestinal microbiota with a higher ratio of beneficial bacteria and a lower content of opportunistic bacteria/ Обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, влияет на физическую барьерную функцию кишечника, способствует улучшению состава кишечной микробиоты с более высоким содержанием полезных бактерий и более низким содержанием условно-патогенных бактерий.	Increased synthesis of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes; decreased serum IL-1 levels ($P < 0.05$); increased intestinal morphological integrity (villi height, crypt depth, dense compounds (ZO-1, claudine-1 and occludin) and functional lipase activity in the intestine/ Увеличение синтеза ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы; снижение уровня IL-1 в сыворотке крови ($P < 0.05$); повышение морфологической целостности кишечника (высота ворсинок, глубина крипт, наличие плотных соединений (ZO-1, клаудин-1 и окклюдин) и функциональной активности липазы в кишечнике	<i>B. licheniformis</i> DSM5749	[42]
Antimicrobial properties against <i>S. aureus</i> KCM 32359, <i>Clostridium perfringens</i> ATCC3624 and <i>H. pylori</i> associated with carcinogenesis/ Антимикробные свойства в отношении <i>S. aureus</i> KCM 32359, <i>Clostridium perfringens</i> ATCC 3624 и <i>H. pylori</i> , ассоциированных с канцерогенезом	Production of polyfermentsin SCD (bacteriocin)/ Продукция полиферментина SCD (бактериоцин)	<i>Bacillus polyfermenticus</i> SCD//Bispan, Binex Co., Ltd.)/ <i>Bacillus polyfermenticus</i> SCD//Биспан, Binex Co., Ltd.)	[43]
Antitumor effect/ Противоопухолевый эффект	Inhibits the expression of ErbB2 ErbB3 in colorectal cancer tumor cell cultures (HT-29, DLD 1, and Caco-2)/ Ингибирование экспрессии ErbB2 ErbB3 в культуре клеток при колоректальном раке HT-29, DLD 1 и Caco-2	<i>B. polyfermenticus</i> SCD//Bispan (Binex Co. Ltd., South Korea)/ <i>B. polyfermenticus</i> SCD//Биспан (Binex Co. Ltd., Южная Корея)	[44]
Inhibition of cancer cell growth/ Ингибирование роста опухолевых клеток	—	<i>Bacillus polyfermenticus</i> KU3	[45]
Antimicrobial, antiviral and antitumor properties, regulation of the microbiome composition of broiler chickens/ Антимикробные, противовирусные и противоопухолевые свойства, регуляция состава микробиома цыплят-бройлеров	—	<i>Bacillus subtilis</i> DSM 32315//Biocult (Protein Health Care), Biosporin (Biofarma, Ukraine); Garars (Russia), Lactan Plus (Istituto Biochimico Italiana SpA, Italy), Bibactil (Tendifar Corporation, Vietnam), Biosubtil (IVAC, Vietnam), Bidisubtilis (Bidifar Binh Dinh Pharmaceutical Company, Vietnam) and Biobaby (Ildong Pharmaceutical Co. Ltd., Korea)/ <i>Bacillus subtilis</i> DSM 32315//Биокульт (Protein Health Care), Биоспорин (Биофарма, Украина); Гаррард (Россия), Лактан Плюс (Институт биохимии Итальяно СпА, Италия), Бибактил (Корпорация Тендифар, Вьетнам), Биосубтил (IVAC, Вьетнам), Бидисубтилис (фармацевтическая компания Бидифар Бинь Динь, Вьетнам) и Biobaby (Ildong Pharmaceutical Co. Ltd., Корея).	[46, 47]
Inhibits the adhesion of <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> and <i>E. coli</i> to HT-29 cells/ Ингибирование адгезии <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> и <i>E. coli</i> к HT-29 клеткам	—	<i>B. subtilis</i> P223 inhibits the adhesion of <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> and <i>E. coli</i> to HT-29 cells/ <i>B. subtilis</i> P223 ингибирует адгезию <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> и <i>E. coli</i> к клеткам HT-29	[48]
Inhibition of growth of conditionally pathogenic bacteria, including <i>H. pylori</i> / Подавление роста условно-патогенных бактерий, включая <i>H. pylori</i>	Secretion of antibiotics amicumacin A and neamicumacin/ Секреция антибиотиков амикумацина А и неамикумацина	<i>Bacillus subtilis</i> 3 (<i>B. subtilis</i> 2335/105 <i>Subalin</i> recipient)/ <i>Bacillus subtilis</i> 3 (реципиент субалина <i>B. subtilis</i> 2335/105)	[49]

End of Table 2/Окончание таблицы 2

Antiviral activity against DNA and RNA viruses (influenza virus, herpes virus and equine encephalomyelitis virus)/ Противовирусная активность в отношении ДНК- и РНК-вирусов (вирус гриппа, вирус герпеса и вирус энцефаломиелита лошадей)	—	<i>Bacillus subtilis</i> 3 <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> models (mice)/ <i>Bacillus subtilis</i> 3 на моделях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (мыши)	[50]
Antiviral effect/ Антивирусный эффект	Production of peptide P18 with antiviral activity/ Выработка пептида P18, обладающего противовирусной активностью	<i>Bacillus subtilis</i> 3, on animal models/ <i>Bacillus subtilis</i> 3, на животных моделях	[51]
Regulation of hemostasis, reduction of blood clotting/ Регуляция системы гемостаза, снижение свертываемости крови	Production of fibrinizing enzymes/ Производство фибринизирующих ферментов	<i>B. subtilis</i> Hammo	[23, 52, 53]
Causes a shift in the intestinal microbiome of broilers towards butyrate-producing bacteria (<i>Ruminococcus</i> , <i>Lachnoclostridium</i> and <i>Anaerostipes</i> , and improves intestinal histomorphology and animal productivity/ Вызывает сдвиг в микробиоме кишечника бройлеров в сторону бактерий, продуцирующих бутират (<i>Ruminococcus</i> , <i>Lachnoclostridium</i> и <i>Anaerostipes</i>), а также улучшает гистоморфологию кишечника и продуктивность животных	Induction of butyrate in butyrate-producing bacteria and metabolites that help strengthen intestinal barrier function/ Синтез бутирата бактериями и метаболитами, продуцирующими бутират, которые помогают укрепить барьерную функцию кишечника	<i>Bacillus subtilis</i> 29784	[54]
Induce the production of interferon IFN in the cells of the mucous membranes/ Индуктируют выработку интерферона IFN в клетках слизистых оболочек	—	<i>B. subtilis</i> controversies/споры <i>B. subtilis</i>	[55]
Microbiome Editing: an increase in the number of <i>Christensenellaceae</i> and <i>Caulobacteraceae</i> and a decrease in the concentration of <i>Vampirovibrio</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> and <i>Parabacteroides</i> in broiler chickens/ Редактирование микробиома: увеличение количества <i>Christensenellaceae</i> и <i>Caulobacteraceae</i> и снижение концентрации <i>Vampirovibrio</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> и <i>Parabacteroides</i> у цыплят-бройлеров	—	<i>Bacillus subtilis</i> DSM 32315	[56]
Immunomodulating and immunostimulating activity restores age-related decrease in immune responses in an experiment on mice/ Иммуномодулирующая и иммуностимулирующая активность восстанавливает возрастное снижение иммунных реакций в эксперименте на мышах	In 22-month-old mice, the production of IFN and IFN type was restored to the levels of these indicators in the blood plasma of 19-week-old mice/ У 22-месячных мышей выработка IFN и IFN-типа восстановилась до уровней этих показателей в плазме крови 19-недельных мышей	<i>B. subtilis per os</i>	[57]

Note: created by the authors.
Примечание: таблица составлена авторами.

the anti-cancer effect of 5-fluorouracil (5-FU) on a mouse model [10].

Engineered bacteria have also been used to treat cervical cancer. Komatsu et al. [16] reported that a therapeutic HPV vaccine based on a recombinant strain of *L. casei* producing E7 papillomavirus type 16 antigens can induce a mucosal immune response to the E7 antigen due to the production of mucosal immunity by IFNG-producing Th1 cells and can be used for the treatment of grade 2 and 3 cervical intra-epithelial neoplasia of the 2nd and 3rd degree (CIN2 and CIN3), which are is a precancerous disease for which there is no conventional therapy [16]. After additional optimization of the expression level of the E7 gene, placebo-controlled randomized clinical trials of the strain for the treatment of patients with HPV16-positive CIN2 were conducted. Only in the GLBL101c group, two patients had complete regression (CR; regression to normal for 16 weeks) and E7-specific Th1 immune responses in the mucosal link were observed. The authors believe that further improvement of the strain with higher immunogenicity is necessary. Considering that IL-12 has been successfully used in immunotherapy and cancer therapy for a long time, a recombinant probiotic secreting the native heterodimeric form of IL-12 was constructed on the basis of the probiotic strain *Lactococcus lactis*. The biological activity of IL-12 produced by *L. lactis* was confirmed in vitro on mouse spleen cells and in vivo by intranasal administration to mice and as an adjuvant by combining them with *L. lactis* expressing the E7 antigen. To assess the preventive and curative capabilities of recombinant lactococcus, a mouse model was developed in which tumors were induced by subcutaneous cell implantation. The results showed that prophylactic administration of lactococci before injection of tumor cells led to inhibition of tumor development in 50 % of immunized animals. In addition, a significant adjuvant effect of IL-12 co-delivered with the E7 antigen was found; in the absence of an IL-12-producing strain, tumor disappearance was observed in only 25 % of immunized mice. Moreover, mice immunized with LL-E7 and LL-IL12, were able to resist the second exposure (2 months after the first immunization), which indicates the persistence of induced immunity [17]. Therapeutic use of these strains in mice with already implanted tumors led to complete regression of tumors in 35 % of treated animals. These antitumor effects were the result of a cytotoxic response dependent on CD4+ and CD8+ T-lymphocytes. These results in mice represent the first evidence of a preventive and curative effect against cervical cancer by vaccination of the mucous membrane with strains. Probiotics from lactobacilli are the most technologically developed and studied. The thousand-year history of the safe use of these probiotics in the composition of lactic acid food products is the main confirmation of their usefulness and harmlessness to humans. The antitumor properties of lactobacilli in probiotics are presented in

Table 1. However, their use as commercial products in various probiotic forms is limited by some factors: loss of viability in the aggressive environment of the gastrointestinal tract when ingested, which requires the development of encapsulated forms and protective coatings; limited shelf life by the requirements of a cold chain; the mechanism of interaction of lactobacilli with epithelial cells has not been fully studied, strains associated adhesion and biofilm formation are observed, which undoubtedly limits the use of lactobacilli as a vector for the delivery of bioactive antitumor molecules, in particular cytokines, interferons, etc., since proper pharmacological dose-dependent control is not provided.

An alternative and supplement to lactic acid bacteria in the arsenal of probiotics are probiotics based on the transient normal microflora of bacteria of the genus *Bacillus*. They also have a centuries-old history of human use of pickling products, and in some of them, for example, in sauerkraut, the content reaches a therapeutic dose (in 1 g/105–8). The antitumor properties of bacteria of the genus *Bacillus* and probiotics based on them are presented in Table 2. The absence of adhesive properties, the existence in two physiological forms (vegetative and spore) makes these bacteria an attractive vaccine vector for the delivery of heterologous antigens to the human and animal body, and the use of these bacteria as a pharmacological vector for the delivery of biologically active molecules with antitumor and antiviral effects is also promising. Thus, we have constructed the world's first recombinant probiotic (SUBALIN secreting interferon alpha 2b) based on a recipient probiotic strain that is a part of a Biosporin approved for use in medicine. Antitumor efficacy exceeding the recipient's effects by an order of magnitude, the stability of interferon production in pharmacologically limited terms in volunteers, absolute harmlessness (intraperitoneal administration in doses a hundredfold higher than therapeutic) allowed us to hope for a successful the use of Subalin and its improved forms for the prevention and treatment of cancer in humans [18]).

Microbiome editing strategies with probiotics based on transitor microflora *Bacillus spp.s*

Editing of the human microbiome by probiotic microorganisms is one of the most successfully implemented strategies proposed for the treatment of syndromes of civilization, such as dysbiosis, disorders of the gastrointestinal tract. Probiotics have immunomodulatory properties, antitumor effects and contribute to lowering cholesterol levels. Their function depends on their metabolites, such as bacteriocin, biosurfactant, exopolysaccharide and siderophore, etc. [19]. Recently, the potential effects of psychobiotics on brain cells or emotions have been investigated. These mechanisms are based on the modulation of the intestinal microbiome, which mediates its action through the production of anti-inflammatory cytokines

that affect cognitive functions, causing hyperglycemia. The use of probiotics for many socially significant diseases related to metabolism, tumor, neurodegenerative processes is justified, and the list is constantly expanding. Great hopes are associated with overcoming the antibiotic resistance of pathogens by replacing antibiotics with probiotics with targeted antagonistic properties against pathogens. Based on the results of experimental studies, it is assumed that the effect of probiotics administered orally will not be limited only to the microbiome of the intestinal region, but will be extended to the microenvironment of cells of the urogenital tract, and the tissue microenvironment of immune cells and tumors. The spores of probiotic bacteria are able to be translated through immune barriers, interacting with immune cells and thus providing immunomodulatory and immunoactivating effects [20]. Bimodal probiotic strains of the genus *Bacillus* make up the microbiota of the human environment and are usually found everywhere in soil, water, a number of non-dairy fermented foods, as well as in the gastrointestinal tract of humans and animals. Some researchers believe that microorganisms *Bacillus* are a normal component of the human intestinal microflora. And although the number of bacilli existing in the intestine is less than, for example, bifidobacteria, but they regularly in large quantities (107–108 CFU) in fall with food, water, air into the gastrointestinal tract and respiratory tract of healthy people [20]. Probiotic *Bacillus* spp. are gram-positive bacteria capable of spore formation, which, unlike vegetative cells, have a unique resistance to environmental factors and technological effects during manufacture. *Bacillus* probiotic spores, as demonstrated by Bernardeau et al. [21], germinate, grow and resporulate in the gastrointestinal tract. The mechanisms of the life cycle and sporulation were studied on an in vitro human stomach model and clinical trials of the properties of probiotic *Bacillus subtilis* [21]. *Bacillus* sp. has a biochemical effect such as antimicrobial and enzymatic activity and other activities (Table 2), thereby contributing to the protection of the gastrointestinal mucosa from conditionally pathogenic and pathogenic microorganisms associated with cancer – pathogens of infections, as well as protection from various toxins and heavy metals [20]. Despite the wide range of beneficial properties for humans, most *Bacillus* strains belonging to the GRAS safety group are generally recognized as safe (usually considered safe). A number of strains can pose a significant health risk because they carry genes of various toxins, enzymes or antibiotic resis-

tance. The authors note the strictly strain-dependent harmlessness characteristic of this genus, since among the representatives there are strains with increased adhesion to epithelial cells, causing infections and dysbiotic conditions. Therefore, it is emphasized the need for accurate identification of strain affiliation using modern methods of analysis, primarily 16RNA sequencing in combination with MALDI-TOF analysis, as well as determining the presence of toxicity genes in the genome [22]. Promising application of probiotics *Bacillus* spp. can become a biocontrol of microflora in the human body and the immediate human environment [23].

Harmlessness (intraperitoneal administration in doses hundredfold higher than therapeutic ones) allowed us to hope for a successful use of Subalin and its improved forms for the prevention and treatment of cancer in humans.

Conclusion

Advances in omics technologies and new sequencing methods are enabling additional studies of the human microbiome for its use in cancer prevention and treatment.

Preliminary clinical trials have yielded promising results, suggesting that probiotics may contribute to cancer prevention and enhance both the safety and efficacy of cancer treatment.

The need for cancer prevention and therapy already at the stage of dysbiosis, which can directly affect the development, progression and stability of cancer, is becoming more and more obvious. Due to the gut microbiome's heterogeneity, the first step in developing probiotics for immunotherapy is identifying helpful or harmful bacteria down to the strain level. In addition, the use of non-pathogenic bacteria or bacterial products (probiotics) with antitumor properties expands the horizons for the development of new and more effective methods of cancer prevention and treatment.

A wide range of biological activity of bacteria suggests the possibility of creating different forms of medicinal bacilli, for many of them there are already medicines. An important factor for success is the resource base, the use of which, with the use of modern technological capabilities, opens up horizons for the development of this area of drug treatment of malignant neoplasms. The available data suggest that future research protocols should be standardized and include microbiome, virome, and mycobiome interactions, as well as the effects of antibiotics or probiotics on microbiome shifts.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Summer M., Ali S., Fiaz U., Tahir H.M., Ijaz M., Mumtaz S., Mushtaq R., Khan R., Shahzad H., Fiaz H. Therapeutic and immunomodulatory role of probiotics in breast cancer: A mechanistic review. Arch Microbiol. 2023; 205(8): 296. doi: 10.1007/s00203-023-03632-7.
2. Yan F., Polk D.B. Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors-Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. Front Immunol. 2020; 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01428.

3. Huang R., Liu Z., Sun T., Zhu L. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential. Microbiol Res. 2024; 287. doi: 10.1016/j.micres.2024.127857.
4. Kyakova M., Kamlarova A., Stofilova J., Benetinova V., Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. World J Gastroenterol. 2022; 28(27): 3370–82. doi: 10.3748/wjg.v28.i27.3370.

5. Singh A., Alexander S.G., Martin S. Gut microbiome homeostasis and the future of probiotics in cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2023; 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1114499.
6. Singh D., Singh A., Kumar S. Probiotics: friend or foe to the human immune system. *Bull Natl Res Cent.* 2023; 47. doi.org/10.1186/s42269-023-01098-7.
7. Dos Reis S.A., da Conceição L.L., Siqueira N.P., Rosa D.D., da Silva L.L., Peluzio M.D. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res.* 2017; 37: 1–19. doi: 10.1016/j.nutres.2016.11.009.
8. Mitra A., Gultekin M., Burney Ellis L., Bizzarri N., Bowden S., Taumberger N., Bracic T., Vieira-Baptista P., Sehoul J., Kyrgiou M. Genital tract microbiota composition profiles and use of prebiotics and probiotics in gynaecological cancer prevention: review of the current evidence, the European Society of Gynaecological Oncology prevention committee statement. *Lancet Microbe.* 2024; 5(3): 291–300. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00257-4.
9. Mei Z., Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fcimb.2022.963868.
10. Zitvogel L., Daillyère L., Roberti M.P., Routy B., Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15(8): 465–78. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44.
11. Pourmollaei S., Barzegari A., Farshbaf-Khalili A., Nouri M., Fattahi A., Shahnazi M., Dittrich R. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: Molecular aspects and therapeutic implications. *Life Sci.* 2020; 246. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117413.
12. Piqué N., Berlanga M., Miñana-Galbis D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10). doi: 10.3390/ijms20102534.
13. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.* 2020; 19(1): 203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
14. Liang K., Liu Q., Li P., Luo H., Wang H., Kong Q. Genetically engineered *Salmonella Typhimurium*: Recent advances in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2019; 448: 168–81. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.037.
15. Landry B.P., Tabor J.J. Engineering Diagnostic and Therapeutic Gut Bacteria. *Microbiol Spectr.* 2017; 5(5). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0020-2017.
16. Komatsu A., Igimi S., Kawana K. Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing *lactobacillus*-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN γ -producing cells. *Vaccine.* 2018; 36(24): 3423–26. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.009.
17. Cortes-Perez N.G., Azevedo V., Alcocer-González J.M., Rodriguez-Padilla C., Tamez-Guerra R.S., Corthier G., Gruss A., Langella P., Bermúdez-Humarán L.G. Cell-surface display of E7 antigen from human papillomavirus type-16 in *Lactococcus lactis* and in *Lactobacillus plantarum* using a new cell-wall anchor from *lactobacilli*. *J Drug Target.* 2005; 13(2): 89–98. doi: 10.1080/10611860400024219.
18. Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Смольянинов Е.С., Белявская В.А., Масычева В.И. Модуляция противоопухолевой активности циклофосфана рекомбинантным пробиотиком субалином. *Вопросы онкологии.* 1997; 43(3): 313–16. [Cherdyntseva N.V., Litviakov N.V., Smolianinov E.S., Belyavskaya V.A., Masycheva V.I. Modulation of the antitumor effect of cyclophosphamide by the recombinant probiotic subalin. *Problems in Oncology.* 1997; 43(3): 313–16. (in Russian)]. EDN: TOXOZJ.
19. Kanmani P., Satish Kumar R., Yuvaraj N., Paari K.A., Patukumar V., Arul V. Probiotics and its functionally valuable products-a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013; 53(6): 641–58. doi: 10.1080/10408398.2011.553752.
20. Sorokulova I. Modern status and perspectives of *Bacillus* bacteria as probiotics. *J. Prob. Health.* 2013; 1(4). doi: 10.4172/2329-8901.1000e106.
21. Bernardeau M., Lehtinen M.J., Forssten S.D., Nurminen P. Importance of the gastrointestinal life cycle of *Bacillus* for probiotic functionality. *J Food Sci Technol.* 2017; 54(8): 2570–84. doi: 10.1007/s13197-017-2688-3.
22. Jeżewska-Frąckowiak J., Seroczyńska K., Banaszczyk J., Jedrzejczak G., Żylicz-Stachula A., Skowron P.M. The promises and risks of probiotic *Bacillus* species. *Acta Biochim Pol.* 2018; 65(4): 509–19. doi: 10.18388/abp.2018.2652.
23. Lee N.K., Won-Suck Kim W.S., Paik H.D. *Bacillus* strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food Sci Biotechnol.* 2019; 28(5): 1297–305. doi: 10.1007/s10068-019-00691-9.
24. Riaz Rajoka M.S., Zhao H., Lu Y., Lian Z., Li N., Hussain N., Shao D., Jin M., Li Q., Shi J. Anticancer potential against cervix cancer (HeLa) cell line of probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains isolated from human breast milk. *Food Funct.* 2018; 9(5): 2705–15. doi: 10.1039/c8fo00547h.
25. Wang K.D., Xu D.J., Wang B.Y., Yan D.H., Lv Z., Su J.R. Inhibitory Effect of Vaginal *Lactobacillus* Supernatants on Cervical Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018; 10(2): 236–42. doi: 10.1007/s12602-017-9339-x.
26. Shin R., Itoh Y., Kataoka M., Iino-Miura S., Miura R., Mizutani T., Fujisawa T. Anti-tumor activity of heat-killed *Lactobacillus plantarum* BF-LP284 on Meth-A tumor cells in BALB/c mice. *Int J Food Sci Nutr.* 2016; 67(6): 641–49. doi: 10.1080/09637486.2016.1185771.
27. Dubey V., Ghosh A.R., Bishayee K., Khuda-Bukhsh A.R. Appraisal of the anti-cancer potential of probiotic *Pediococcus pentosaceus* GS4 against colon cancer: in vitro and in vivo approaches. *J. Funct. Foods.* 2016; 23: 66–79. https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.02.032.
28. Arai S., Iwabuchi N., Takahashi S., Xiao J.Z., Abe F., Hachimura S. Orally administered heat-killed *Lactobacillus paracasei* MCC1849 enhances antigen-specific IgA secretion and induces follicular helper T cells in mice. *PLoS One.* 2018; 13(6). doi: 10.1371/journal.pone.0199018.
29. Sungur T., Aslim B., Karaaslan C., Aktas B. Impact of Exopolysaccharides (EPSs) of *Lactobacillus gasseri* strains isolated from human vagina on cervical tumor cells (HeLa). *Anaerobe.* 2017; 47: 137–44. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.013.
30. Li X., Wang H., Du X., Yu W., Jiang J., Geng Y., Guo X., Fan X., Ma C. *Lactobacilli* inhibit cervical cancer cell migration in vitro and reduce tumor burden in vivo through upregulation of E-cadherin. *Oncol Rep.* 2017; 38(3): 1561–68. doi: 10.3892/or.2017.5791.
31. Yin T.Q., Ou-Yang X., Jiao F.Y., Huang L.P., Tang X.D., Ren B.Q. *Pseudomonas aeruginosa* mannose-sensitive hemagglutinin inhibits proliferation and invasion via the PTEN/AKT pathway in HeLa cells. *Oncotarget.* 2016; 7(24): 37121–31. doi: 10.18632/oncotarget.9467.
32. Peng M., Tabashsum Z., Patel P., Bernhardt C., Biswas D. Linoleic Acids Overproducing *Lactobacillus casei* Limits Growth, Survival, and Virulence of *Salmonella Typhimurium* and Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 2018; 9. doi: 10.3389/fmicb.2018.02663.
33. Cha M.K., Lee D.K., An H.M., Lee S.W., Shin S.H., Kwon J.H., Kim K.J., Ha N.J. Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis SPM1005-A on human papillomavirus type 16. *BMC Med.* 2012; 10: 72. doi: 10.1186/1741-7015-10-72.
34. Chuah L.O., Foo H.L., Loh T.C., Mohammed Alitheen N.B., Yeap S.K., Abdul Mutalib N.E., Abdul Rahim R., Yusoff K. Postbiotic metabolites produced by *Lactobacillus plantarum* strains exert selective cytotoxicity effects on cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19(1). doi: 10.1186/s12906-019-2528-2.
35. Ciffo F. Determination of the spectrum of antibiotic resistance of the “*Bacillus subtilis*” strains of Enterogermina. *Chimioterapia.* 1984; 3(1): 45–52.
36. Marseglia G.L., Tosca M., Cirillo I., Licari A., Leone M., Marseglia A., Castellazzi A.M., Ciprandi G. Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(1): 13–17. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.1.13.
37. Hyronimus B., Le Marrec C., Urdaci M.C. Coagulin, a bacteriocin-like inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* I4. *J Appl Microbiol.* 1998; 85(1): 42–50. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.00466.x.
38. Mandel D.R., Eichas K., Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2010; 10: 1. doi: 10.1186/1472-6882-10-1.
39. Le Marrec C., Hyronimus B., Bressollier P., Verneuil B., Urdaci M.C. Biochemical and genetic characterization of coagulin, a new antilisterial bacteriocin in the pediocin family of bacteriocins, produced by *Bacillus coagulans* I(4). *Appl Environ Microbiol.* 2000; 66(12): 5213–20. doi: 10.1128/AEM.66.12.5213-5220.2000.
40. Hong H.A., Duc le H., Cutting S.M. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2005; 29(4): 813–35. doi: 10.1016/j.femsre.2004.12.001.
41. Yang H.J., Kwon D.Y., Kim H.J., Kim M.J., Jung D.Y., Kang H.J., Kim D.S., Kang S., Moon N.R., Shin B.K., Park S. Fermenting soybeans with *Bacillus licheniformis* potentiates their capacity to improve cognitive function and glucose homeostasis in diabetic rats with experimental Alzheimer's type dementia. *Eur J Nutr.* 2015; 54(1): 77–88. doi: 10.1007/s00394-014-0687-y.
42. Pan X., Cai Y., Kong L., Xiao C., Zhu Q., Song Z. Probiotic Effects of *Bacillus licheniformis* DSM5749 on Growth Performance and Intestinal Microecological Balance of Laying Hens. *Front Nutr.* 2022; 9. doi: 10.3389/fnut.2022.868093.
43. Paik H.D., Park J.S., Park E. Effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28(7): 1270–74. doi: 10.1248/bpb.28.1270.
44. Ma E.L., Choi Y.J., Choi J., Pothoulakis C., Rhee S.H., Im E. The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. *Int J Cancer.* 2010; 127(4): 780–90. doi: 10.1002/ijc.25011. Erratum in: *Int J Cancer.* 2010; 127(11).
45. Lee N.K., Son S.H., Jeon E.B., Jung G.H., Lee J.Y., Paik H.D. The prophylactic effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* KU3

against cancer cells. *J. Funct. Foods*. 2015; 14: 513–18. doi: 10.1016/j.jff.2015.02.019.

46. Ma Y., Wang W., Zhang H., Wang J., Zhang W., Gao J., Wu S., Qi G. Supplemental *Bacillus subtilis* DSM 32315 manipulates intestinal structure and microbial composition in broiler chickens. *Sci Rep*. 2018; 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-33762-8.

47. Hoa N.T., Baccigalupi L., Huxham A., Smertenko A., Van P.H., Ammendola S., Ricca E., Cutting A.S. Characterization of *Bacillus* species used for oral bacteriotherapy and bacteriophylaxis of gastrointestinal disorders. *Appl Environ Microbiol*. 2000; 66(12): 5241–47. doi: 10.1128/AEM.66.12.5241-5247.2000.

48. Jeon H.L., Lee N.K., Yang S.J., Kim W.S., Paik H.D. Probiotic characterization of *Bacillus subtilis* P223 isolated from kimchi. *Food Sci Biotechnol*. 2017; 26(6): 1641–48. doi: 10.1007/s10068-017-0148-5.

49. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B., Fenet B., Sorokulova I.B., Mégraud F., Urdaci M.C. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(11): 3156–61. doi: 10.1128/AAC.45.11.3156-3161.2001.

50. Chudnovskaya N.V., Ribalko S.L., Sorokulova I.B., Smirnov V.V., Belyavskaya V.A. Antiviral activity of *Bacillus* probiotics. *Dopovidi Nac Acad Nauk Ukraini*. 1995; 124–26.

51. Starosila D., Rybalko S., Varbanetz L., Ivanskaya N., Sorokulova I. Anti-influenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(7). doi: 10.1128/AAC.00539-17.

52. Elshaghabe F.M.F., Rokana N., Gulhane R.D., Sharma C., Panwar H. *Bacillus* As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives. *Front Microbiol*. 2017; 8. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490.

53. Sanders M.E., Morelli L., Tompkins T.A. Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus*. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2003; 2(3): 101–10. doi: 10.1111/j.1541-4337.2003.tb00017.x.

54. Jacquier V., Nelson A., Jilali M., Rhayat L., Brinch K.S., Devillard E. *Bacillus subtilis* 29784 induces a shift in broiler gut microbiome toward butyrate-producing bacteria and improves intestinal histomorphology and animal performance. *Poult Sci*. 2019; 98(6): 2548–54. doi: 10.3382/ps/pey602.

55. Muscettola M., Grasso G., Blach-Olszewska Z., Migliaccio P., Borghesi-Nicoletti C., Giarratana M., Gallo V.C. Effects of *Bacillus subtilis* spores on interferon production. *Pharmacol Res*. 1992; 26s2: 176–77. doi: 10.1016/1043-6618(92)90652-r.

56. Bortoluzzi C., Serpa Vieira B., de Paula Dorigam J.C., Menconi A., Sokale A., Doranalli K., Applegate T.J. *Bacillus subtilis* DSM 32315 Supplementation Attenuates the Effects of *Clostridium perfringens* Challenge on the Growth Performance and Intestinal Microbiota of Broiler Chickens. *Microorganisms*. 2019; 7(3). doi: 10.3390/microorganisms7030071.

57. Grasso G., Migliaccio P., Tanganelli C., Brugo M.A., Muscettola M. Restorative effect of *Bacillus subtilis* spores on interferon production in aged mice. *Ann NY Acad Sci*. 1994; 717: 198–208. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12088.x.

Поступила/Received 14.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 01.12.2024

Принята к публикации/Accepted 24.02.2025

ABOUT THE AUTHORS

Valentina A. Belyavskaya, DSc, Professor, Leading Researcher, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Rospotrebnadzor (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6701653852.

Nadezda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Deputy Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Natural Compounds, Pharmaceuticals and Medical Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Nikolai V. Litviakov, DSc, Professor, Head of Viral Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Researcher, Laboratory of Genetic Technologies of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Anastasia A. Ponomaryova, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Elena V. Udut, DSc, Professor, Head of Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-9807-2015. Author ID (Scopus): 6507329853. ORCID: 0000-0002-6104-4782.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Valentina A. Belyavskaya: study conception, data selection and analysis, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Nadezda V. Cherdyntseva: data selection and analysis, writing of the manuscript.

Nikolai V. Litviakov: data selection and analysis.

Anastasia A. Ponomaryova: literature review, editing.

Elena V. Udut: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by the grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-15-2021-1073.

Conflict of interests

Prof. Cherdyntseva N.V. is the Deputy Editor-in-Chief of *Siberian Journal of Oncology*. Prof. Litviakov N.V. is a member of the editorial board of *Siberian Journal of Oncology*. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белявская Валентина Александровна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор” Роспотребнадзора» (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 6701653852.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, заместитель директора, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры природных соединений, фармацевтики и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории генетических технологий центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Пономарева Анастасия Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Удут Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1713-8040. Researcher ID (WOS): O-9807-2015. Author ID (Scopus): 6507329853. ORCID: 0000-0002-6104-4782.

ВКЛАД АВТОРОВ

Белявская Валентина Александровна: разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чердынцева Надежда Викторовна: обработка результатов исследования, подбор и анализ литературных источников и обработка данных, написание статьи.

Литвяков Николай Васильевич: подбор и анализ литературных источников.

Пономарева Анастасия Алексеевна: обзор литературы, редактирование.

Удут Елена Владимировна: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа поддержана грантом Минобрнауки РФ № 075-15-2021-1073.

Конфликт интересов

Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Автор Литвяков Н.В. (доктор биологических наук, профессор РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-164-173
УДК: 616.231-006.33.04



Для цитирования: Тер-Ованесов М.Д., Аксарин А.А., Копейка С.М. Клиническое наблюдение хондросаркомы трахеи. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 164–173. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-164-173

For citation: Ter-Ovanesov M.D., Aksarin A.A., Kopeyka S.M. A case of tracheal chondrosarcoma. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 164–173. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-164-173

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ХОНДРОСАРКОМЫ ТРАХЕИ

М.Д. Тер-Ованесов^{1,2}, А.А. Аксарин^{3,4}, С.М. Копейка³

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
Россия, 127994, г. Москва, Рахмановский пер., 3

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23

³БУ «Сургутская окружная клиническая больница»
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24/2

⁴БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

Аннотация

Актуальность. Хондросаркома трахеи является крайне редкой злокачественной опухолью, составляющей лишь 0,1 % от опухолей данной локализации. Считается, что хондросаркома (ХС) возникает из злокачественной дегенерации в мезенхимальных плюрипотентных клетках хрящевой ткани, оссифицированных хрящах, а также в энхондромах. Хондросаркома трахеи является наименее изученной опухолью данной морфологической группы. С 1959 по 2020 г. в литературе описано лишь 35 наблюдений. Это определяет то, что золотым стандартом в лечении является хирургический метод с выполнением радикального вмешательства R0. Средний возраст пациентов на момент диагностики составлял 68 лет, и в абсолютном большинстве они были представлены мужчинами – 91 %. Наиболее частыми симптомами при первичном обращении были одышка (до 80 % наблюдений). Среди ХС трахеи преобладают опухоли, локализованные в проксимальной трети, – 54 %, тогда как опухоли дистальной трети составляют 29 %. Преобладают случаи опухолей низкой степени злокачественности G1 – 54 %. Золотым стандартом в диагностике опухолей трахеи является компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК). **Цель исследования** – демонстрация успешного клинического случая лечения хондросаркомы трахеи. **Описание клинического случая.** У пациента, 67 лет, диагностирована опухоль трахеи. Оперативное лечение выполнено 04.07.22 в объеме циркулярной резекции 2, 3 и 4-го колец трахеи с лимфодиссекцией регионарных паратрахеальных лимфоузлов, R0. Послеоперационный период протекал без осложнений. Адъювантная терапия не проводилась. При контрольном исследовании через 2 года трахеальный анастомоз свободно проходит. **Заключение.** На данный момент золотым стандартом в радикальном лечении ХС трахеи являются открытые хирургические вмешательства с выполнением циркулярной резекции трахеи R0 и формированием анастомоза трахеи конец в конец – подобный подход был выполнен в 77 % наблюдений, причем в данной группе при среднем периоде наблюдения более 30 мес частота рецидива составила лишь 6 %. Адъювантная химиотерапия не применялась ни в одном наблюдении, что обусловлено крайне низкой чувствительностью опухоли к химиопрепаратам.

Ключевые слова: хондросаркома трахеи, хирургическое лечение, резекция трахеи, системный обзор.

A CASE OF TRACHEAL CHONDROSARCOMA

M.D. Ter-Ovanesov^{1,2}, A.A. Aksarin^{3,4}, S.M. Kopeyka³

¹Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia
3, Rakhmanovsky per., Moscow, 127994, Russia

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

³Surgut Regional Clinical Hospital
24/2, Energetikov St., Surgut, 628408, Russia

⁴Surgut State University
1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russia

Abstract

Background. Chondrosarcoma of the trachea is an extremely rare malignant tumor, accounting for only 0.1 % of all tracheal tumors. It is believed that chondrosarcoma arises from malignant degeneration in mesenchymal pluripotent cells of cartilage tissue, ossified cartilage, and enchondromas. Chondrosarcoma of the trachea is the least-studied tumor, with only 35 cases described in the literature from 1959 to 2020. Surgery with R0 resection remains the gold standard treatment of tracheal chondrosarcoma. The median age of patients at the time of diagnosis was 68 years, and 91 % were male. The most common symptoms at the initial visit were dyspnea (up to 80 % of cases). Tumors located in the proximal third of the trachea were observed in 54 % of cases, while tumors in the distal third of the trachea were found in 29 % of cases. Low-grade tumors (G1) were the most common (54 %). Computed tomography of the chest is considered the gold standard for the detection of tracheal tumors. **Purpose:** to demonstrate a successful case of treatment of tracheal chondrosarcoma. **Case presentation.** A 67-year-old male patient was diagnosed with a tracheal tumor. On 04.07.2022, surgical treatment was performed: circular resection of the 2nd, 3rd, and 4th tracheal rings with lymph node dissection of the regional paratracheal lymph nodes R0. The postoperative period was uneventful. Adjuvant therapy was not given. At the 2-year follow-up, no anastomotic complications were reported. **Conclusion.** To date, circular resection of the trachea (R0) with end-to-end tracheal anastomosis is the gold standard for treating tracheal chondrosarcoma. This approach was performed in 77 % of cases with the median follow-up time of more than 30 months and relapse rate of only 6 %. It should be noted that adjuvant chemotherapy was not used in these cases due to the extremely low sensitivity of the tumor to chemotherapy drugs.

Key words: tracheal chondrosarcoma, surgical treatment, tracheal resection, systematic review.

Хондросаркома (ХС) трахеи является крайне редкой злокачественной опухолью, составляющей лишь 0,1 % от опухолей данной локализации. Наиболее часто ХС развиваются из хрящевой ткани крупных трубчатых костей. Среди опухолей головы и шеи ХС также является достаточно редкой, составляя также лишь 0,1 %. Наиболее часто опухоли этой локализации возникают из хрящевой ткани лица и параназальных синусов, значительно реже возникая из хрящевых структур гортани или мягких тканей парафарингеальной области. Так как доказательных обоснований туморогенеза в настоящее время не представлено, считается, что ХС возникает из злокачественной дегенерации в мезенхимальных плюрипотентных клетках хрящевой ткани, оссифицированных хрящах, а также в энхондромах [1–5]. Описано несколько синдромов, ассоциированных с высокой частотой развития ХС, включая синдром Маффучци (Maffucci syndrome) [6, 7] – заболевание, сопровождающееся развитием доброкачественных множественных энхондром, преимущественно в костях конечностей (ладони и стопы, но могут поражаться и более крупные трубчатые кости), а также структурными изменениями

в мягких тканях кожи с развитием гемангиом и лимфангиом. Следует отметить, что данный синдром увеличивает риск развития рака яичников и печени. Патогенетическим фактором развития данного синдрома является появление мутации в генах IDH1 и IDH2 в соматических клетках, определяя ненаследственный характер патологии.

Хондросаркома трахеи является наименее изученной опухолью данной морфологической группы, причем в доступной литературе за период с 1959 по 2020 г. представлено описание лишь 35 случаев, наиболее часто в виде отдельных клинических примеров [8–13]. Это определяет то, что доказательных алгоритмов лечения этой опухоли не существует, а золотым стандартом является хирургический метод с выполнением радикального вмешательства R0. Подходы к комбинированному лечению являются спорадическими и также требуют дальнейшего клинического изучения. В настоящем обзоре мы исключили данные пациентов с ХС гортани, легких и крупных бронхов.

Клинический случай

Больной П., 67 лет, обратился на консультацию к онкологу в Сургутскую окружную клиническую

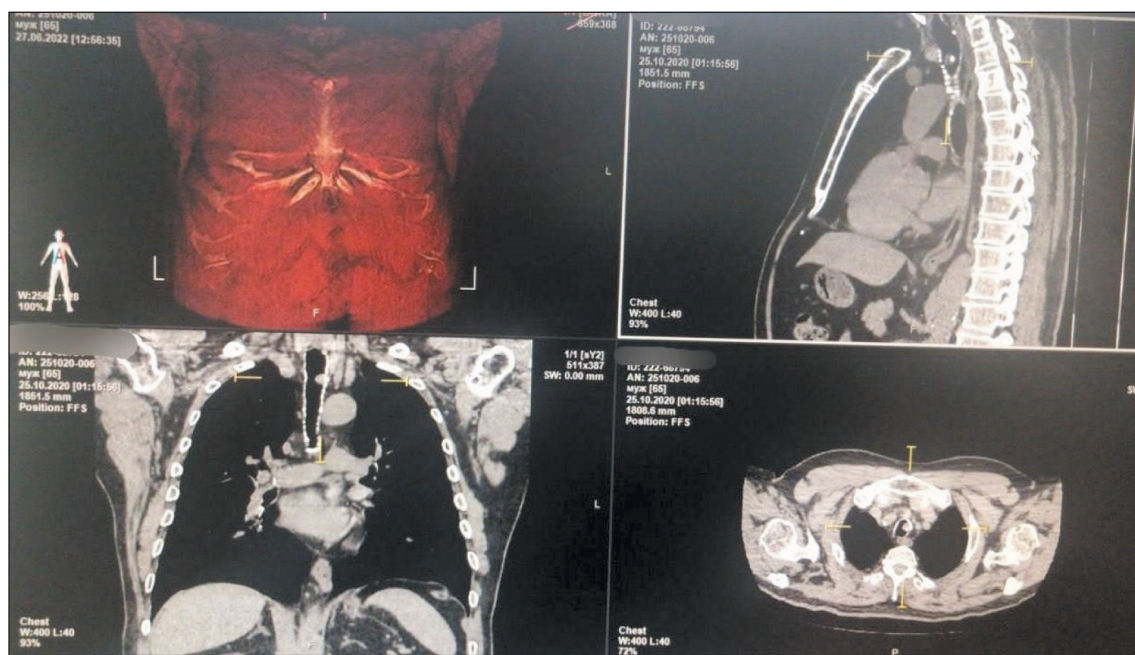


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 25.10.20. В трахее на уровне С7-Тh1 имеется округлое образование, размерами 10×9 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Chest CT scan (25.10.2020) showing tumor 10×9 mm in the trachea at the level of C7-Th1. Note: created by the authors

больницу с жалобами на дискомфорт в гортани, нехватку воздуха, кашель с трудноотделяемой мокротой. Около 2 мес назад появились затруднения в дыхании. Легкие приступы удушья при физической нагрузке постепенно нарастали и стали проявляться в покое.

Из анамнеза: при вспышке коронавирусной инфекции пациенту выполнялась КТ органов грудной клетки (31.10.20): по внутренней поверхности трахеи (на уровне С7-Тh1) определялось округлое образование с четкими контурами, размерами 10×9 мм (рис. 1). Участковым врачом информация о наличии опухоли трахеи была игнорирована, больному о ней не сообщили. Пациент к онкологу не направлялся.

Фибробронхоскопия: гортань без особенностей. Просвет трахеи в верхней трети (на 2,0 см дистальнее голосовой щели) перекрыт на 2/3 экзофитным опухолевым образованием, исходящим из левой боковой и передней стенок. Образование протяженностью около 2,5 см, с неровной изъязвленной поверхностью на верхушке, плотно-эластической консистенции (соединительная ткань?). Биопсия. При биопсии кровоточивость не повышена. Мембранозная часть дистонична. Слизистая истончена. Карина: по центру, острая. Сосудистый рисунок выражен. Заключение: опухоль трахеи. Пропалс задней стенки трахеи и главных бронхов.

ИГХ: комплексная иммуноморфологическая картина в объеме исследованного материала (с учетом клинических данных) позволяет предполагать наличие хондромы. Малый объем материала не позволяет достоверно верифицировать имеющийся патологический процесс.

КТ органов грудной клетки (19.05.22.): в трахее по передней и левой латеральной стенкам определяется образование с локальным прорастанием в прилежащую паратрахеальную клетчатку, размерами 16×20 мм, в аксиальной плоскости. Данное образование значительно деформирует просвет трахеи. Признаки новообразования трахеи с распространением в прилежащую клетчатку (рис. 2).

При комплексном обследовании (ЭГДС, ФКС, УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости) данных за отдаленные метастазы нет. Проведен онкологический консилиум. Показано хирургическое лечение.

Плановое оперативное лечение выполнено 4.07.22. Положение больного на спине с валиком под лопатками и разгибанием шеи. Интубация трахеи была выполнена под фибробронхоскопическим контролем трубкой № 5 с целью профилактики травматического (интубационного) повреждения экзофитного компонента опухоли. Под комбинированным наркозом с миорелаксантами в условиях ИВЛ выполнена цервикотомия и частичная стернотомия до третьего межреберья. Выделена трахея, при этом в области 3-го и 4-го колец выявлена опухоль, деформирующая стенку трахеи по передней и левой боковой стенке, с прорастанием в паратрахеальную клетчатку (рис. 3). Начата ВЧ-вентиляция в дистальную треть трахеи, интубационная трубка удалена. Выполнена циркулярная резекция 2, 3 и 4-го колец трахеи в пределах здоровых тканей с лимфодиссекцией регионарных паратрахеальных лимфоузлов (рис. 4, 5).

Формирование межтрахеального анастомоза осуществлялось следующим способом. У края



Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 19.05.22. В трахее по передней и левой латеральной стенкам опухоль с локальным прорастанием в паратрахеальную клетчатку, размерами 16×20 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Chest CT scan (19.05.2022) showing tumor with local growth into the paratracheal tissue (16×20 mm) in the trachea along the anterior and left lateral walls. Note: created by the authors

хрящевых колец наложены 2 шва-держалки. На мембранозную часть трахеи наложен обвивной непрерывный шов монофиламентной нитью пролен 3/0. С помощью швов-держалок сопоставлены края трахеи и завязан шов на мембранозной части (рис. 6). На хрящевую часть трахеи наложены отдельные 8-образные швы нитью пролен 3/0 и завязаны (рис. 7). Контроль на аэростаз. Выполнено укрытие передней полуокружности анастомоза с помощью капсулы щитовидной железы путем ее

прошивания (рис. 8). Загрудинно установлены 2 дренажа. Проволочные 8-образные швы на грудину. Послойное ушивание операционной раны. Подбородок нежестко фиксирован отдельными швами к коже грудной клетки без сгибания шеи по Grillo. Больной был переведен на спонтанное дыхание через 40 мин после операции, экстубирован.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пероральное питание смесями для сипинга начато на 3-и сут. Выписан на 10-е сут.

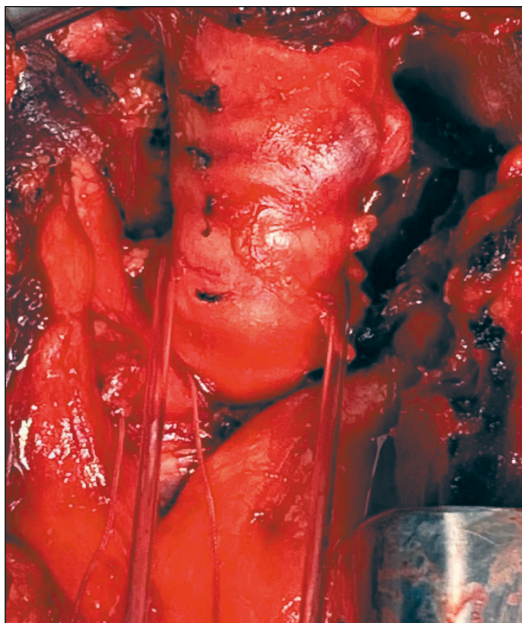


Рис. 3. Трахея с опухолью в области 3-го и 4-го колец.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Trachea with a tumor in the area of the 3rd and 4th rings.
Note: created by the authors

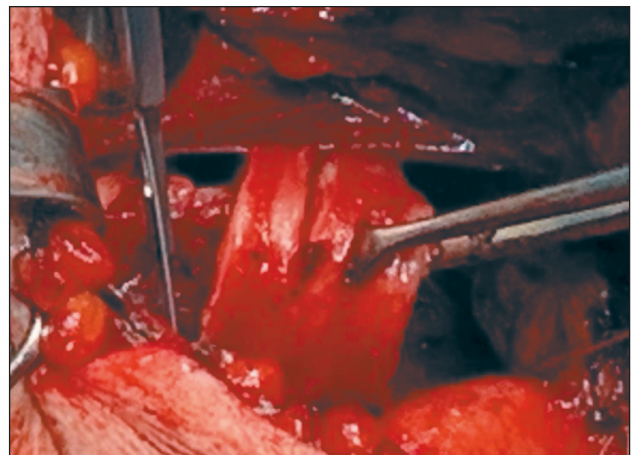


Рис. 4. Циркулярная резекция 2, 3 и 4-го колец трахеи.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Circular resection of 2, 3 and 4 tracheal rings.
Note: created by the authors

Патогистологическое заключение: морфологические признаки высокодифференцированной хондросаркомы. Отступ от краев опухоли в обе стороны на 0,3 см проксимально и 0,4 см дистально. Края резекции трахеи без опухолевых клеток. В 13 лимфоузлах признаки реактивных изменений, без признаков опухолевого роста.

Диагноз: Хондросаркома трахеи G1, pT1N0M0 стадия: I. Адьювантная терапия не проводилась.

Через 2 мес после операции при фибробронхоскопии выявлены разрастания на уровне слизистой в области анастомоза. При гистологическом исследовании – грануляции. Выполнена эндоскопическая резекция грануляций.

Контрольное обследование проведено через 4, 6, 9 и 12 мес (рис. 9, 10, 11). Данных за рецидив или прогрессирование заболевания не получено. Анастомоз без рубцевания и грануляций.

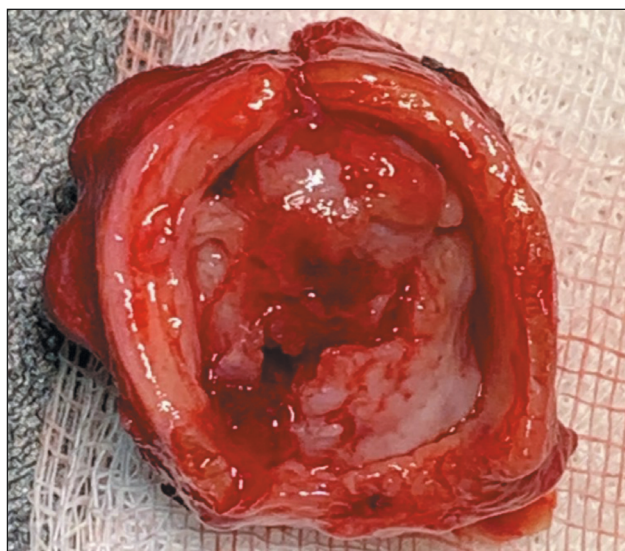


Рис. 5. Резецированная часть трахеи с опухолью.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Resected part of the trachea with a tumor.

Note: created by the authors

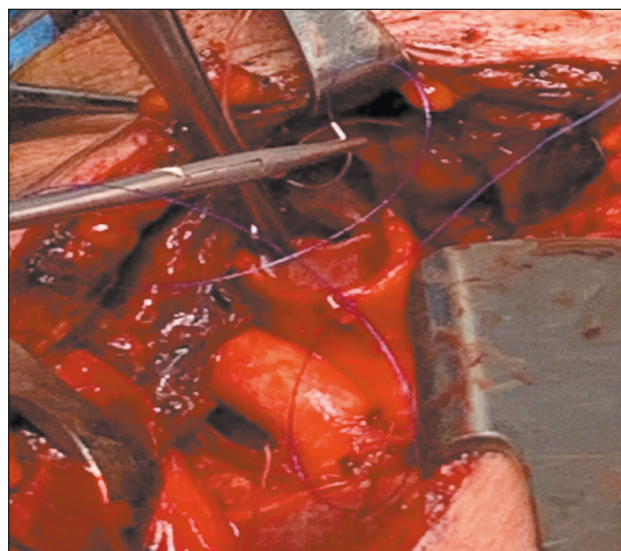


Рис. 6. С помощью швов-держалок сопоставлены края трахеи и завязан шов на мембранозной части.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. The suture on the membranous part trachea.

Note: created by the authors

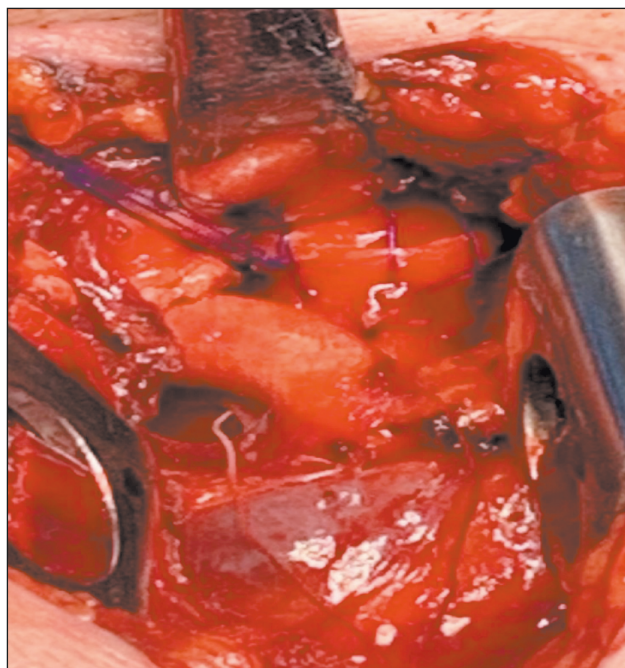


Рис. 7. На хрящевую часть трахеи наложены отдельные 8-образные швы нитью пролен 3/0.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. The sutures on the cartilaginous part trachea.

Note: created by the authors

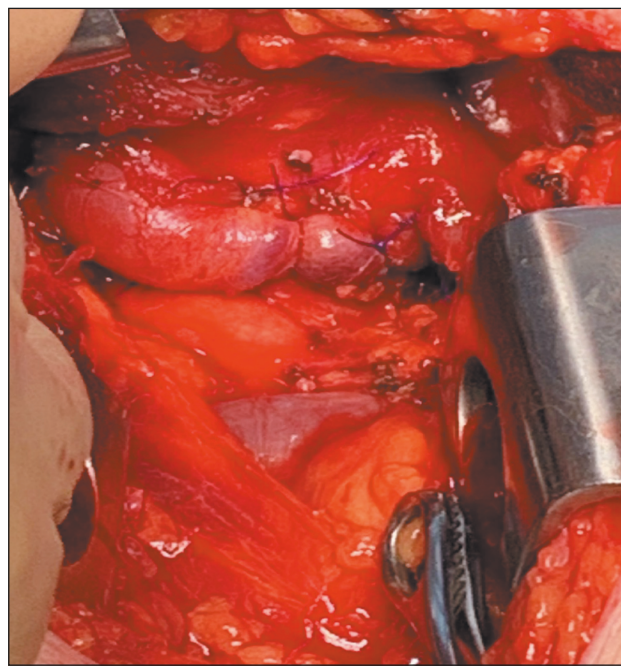


Рис. 8. Выполнено укрытие передней полуокружности анастомоза с помощью капсулы щитовидной железы путем ее прошивания. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. The anterior semicircle of the anastomosis was covered using the thyroid capsule. Note: created by the authors

ФБС (24.07.23): в верхней трети трахеи в 2,0 см от голосовой щели определяется циркулярный рубец в месте ранее сформированного анастомоза, просвет трахеи в этой области минимально деформирован, свободно проходим. По ходу рубца определяются лигатуры. Просвет трахеи дистальнее рубца не деформирован. Слизистая физиологической окраски. Карина по центру, острая.

При контрольном обследовании через 2 года после операции, по данным ФБС (10.07.24): в верхней трети трахеи, в 2,0 см от голосовой щели определяется циркулярный рубец в месте ранее наложенного анастомоза, просвет трахеи в этой области незначительно деформирован, свободно проходим. Просвет трахеи дистальнее рубца не деформирован. Карина по центру, острая. В дистальных отделах бронхиального дерева – без особенностей (рис. 12). При контрольной КТ трех зон – без признаков рецидива заболевания. В области

шеи и органах грудной клетки в зоне трахеального анастомоза патологических образований не выявлено. ПЭТ/КТ: очагов патологической метаболической активности не выявлено. Пациент сохраняет хороший функциональный статус, продолжает работать, клинически чувствует себя удовлетворительно. При умеренной физической нагрузке одышки нет.

Обсуждение

Как уже отмечалось выше, в современной литературе представлены данные лишь о 35 пациентах. Средний возраст пациентов на момент диагностики составлял 68 лет (возрастной интервал – от 58 до 75 лет), в абсолютном большинстве они были мужчинами – в 91 % случаев. Наиболее частыми симптомами при первичном обращении были одышка (до 80 % наблюдений), сухой кашель (до 40 %), а также свистящее дыхание и стридор (до 37 %).

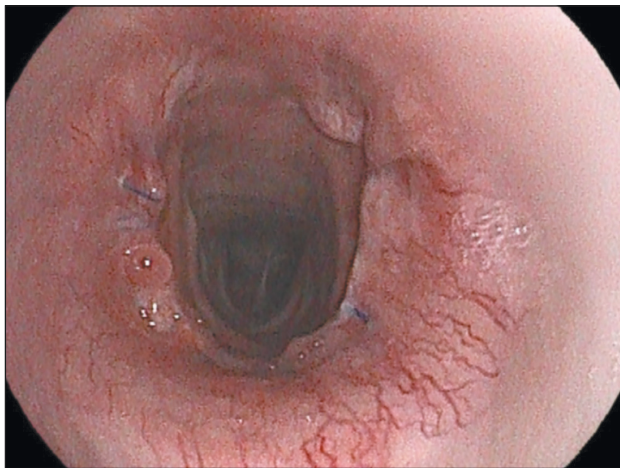


Рис. 9. Анастомоз через 4 мес.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 9. Anastomosis after four months.
Note: created by the authors

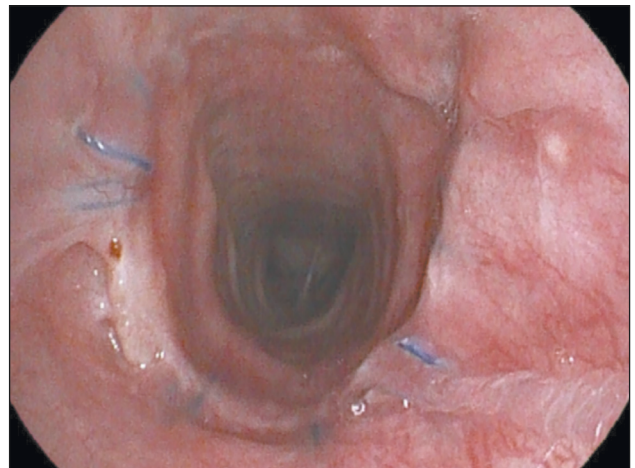


Рис. 10. Анастомоз через 6 мес.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 10. Anastomosis after six months.
Note: created by the authors



Рис. 11. Анастомоз через 1 год.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 11. Anastomosis after one year.
Note: created by the authors

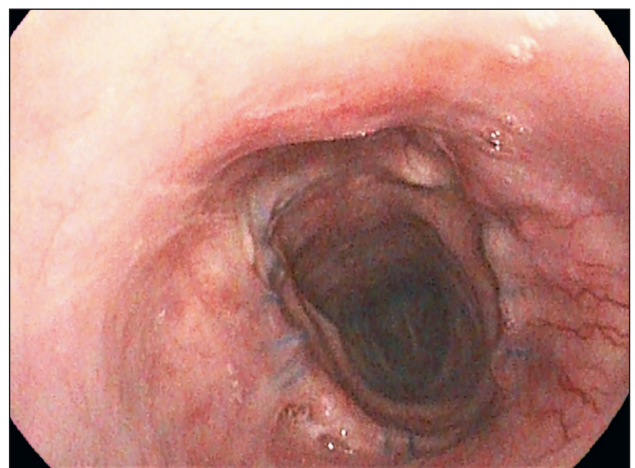


Рис. 12. Анастомоз через 2 года.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 12. Anastomosis after two years.
Note: created by the authors

Обычно последние осложнения встречаются при сужении просвета трахеи на 2/3 просвета ($>75\%$) и более [14]. Также достаточно часто встречались осиплость голоса, связанная с парезом возвратного гортанного нерва (до 20%) [15]. Осложнения основного заболевания в виде дисфагии (до 6%), а также кровохарканья выявлялись в 17% от всех наблюдений. В среднем у абсолютного числа пациентов на момент диагностики отмечалось два и более симптома заболевания [16]. В связи с торпидным течением заболевания среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составляло более 7 мес. При этом в большинстве случаев при первичном обращении к терапевтам пациентам выставлялся диагноз впервые возникшей бронхиальной астмы (до 20% наблюдений) либо декомпенсации хронической обструктивной болезни легких (до 9%), по поводу которых пациенты получали терапию без должного клинического дообследования [17, 18]. Средний размер опухоли на момент диагностики составлял около 3 см.

Следует отметить, что если в первом метаанализе, опубликованном по проблемам ХС трахеи в 2017 г. и включавшем 17 наблюдений, были представлены данные о преимущественном поражении дистальной трети трахеи (частота поражения н/3 составляла $43,8\%$, в/3 – $37,5\%$, с/3 – $18,8\%$) [19], то в более позднем из опубликованных метаанализов [16] уже преобладали опухоли проксимальной локализации в трахее – 54% , тогда как опухоли дистальной трети составляли 29% , а поражение средней трети диагностировалось в 17% случаев.

В связи с неясной причиной трансформации нормальной хрящевой ткани в опухолевую, что вызывает достаточные сложности при морфологической дифференциальной диагностике доброкачественных энхондром от ХС [20], в последних преобладали опухоли низкой степени злокачественности (G1) – 54% , тогда как опухоли средней (G2) и высокой (G3) степени злокачественности встречались в 31 и 3% случаев соответственно. Однако именно в последних группах наиболее часто были рецидивы после радикального лечения – в 50% и 13% соответственно. Кальцификация в опухолевых узлах диагностирована в 71% , экстра-трахеальный рост опухоли – в 74% наблюдений.

Золотым стандартом в диагностике опухолей трахеи является компьютерная томография, позволяющая описать точную локализацию первичной опухоли, связь с хрящевыми кольцами трахеи, наличие кальцинатов в опухоли как дифференциального симптома ХС, а также оценить степень обструкции трахеи и наличие перитрахеального компонента и связь опухоли с окружающими структурами [21].

В настоящее время золотым стандартом в радикальном лечении ХС трахеи являются открытые хирургические вмешательства с резек-

цией пораженного органа в пределах здоровых тканей – подобный подход был выполнен в 77% наблюдений, причем в данной группе, при среднем периоде наблюдения более 30 мес, частота рецидива составила лишь 6% . В противоположность данному подходу в литературе описывались случаи эндоскопического удаления экзофитного компонента опухоли с возможным проведением послеоперационной адьювантной лучевой терапии на зону первичного очага и регионарные лимфатические коллекторы средостения [22]. Данный нерадикальный подход к лечению выполнялся в случаях отказа от операции либо функциональной иноперабельности пациентов [23]. В этой группе частота нерадикальных операций составила до 75% , а частота последующего локорегионарного рецидива была наибольшей и составила до $85,7\%$. Следует отметить, что адьювантная химиотерапия не применялась ни в одном наблюдении, что обусловлено крайне низкой чувствительностью опухоли к химиопрепаратам, особенно высокодифференцированной ХС. Как уже отмечалось выше, стандартом в лечении ХС трахеи является циркулярная резекция трахеи в пределах здоровых тканей, со срочным исследованием линии резекции и формированием анастомоза «конец в конец» по общим правилам трахеальной хирургии, описанным Н.С. Grillo и D.J. Mathisen [20, 24]. Попытки эндоскопической шейвинг-резекции не рекомендуются, кроме случаев необходимости временного улучшения трахеальной проходимости либо в варианте паллиативного вмешательства при функциональной иноперабельности пациентов [22]. В литературе приведен лишь один случай успешного эндоскопического удаления, причем в этом наблюдении опухоль описывалась по типу грибовидной с наличием выраженной ножки. Следует акцентировать внимание, что именно в группе эндоскопических резекций морфологически выявлялось наличие резидуальной опухоли либо развитие локального рецидива, причем разница с группой радикальных операций была статистически значимой (75 vs 9% ; $p=0,001$). При радикальных операциях регионарный рецидив был лишь у 2 пациентов, что еще раз определяет клиническую значимость достижения адекватных негативных краев резекции, подтвержденных при срочном морфологическом исследовании [22, 25].

Значение адьювантной лучевой терапии играет крайне ограниченную роль при первичной ХС трахеи, учитывая то, что эта опухоль рассматривается как радиорезистентная [26]. В литературе представлено лишь один случай радикального хирургического лечения пациента с умеренно дифференцированной ХС трахеи, получившего адьювантную конформную лучевую терапию (ЛТ) до СОД 50 Гр с развитием локорегионарного рецидива через 4 года, потребовавшего выполнения повторного радикального хирургического удаления: при последующем

наблюдении в течение 2 лет данных за рецидив или системное прогрессирование болезни не получено [27]. В остальных случаях проведение адьювантной ЛТ было обусловлено нерадикальным характером вмешательства либо противопоказаниями к его выполнению. В одном наблюдении адьювантная ЛТ после эндоскопического паллиативного удаления опухоли до СОД 60 Гр на зону первичного очага и 40 Гр на средостение обеспечила стабилизацию процесса в течение 82 мес [28].

В последнем ретроспективном когортном исследовании национальной онкологической базы (США) при анализе 5 427 случаев ХС показано, что проведение лучевой терапии характеризуется значимым улучшением 5-летней выживаемости при СОД более 60 Гр, особенно при применении современных вариантов ЛТ: протонная ЛТ, IMRT, стереотаксическая радиохирургия, особенно у пациентов с положительными краями резекции [26].

Следует отметить, что адьювантная ХТ не рассматривается как вариант комбинированного лечения, что определяется ее низкой эффективностью [29]. Согласно данным обзора, посвященного нетрахеальным ХС, системная цитотоксическая терапия способна повлиять лишь на безрецидивную выживаемость (БРВ), в особенности у пациентов с хорошим функциональным статусом, солитарным характером отдаленных очагов, а также при комбинации различных цитотоксических агентов, не влияя в целом на общую выживаемость (ОВ). Согласно данным обзора литературы по проблеме трахеальных ХС, в общей группе пациентов при применении различных методов лечения 5-летняя БРВ составляла 58 %, тогда как опухоль-специфическая выживаемость достигала 90 % в этот период наблюдения. Эти цифры еще раз отражают индолентный характер течения ХС трахеи, особенно при опухолях низкой степени злокачественности.

Наиболее часто рецидивные опухоли выявлялись у пациентов старшей возрастной группы (75 и более лет), получавших эндоскопическое или комбинированное лечение, особенно при его нерадикальном характере. Еще одним важным фактором в развитии рецидива болезни являлась морфологическая дифференцировка, причем при низкодифференцированной ХС возникновение рецидива статистически носило пограничный

характер, нумерически превышая его частоту при высокодифференцированных опухолях. Другие клинические факторы, такие как пол, локализация опухоли в трахее, наличие симптомов на момент диагностики, размер, наличие экстратрахеального компонента либо наличие кальцинатов в первичной опухоли, значимо не влияли на частоту рецидивов [16].

Практически во всех случаях ХС трахеи даже при значимой местной распространенности процесса отмечается отсутствие отдаленных метастазов, причем при нерадикальном характере хирургического лечения с развитием локорегионарного рецидива только в одном случае регистрировалось появление отдаленных метастазов [30]. В этом наблюдении авторы отметили трансформацию первичной опухоли с развитием локорегионарного рецидива после удаления трахеальной хондромы с морфологическим подтверждением ХС высокой степени злокачественности G3 и появлением отдаленных метастазов. Пациент погиб на фоне проведения системной терапии спустя 36 мес с момента удаления первичной опухоли – единственный случай опухоль-специфической летальности, описанный в литературе.

Заключение

В настоящее время данные литературы, обобщающие накопленный клинический опыт, позволяют отметить, что ХС трахеи наиболее часто характеризуется как опухоль низкой степени злокачественности, имеющая низкую частоту метастазирования, включая лимфогенное. Золотым стандартом в лечении этой опухоли является хирургическая резекция трахеи с негативными краями, что позволяет достичь неплохих показателей 5-летней выживаемости – до 90 %, даже в случае отсутствия адьювантной лучевой и химиотерапии. Комбинированное лечение показано лишь пациентам с невозможностью выполнения радикальной операции либо при паллиативных эндоскопических вмешательствах. Редкий характер данной опухоли определяет необходимость тщательного мониторинга всех случаев ХС трахеи с необходимостью описания новых наблюдений с представлением клинических особенностей случаев, подробным описанием лечения и представлением отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mohajeri G., Hekmatnia A., Ahrar H., Hekmatnia F., Nia R.B., Afsharmoghadam N., Eftekhari M., Jafarpishe S. A rare case of laryngotracheal chondrosarcoma in a patient with past history of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Adv Biomed Res.* 2013; 2: 74. doi: 10.4103/2277-9175.115802.
2. Maia D., Elharrar X., Laroumagne S., Maldonado F., Astoul P., Dutau H. Malignant transformation of a tracheal chondroma: The second reported case and review of the literature. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016; 22(5): 283–86. doi: 10.1016/j.rppnen.2016.04.003.
3. Herget G.W., Strohm P., Rottenburger C., Kontny U., Krauß T., Bohm J., Sudkamp N., Uhl M. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant

transformation and the follow up. *Neoplasma.* 2014; 61(4): 365–78. doi: 10.4149/neo_2014_046.

4. Nazeri E., Gouzan Savadkoobi M., Majidzadeh A.K., Esmaeili R. Chondrosarcoma: An overview of clinical behavior, molecular mechanisms mediated drug resistance and potential therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 131: 102–9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.001.

5. Amyere M., Domp Martin A., Wouters V., Enjolras O., Kaitila I., Docquier P.L., Godfraind C., Mulliken J.B., Boon L.M., Vikkula M. Common somatic alterations identified in maffucci syndrome by molecular karyotyping. *Mol Syndromol.* 2014; 5(6): 259–67. doi: 10.1159/000365898.

6. Wagnetz U., Patsios D., Darling G., Las Heras F., Hwang D. Tracheal chondrosarcoma—a rare complication in Maffucci syndrome. *Br J Radiol.* 2009; 82(981): 178–81. doi: 10.1259/bjr/17386896.

7. de Almeida J.R., Pagedar N.A., Keshavjee S., Gilbert R. Chondrosarcoma of the trachea in a patient with Maffucci syndrome. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 39(2).
8. Daniels A.C., Conner G.H., Straus F.H. Primary chondrosarcoma of the tracheobronchial tree. Report of a unique case and brief review. *Arch Pathol.* 1967; 84(6): 615–24.
9. Fallahnejad M., Harrell D., Tucker J., Forest J., Blakemore W.S. Chondrosarcoma of the trachea. Report of a case and five-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973; 65(2): 210–13.
10. Weber A.L., Shortsleeve M., Goodman M., Montgomery W., Grillo H.C. Cartilaginous tumors of the larynx and trachea. *Radiol Clin North Am.* 1978; 16(2): 261–67.
11. Slasky B.S., Hardesty R.L., Wilson S. Tracheal chondrosarcoma with an overview of other tumors of the trachea. *J Comput Tomogr.* 1985; 9(3): 225–31. doi: 10.1016/0149-936x(85)90066-9.
12. Matsuo T., Kinoshita S., Iwasaki K., Shibata M., Ushio T., Kawata S., Gotanda T. Chondrosarcoma of the trachea. A case report and literature review. *Acta Cytol.* 1988; 32(6): 908–12.
13. Ryabov A., Pikin O., Sokolov V., Volchenko N. Primary chondrosarcoma of the trachea with extensive extraluminal growth. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52(3): 601–3. doi: 10.1093/ejcts/ezx118.
14. Farrell M.L., Gluckman J.L., Biddinger P. Tracheal chondrosarcoma: a case report. *Head Neck.* 1998; 20(6): 568–72. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199809)20:6<568::aid-hed13>3.0.co;2-d.
15. Kiriya M., Masaoka A., Yamakawa Y., Niwa H., Fukai I., Yamada T. Chondrosarcoma originating from the trachea. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(6): 1772–73. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00331-7.
16. Heuermann M., Bekker S., Czeckok T., Gregory S., Sharma A. Tracheal chondrosarcoma: A case report, systematic review, and pooled analysis. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022; 5(7). doi: 10.1002/cnr2.1537.
17. Maish M., Vaporciyan A.A. Chondrosarcoma arising in the trachea: a case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126(6): 2077–80. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00949-8.
18. Mirza F., Paul S., Stiles B.M., Piotti K.C., Kawaguchi K.R., Altorki N.K. Adult onset asthma. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(2). doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.040.
19. Kutzner E.A., Park J.S., Zaheer S., Inman J.C. Tracheal Chondrosarcoma: Systematic Review of Tumor Characteristics, Diagnosis, and Treatment Outcomes with Case Report. *Case Rep Oncol Med.* 2017. doi: 10.1155/2017/4524910.
20. Grillo H.C. *Surgery of the Trachea and Bronchi.* Hamilton, London: BC Decker Inc, 2004. 872 p.
21. Andolfi M., Vaccarili M., Crisci R., Puma F. Management of tracheal chondrosarcoma almost completely obstructing the airway: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2016; 11(1): 101. doi: 10.1186/s13019-016-0498-8.
22. Carretta A., Ciriaco P., Bandiera A., Muriana P., Arrigoni G., Negri G. Therapeutic strategy for tracheal chondrosarcoma: report of two cases. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020; 90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1223.
23. Daddi G., Puma F., Avenia N., Santoprete S., Casadei S., Urbani M. Resection with curative intent after endoscopic treatment of airway obstruction. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65(1): 203–7. doi: 10.1016/s0003-4975(97)01124-7.
24. Mathisen D.J. Tracheal Resection and Reconstruction: How I Teach It. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103(4): 1043–48. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.057.
25. Barisione E., Rossi G.A., Salio M. Gradually worsening dyspnea and dry cough in an elderly patient. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017; 87(2): 834. doi: 10.4081/monaldi.2017.834.
26. Catanzano A.A., Kerr D.L., Lazarides A.L., Dial B.L., Lane W.O., Blazer D.G., Larrier N.A., Kirsch D.G., Brigman B.E., Eward W.C. Revisiting the Role of Radiation Therapy in Chondrosarcoma: A National Cancer Database Study. *Sarcoma.* 2019. doi: 10.1155/2019/4878512.
27. Раджабова З.А., Котов М.А., Митрофанов А.С., Пономарева О.И., Раджабова М.А., Левченко Е.В. Хондросаркома трахеи: случай успешного хирургического лечения. Опухоли головы и шеи. 2019; 9(2): 95–98. [Radzhabova Z.A., Kotov M.A., Mitrophanov A.S., Ponomareva O.I., Radzhabova M.A., Levchenko E.V. Chondrosarcoma of trachea: case report of successful surgical treatment of local recurrence. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2019; 9(2): 95–98. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-95-98. EDN: JZNCQG.
28. Mendonça V., Jorge M., Monteiro-Grillo I., Palhano M.J., Feijó S. Tracheal chondrosarcoma. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12(8): 576–80. doi: 10.1007/s12094-010-0557-x.
29. Italiano A., Mir O., Cioffi A., Palmerini E., Piperno-Neumann S., Perrin C., Chaigneau L., Penel N., Duffaud F., Kurtz J.E., Collard O., Bertucci F., Bompas E., Le Cesne A., Maki R.G., Ray Coquard I., Blay J.Y. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2916–22. doi: 10.1093/annonc/mtt374.
30. Salminen U.S., Halttunen P., Taskinen E., Mattila S. Recurrence and malignant transformation of endotracheal chondroma. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49(5): 830–32. doi: 10.1016/0003-4975(90)90039-9.

Поступила/Received 28.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 03.02.2025

Принята к публикации/Accepted 10.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5400-1301. ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Аксарин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; руководитель окружного онкологического центра, БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846.

Копейка Сергей Михайлович, заведующий онкологическим отделением абдоминальной и торакальной онкологии, БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3956-3163. ORCID: 0009-0005-2450-8516.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Аксарин Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Копейка Сергей Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 16.12.24).

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail D. Ter-Ovanesov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia; Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Aleksei A. Aksarin, MD, DSc, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Surgut State University; Head of the Oncology Center, Surgut Regional Clinical Hospital (Surgut, Russia). ORCID: 0000-0002-7441-9846.

Sergei M. Kopeyka, MD, Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Surgut Regional Clinical Hospital (Surgut, Russia). ORCID: 0009-0005-2450-8516.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mikhail D. Ter-Ovanesov: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Aleksei A. Aksarin: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergei M. Kopeyka: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 16/12/2024).

Для цитирования: Скляр С.С., Ситовская Д.А., Улитин А.Ю., Себелев К.И., Андреев Е.В., Нечаева А.С., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Диконенко М.В., Куканов К.К., Вершинин А.Э., Олюшин В.Е. Клинический случай успешного лечения пациента с метастатическим поражением головного мозга с применением фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 174–188. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-174-188

For citation: Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Ulitin A.Y., Sebelev K.I., Andreev E.V., Nechaeva A.S., Zorina E.Y., Konova A.M., Baknina A.K., Dikonenko M.V., Kukanov K.K., Vershinin A.E., Olyushin V.E. A clinical case of successful treatment of the patient with brain metastases using photodynamic therapy and fluorescence diagnostics. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 174–188. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-174-188

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

С.С. Скляр¹, Д.А. Ситовская¹, А.Ю. Улитин^{1,2,3}, К.И. Себелев¹, Е.В. Андреев¹,
А.С. Нечаева¹, Е.Ю. Зорина⁴, А.М. Конова⁴, А.К. Бакнина², М.В. Диконенко^{1,2},
К.К. Куканов¹, А.Э. Вершинин², В.Е. Олюшин¹

¹Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

²Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Коломяжский пр., 21

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Актуальность. Распространенность онкологических заболеваний продолжает увеличиваться, сопровождаясь ростом случаев вторичного поражения головного мозга. Это подчеркивает необходимость разработки эффективных методов терапии. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение пациентки, 49 лет, с плоскоклеточным раком нижнедолевого бронха правого легкого cT1bN2M1 (метастаз в головной мозг) IV стадии с локальным рецидивом метастаза в правой височной доле. Повторное нейрохирургическое удаление опухоли проведено под контролем флуоресцентной диагностики и биоспектроскопии с использованием волоконно-оптического зонда и программного обеспечения Uno. Морфологическое исследование биопсийного материала с ИГХ подтвердило гистологический диагноз – метастаз плоскоклеточного рака. На ложе удаленной опухоли проведена фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием лазерной установки ЛФТ-02-Биоспект с применением биоспектроскопии. Терапия завершалась при достижении эффекта фотоблинка и снижения индекса флуоресценции по данным биоспектроскопии до значений, близких к нормальным тканям. Оценка перифокальной зоны после ФДТ при гистологическом исследовании продемонстрировала отсутствие опухолевых клеток и наличие выраженной инфильтрации лимфоцитами, что косвенно может свидетельствовать об активации локального иммунного ответа. В дальнейшем пациентка наблюдалась у онколога по месту жительства с проведением контрольных исследований. Противоопухолевая терапия не назначалась. **Заключение.** В данном клиническом случае после ФДТ регистрировались длительный локальный контроль отсутствия рецидива заболевания (более 11 мес), а также стойкая стабилизация основной опухоли с регрессом экстракраниальных очагов в течение 6 мес без противоопухолевой терапии. ФДТ – метод лечения, избирательно и локально уничтожающий опухолевые клетки, пред-

ставляется безопасным, обнадеживающим и перспективным, особенно для пациентов с вторичным поражением головного мозга.

Ключевые слова: церебральный метастаз, вторичное поражение головного мозга, фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, биоспектроскопия, химиотерапия, рак легкого.

A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF THE PATIENT WITH BRAIN METASTASES USING PHOTODYNAMIC THERAPY AND FLUORESCENCE DIAGNOSTICS

S.S. Sklyar¹, D.A. Sitovskaya¹, A.Y. Ulitin^{1,2,3}, K.I. Sebelev¹, E.V. Andreev¹, A.S. Nechaeva¹, E.Y. Zorina⁴, A.M. Konova⁴, A.K. Baknina², M.V. Dikonenko^{1,2}, K.K. Kukanov¹, A.E. Vershinin², V.E. Olyushin¹

¹Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia
12, Mayakovskogo St., Saint Petersburg, 191014, Russia

²Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia

21, Kolomyazhsky Ave., Saint Petersburg, 197341, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

⁴National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia
2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Background. Cancer incidence is steadily increasing every year, and an estimated 20 % of cancer patients will develop brain metastases. This dictates the need to develop effective treatment modalities. **Clinical case description.** A 49-year-old female patient was admitted to the Russian Research Neurosurgical Institute with stage IV cT1bN2M1 squamous cell carcinoma of the right lower-lobe bronchus (metastases in the brain) with a local recurrence of metastasis in the right temporal lobe. Removal of the tumor was performed under fluorescent guidance and biospectroscopy using a fiber-optic probe and Uno software. Histopathological examination of the biopsy sample and IHC staining confirmed metastatic squamous cell carcinoma. Photodynamic therapy (PDT) of the bed of the removed tumor was performed using the LFT-02-Biospect laser system (Biospec, Russia) with biospectroscopy. The therapy was completed upon achieving the photobleaching effect and reducing the fluorescence index to values close to normal tissues. The histological examination of the perifocal zone after PDT demonstrated the absence of tumor cells and the presence of pronounced lymphocyte infiltration, which may indicate activation of the immune system. Evaluation of the perifocal zone after PDT by means of histological examination demonstrated the absence of tumor cells and the presence of pronounced lymphocyte infiltration, which may indirectly indicate activation of the local immune response. The patient was subsequently observed by an oncologist at her place of residence with follow-up examinations. Antitumor therapy was not prescribed. **Conclusion.** In this case, no disease recurrence during a follow-up of 11 months, as well as persistent stabilization of the primary tumor with regression of extracranial foci for 6 months was observed. PDT, a treatment method that selectively and locally destroys tumor cells, appears to be safe and promising especially for patients with brain metastases.

Key words: cerebral metastasis, secondary brain damage, photodynamic therapy, fluorescence diagnostics, biospectroscopy, chemotherapy, lung cancer.

Фундаментальные исследования значительно расширили представление о механизмах метастазирования злокачественных опухолей в структуры центральной нервной системы (ЦНС), в настоящее время данный процесс рассматривается не как случайное, а как генетически запрограммированное событие [1–3]. Согласно статистическим данным последних лет, у 20 % пациентов со злокачественными опухолями регистрируется поражение

головного мозга [3, 4]. Результаты аутопсийных исследований демонстрируют более высокую частоту метастазирования в ЦНС у пациентов с различными новообразованиями (до 40 %) [4, 5].

Существующие опции лечения пациентов с онкологической патологией при IV стадии заболевания, особенно при вторичном поражении головного мозга, отличаются низкой эффективностью [4, 6]. Учитывая диссеминацию процесса, ведущим

методом лечения является противоопухолевая лекарственная терапия [6]. При церебральном метастатическом поражении эффективность данного подхода весьма ограничена, что объясняется не только существованием гематоэнцефалического барьера, но и формированием гемато-опухолевого барьера, молекулярно-генетическими отличительными особенностями вторичных очагов и иммуносупрессивным микроокружением [7–11]. Лучевая терапия является важной лечебной опцией у пациентов с метастатическим поражением головного мозга [6]. Тем не менее средняя одногодичная выживаемость даже при проведении специфического противоопухолевого лечения остается низкой и в среднем не превышает 20 % [3, 4].

Одним из основных методов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга является хирургическое удаление опухоли [6]. Внедрение методов интраоперационного контроля, таких как нейробиологический мониторинг с картированием функционально значимых зон, ультразвуковая и магнитно-резонансная навигация, не только позволяют максимально радикально удалить опухоль, но и уменьшить риск послеоперационного неврологического дефицита. Однако хирургическое лечение не снижает высокую вероятность местного рецидива или возникновения вторичного очага в другой области головного мозга. Таким образом, возникла острая необходимость поиска метода лечения, который будет не только избирательно разрушать опухолевые клетки, но и индуцировать системные противоопухолевые иммунные реакции, не оказывая токсического эффекта как на организм, так и на мозговое вещество.

В последнее десятилетие в клинической онкологии отмечается возрастающий интерес к фотодинамической терапии (ФДТ) [12–16], которая представляется органосохраняющим методом локального воздействия на опухолевые клетки, основанным на сочетанном использовании фотосенсибилизатора и лазерного излучения определенной длины волны. Особое место ФДТ заняла в нейроонкологии [16, 17]. В ряде крупных исследований применение ФДТ после удаления глиальных опухолей grade 3–4 продемонстрировало длительный локальный контроль [16–19].

При ФДТ ключевым фактором, определяющим ее длительность и эффективность, является контроль накопления фотосенсибилизатора в опухолевых клетках. Длительное время с этой целью применяется оценка интенсивности видимой флуоресценции, что представляется субъективным методом с низкой чувствительностью. Биоспектроскопия абсолютных показателей флуоресценции (индекс флуоресценции) позволила достоверно определять наличие опухолевых клеток с измененным метаболизмом [16].

Благодаря проведенным исследованиям установлено не только прямое цитотоксическое

действие ФДТ на опухолевые клетки, но и факт активации специфического иммунного ответа [12, 16, 20–22]. Уничтожение опухолевых клеток приводит к развитию острого воспаления и, как следствие, привлечению клеток иммунной системы, таким образом, инициируя системный противоопухолевый иммунный ответ. Учитывая существующее на данное время представление о механизмах действия и безопасности применения, ФДТ представляется уникальным и весьма перспективным методом лечения для пациентов с метастатическим поражением ЦНС и диссеминированным онкологическим процессом в целом.

Описание клинического случая

Больная З., 49 лет, поступила 21.03.23 в нейрохирургическое отделение № 4 Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова.

Инициация заболевания произошла с верификации объемного образования правой височной доли, 08.02.22 по экстренным показаниям выполнено хирургическое вмешательство в объеме костно-пластической трепанации черепа в правой височной области, удаления образования. В дальнейшем пациентка наблюдалась у онколога по месту жительства, при обследовании диагностирован центральный плоскоклеточный рак нижнедолевого бронха справа с переходом на среднедолевой бронх с вовлечением сегментарной легочной артерии cT1bN2M1 IV ст. В мае 2022 г. проведен курс лучевой терапии на область удаленного метастаза СОД 27 Гр, а также химиотерапия по схеме ТС (карбоплатин АUC5–6 + паклитаксел) 6 циклов с июля по декабрь 2022 г. Описываемое прогрессирование заболевания выявлено в марте 2023 г. в виде локального рецидива метастаза в правой височной доле (рис. 1).

24.03.23 в плановом порядке проведено удаление образования задних отделов правой височной доли и ФДТ на ложе удаленной опухоли с применением флуоресцентной диагностики и биоспектроскопическим контролем. За 6 ч до операции пациентка перорально приняла раствор фотосенсибилизатора (препарат 5-аминолевулиновой кислоты) в дозировке 20 мг/кг. Для интраоперационной визуальной (качественной) оценки интенсивности флуоресценции опухоли использовался источник синего света с длиной волны 400 нм (стационарный флуоресцентный модуль на операционном микроскопе Leica, Германия). Помимо качественной оценки интенсивности флуоресценции осуществлялась количественная ее оценка (расчет индекса флуоресценции) с помощью биоспектроскопического исследования на лазерной электроно-спектральной установке ЛЭСА-01-Биоспект (Биоспек, Россия) с использованием волоконно-оптического зонда и программного обеспечения Uno. Индекс флуоресценции (ИФ) тканей вычислялся как отношение

интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора к интенсивности отраженного лазерного сигнала и выражался в условных единицах (УЕ). Центральная зона патологической ткани характеризовалась отсутствием видимой флуоресценции и низким ИФ по данным спектроскопии (2 УЕ), макроскопически данная область была представлена некрозом. После удаления новообразования в ложе выявлено яркое розовое свечение фотосенсибилизатора с повышением ИФ (рис. 2).

Учитывая регистрацию флуоресценции, что подразумевает под собой наличие метаболически

измененных клеток, принято решение о проведении ФДТ на ложе удаленной опухоли с использованием лазерной установки ЛФТ-02-Биоспект (Биоспект, Россия) мощностью 2 Вт и длиной волны излучения 635 нм с моноволоконным гибким световодом с цилиндрическим концевым излучателем. Площадь облучаемого ложа составила 25 см², для достижения терапевтического эффекта потребовалось 2 сеанса ФДТ по 2 и 3 мин соответственно с перерывом 3 мин для выполнения спектроскопических измерений, плотность мощности 80 мВ/см², итоговая световая доза при суммарном времени

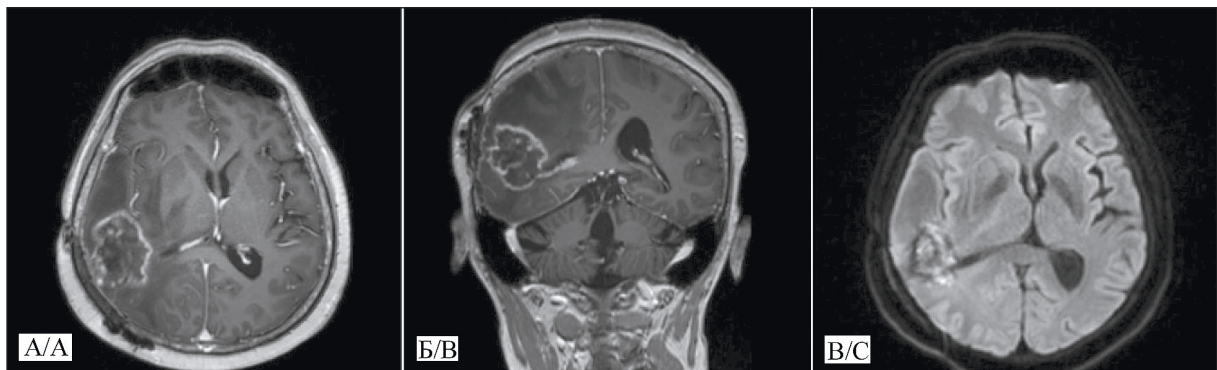


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением (22.03.23): А – аксиальная проекция, постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1 В1; Б – коронарная проекция, постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1 В1; В – сагиттальная проекция в режиме DWI. Патологическое кистозно-солидное образование в задних отделах правой височной доли, размерами 37×28×30 мм, интенсивно накапливающее контрастное вещество, сопровождающееся выраженным перифокальным отеком и смещением срединных структур до 10 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement (22.03.23). А – axial projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1 VI, Б – coronary projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1 VI, В – sagittal projection in DWI mode. Pathological cystic solid lesion in the posterior parts of the right temporal lobe, measuring 37×28×30 mm, intensively accumulating contrast agent, accompanied by pronounced perifocal edema and displacement of median structures up to 10 mm. Note: created by the authors

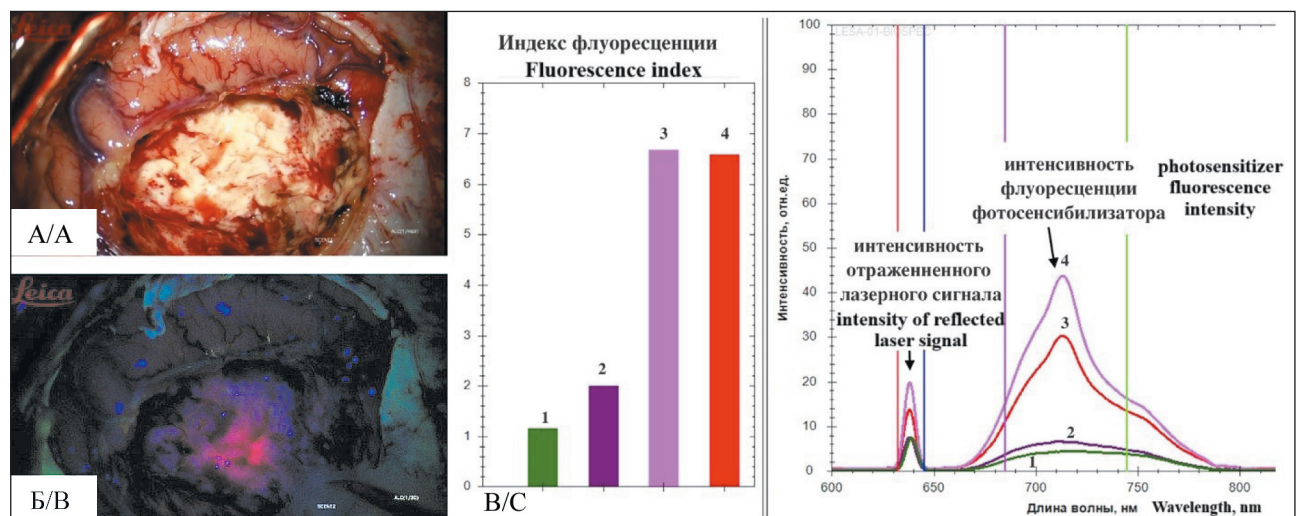


Рис. 2. А – интраоперационная фотография ложа удаленного новообразования в белом свете; Б – интраоперационная визуализация ярко-розовой флуоресценции стенок ложа удаленного новообразования до ФДТ в синем свете (400 нм); В – данные биоспектроскопического исследования до ФДТ: 1 – ИФ интактной коры головного мозга составил 1 УЕ.; 2 – ИФ центральной зоны патологического новообразования – 2 УЕ.; 3 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона (дно ложа) – 6,8 УЕ.; 4 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона (стенки ложа) – 6,7 УЕ. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. А – intraoperative photograph of the bed of the removed tumor in white light; Б – intraoperative visualization of the bright pink fluorescence of the walls of the bed of the removed tumor before PDT in blue light (400 nm). В – data of the biospectroscopic examination before PDT: 1 – IF of the intact cerebral cortex was 1 Cu.E.; 2 – IF of the central zone of pathological neoplasm – 2 Cu.E.; 3 – IF of the bed of the removed tumor/perifocal zone (bottom of the bed) – 6.8 Cu.E.; 4 – IF of the bed of the removed tumor/perifocal zone (the walls of the bed) – 6.7 Cu. Note: created by the authors

ФДТ 5 мин составила 24 Дж/см². Терапия завершилась при достижении фотодеградации молекул фотосенсибилизатора (эффект фотобликинга) и снижении индекса флуоресценции до значений, близких к нормальным тканям, – 1 УЕ (рис. 3).

Исследован биопсийный материал фрагментов опухоли до проведения ФДТ и перифокальной зоны после проведения ФДТ (рис. 4, 5). Материал

фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезжизивали стандартным способом и заливали в парафин. Изучались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических (ИГХ) реакций с антителами к пан-цитокератину, CD68 и маркеру пролиферативной активности Ki67 (антитела фирмы Dako (Дания), система

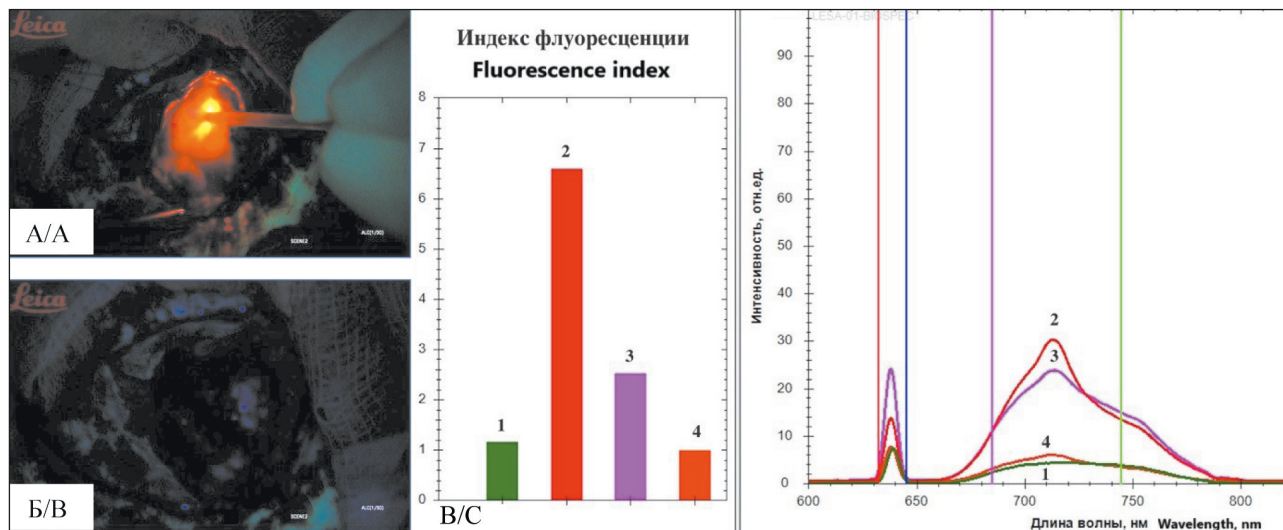


Рис. 3. А – интраоперационная фотография проведения ФДТ на ложе удаленного новообразования с использованием световода с цилиндрическим концевым излучателем; Б – интраоперационная визуализация эффекта фотобликинга (отсутствие видимой флуоресценции) в синем свете после завершения ФДТ; В – данные биоспектроскопического исследования во время ФДТ: 1 – ИФ интактной коры головного мозга – 1 УЕ; 2 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона до начала 1-го сеанса ФДТ – 6,7 У.Е.; 3 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона после 1-го сеанса ФДТ – 2,6 УЕ; 4 – ИФ ложа удаленного новообразования/перифокальная зона после 2-го сеанса ФДТ – 1 УЕ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. A – intraoperative photo of PDT of the bed of a removed tumor using a light guide with a cylindrical end emitter; B – intraoperative visualization of the photobleaching effect (absence of visible fluorescence) in blue light after completion of PDT. B – data from a biospectroscopic examination during PDT: 1 – IF of the intact cerebral cortex – 1 UE; 2 – IF the bed of the removed tumor/perifocal zone before the start of the 1st PDT session – 6.7 CU; 3 – IF the bed of the removed tumor/perifocal zone after the 1st PDT session – 2.6 CU; 4 – IF the bed of the removed tumor/perifocal zone after the 2nd session of PDT – 1 UE. Note: created by the authors

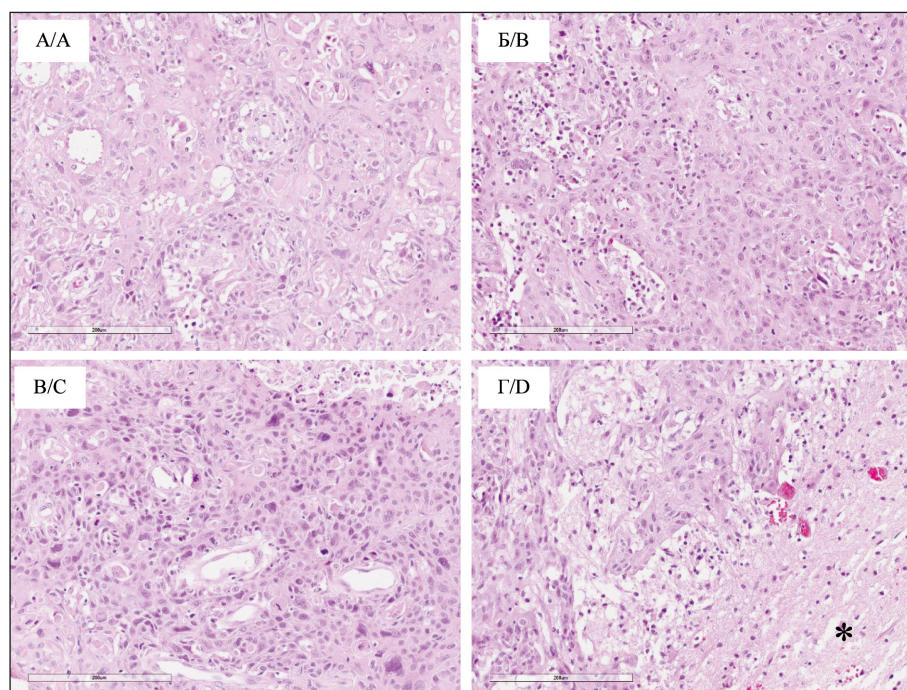


Рис. 4. Микрофото. Гистологическое исследование опухоли до ФДТ, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: А–В – метастаз плоскоклеточного рака; Г – граница опухоли с тканью мозга (*). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Histological examination of tumor specimen before PDT. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$. A–C – Metastases of squamous cell carcinoma; D is the border of the tumor with brain tissue (*).

Note: created by the authors

визуализации EnVision). Гистологический анализ и микрофотографирование проводились с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 с использованием менеджера изображений AperioImageScope (Leica Microsystems, США).

По результатам гистологического исследования материала фрагментов опухоли выявлен метастаз плоскоклеточного рака (рис. 4), представленный

пластами и гнездами полиморфных эпителиальных клеток. Опухолевые клетки округло-овальной формы, с крупными ядрами; хроматин в ядрах зернистый, также визуализируются крупные эозинофильные ядрышки. Умеренно выраженный клеточно-ядерный полиморфизм с наличием дву- и многоядерных клеток. Обнаруживаются многочисленные фигуры митозов, в том числе атипических, очаги некрозов.

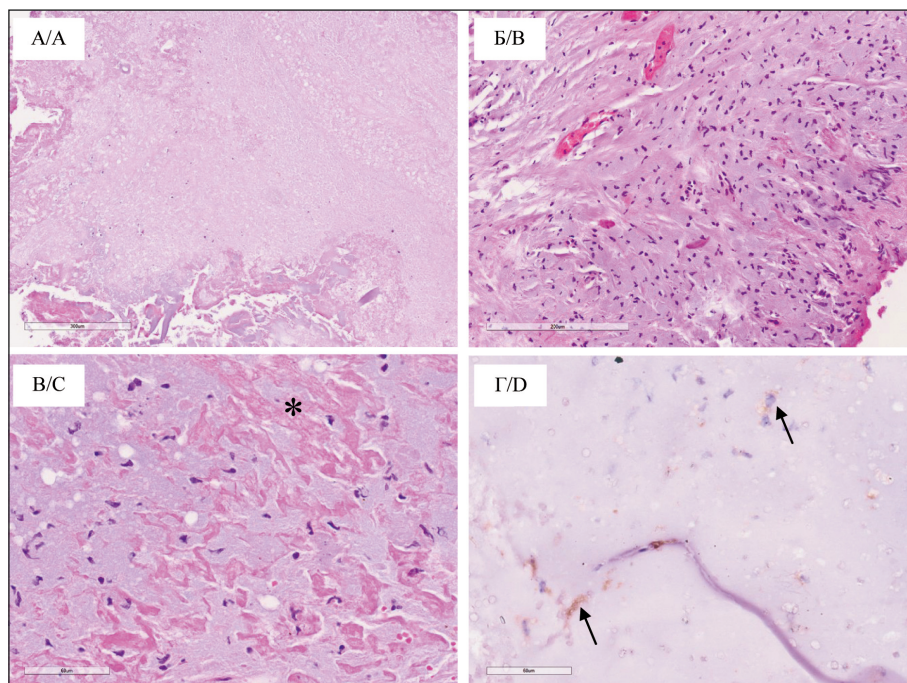


Рис. 5. Микрофото. Гистологическое исследование перифокальной зоны после ФДТ: А – поля ишемического некроза с явлениями организации, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – гистиоцитарная инфильтрация по краю единичных фрагментов ткани, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В – гистиоцитарная инфильтрация и явления коллагенизации некротических масс, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Г – иммуногистохимическая реакция с маркером CD68, окрашивание части гистиоцитарных клеток (указано стрелкой). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Histological examination of the perifocal zone sample after PDT: А – fields of ischemic necrosis, staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$; Б – histiocytic infiltration along the margin of single tissue fragments, staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$; В – histiocytic infiltration and the phenomena of collagenization of necrotic masses, staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$;

Г – immunohistochemical reaction with CD68 marker, staining of part of histiocytic cells (indicated by arrow).

Note: created by the authors

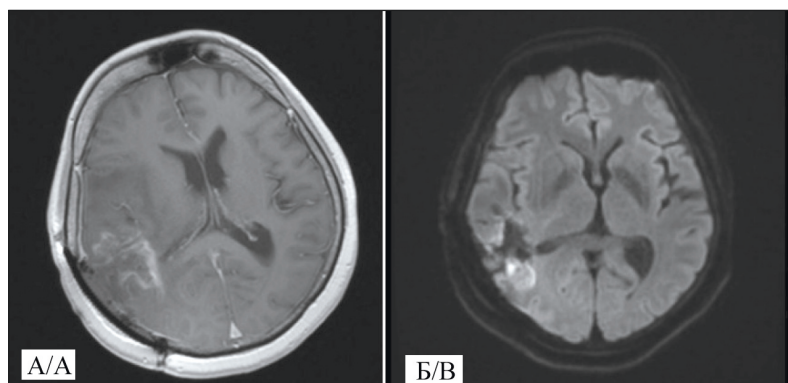


Рис. 6. МРТ головного мозга с контрастным усилением (28.03.23): А – аксиальная проекция, постконтрастный T1 В1;

Б – аксиальная проекция в режиме DWI. Отмечается накопление контраста вдоль стенок постоперационной полости.

По периферии ложа удаленной опухоли наблюдается снижение коэффициента диффузии на толщину 1–2 мм. Смещение срединных структур до 4 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. MRI of the brain with contrast enhancement (28.03.23): А – axial projection, post-contrast T1 VI; Б – axial projection in DWI mode. There is an accumulation of contrast along the walls of the postoperative cavity. Along the periphery of the bed of the removed tumor, a decrease in the diffusion coefficient by a thickness of 1–2 mm is observed. The displacement of the median structures is up to 4 mm. Note: created by the authors

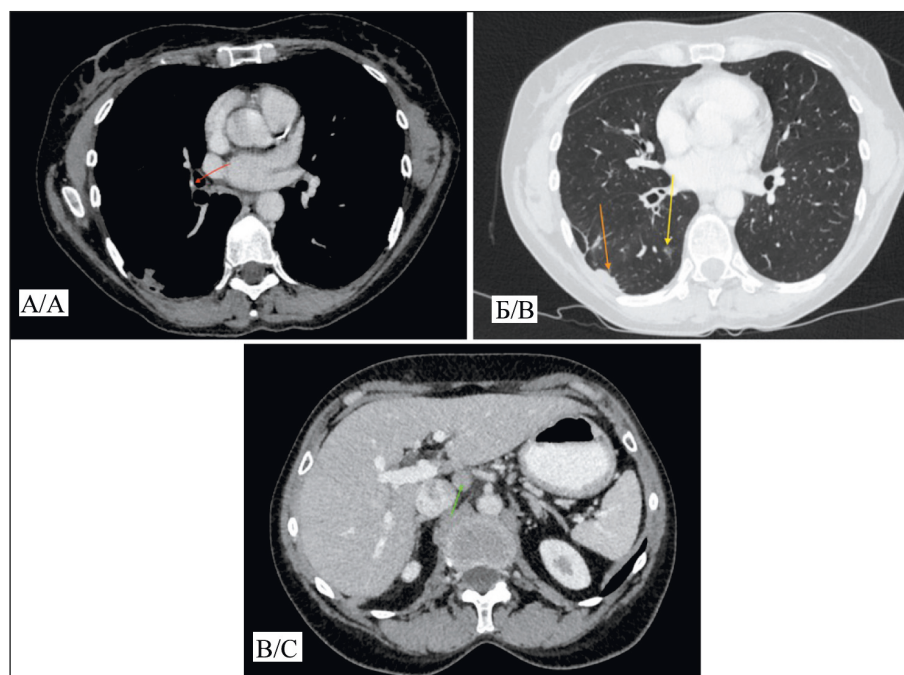


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости в аксиальной проекции (29.06.23): А – в корне правого легкого визуализируется обызвествленное образование, размерами 6×3 мм (отмечено красной стрелкой); Б – в субплевральных отделах нижней доли левого легкого определяется зона консолидации легочной ткани, размерами 25×14 мм (отмечено оранжевой стрелкой); в S6, S8, S9 правого легкого на фоне тяжисто измененной легочной паренхимы визуализируются солидные и суб-солидные очаги, размерами от 2 до 9 мм (отмечено желтой стрелкой); в S6 и S8 правого легкого визуализируются единичные кальцинированные очаги, диаметром до 4 мм. Пройодимость трахео-бронхиального дерева не нарушена. Лимфатические узлы средостения, подмышечных и надключичных областей не увеличены; В – сохраняется увеличенный лимфатический узел группы печеночной артерии (отмечено зеленой стрелкой). По сравнению с исследованием в январе 2023 г. – без значимой динамики. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. MSCT of the chest and abdominal organs in an axial section (29.06.23). A – calcified lesion measuring 6×3 mm is visualized in the root of the right lung, (marked with a red arrow). B – in the subpleural sections of the lower lobe of the left lung, a zone of consolidation of lung tissue with dimensions of 25×14mm is determined (marked with an orange arrow); in S6, S8, S9 of the right lung, solid and sub-solid foci ranging in size from 2 to 9 mm are visualized against the background of severely altered pulmonary parenchyma (marked with a yellow arrow). Single calcified foci with a diameter of up to 4mm are visualized in S6 and S8 of the right lung. The course and patency of the trachea and bronchi are not impaired. The lymph nodes of the mediastinum, axillary and supraclavicular regions are not enlarged. C – the enlarged lymph node of the hepatic artery group remains (marked with a green arrow). According to medical records, compared with the study in January 2023, there were no significant changes. Note: created by the authors

По результатам гистологического исследования перифокальной зоны после проведения ФДТ: 98 % материала представлено полями ишемического некроза с явлениями организации (рис. 5), 2 % – перифокальной зоной в виде белого вещества головного мозга. По краю единичных фрагментов выявлена гистиоцитарно-макрофагальная инфильтрация (рис. 5 Б–В). Опухолевые клетки в объеме исследованного материала отсутствуют. При проведении иммуногистохимического исследования экспрессия пан-цитокератина не обнаружена, пролиферативная активность по Ki67 отсутствует, клетки лимфоидного ряда экспрессировали маркер CD68.

28.03.23 выполнено контрольное МРТ головного мозга (рис. 6)

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана в компенсированном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства. Противоопухолевое лечение не проводилось.

Первые контрольные исследования органов грудной клетки и брюшной полости после повтор-

ного хирургического лечения выполнены в июне 2023 г. (рис. 7). Также в июне 2023 г. выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 8). Пациентка продолжила наблюдаться у онколога по месту жительства. Противоопухолевое лечение не проводилось.

В октябре 2023 г. больной планово выполнено очередное обследование – МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости (рис. 9) и МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 10). Из-за незначительных размеров впервые выявленное образование (по данным МСКТ органов грудной клетки от 06.10.23) в S10 взято под динамическое наблюдение без проведения противоопухолевого лечения. Очередное плановое обследование, в объеме МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости, было выполнено 04.04.24 (рис. 11). Пациентка продолжила наблюдение у районного онколога. Специфическое противоопухолевое лечение не назначено.

Анализируя данное клиническое наблюдение, необходимо отметить, что даже при макроскопи-

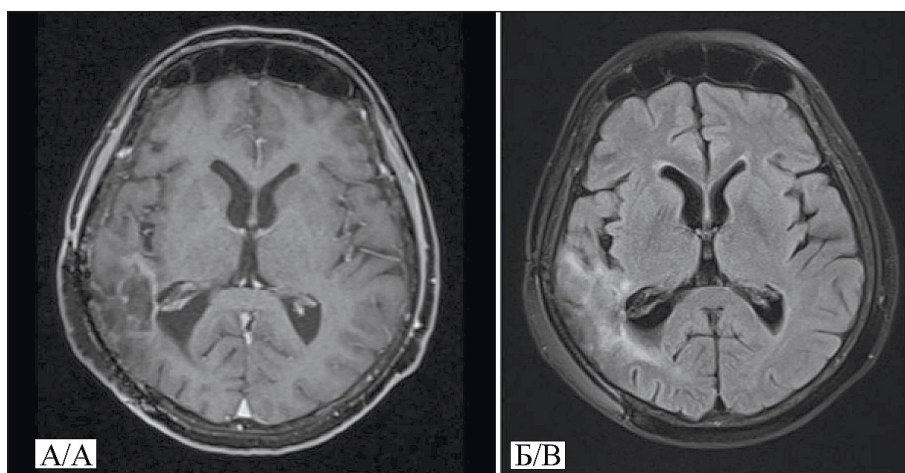


Рис. 8. МРТ головного мозга с контрастным усилением (08.06.23):

А – аксиальная проекция постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1 ВИ; Б – аксиальная проекция в режиме FLAIR. Сохраняется накопление контрастного вещества вдоль стенок послеоперационной полости с уменьшением его интенсивности и снижением степени перифокального отека. Признаков прогрессирования заболевания нет. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. MRI of the brain with contrast enhancement (08.06.23). A – axial projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1 VI, B – axial projection in FLAIR mode. There is an accumulation of contrast agent along the walls of the postoperative cavity with a decrease in its intensity and a decrease in the degree of perifocal edema. There are no signs of disease progression. Note: created by the authors

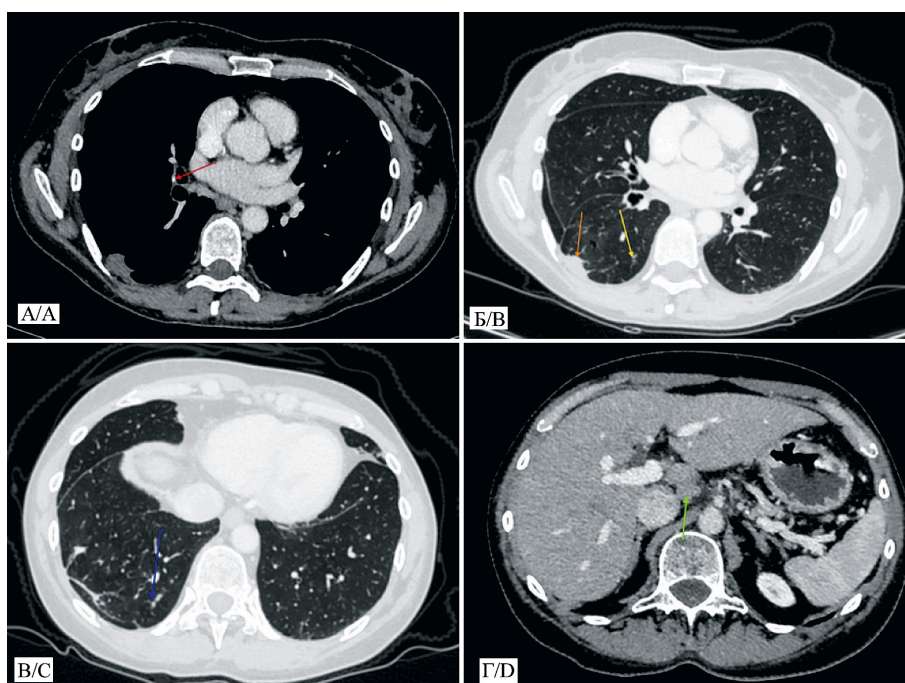


Рис. 9. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости в аксиальной проекции (06.10.23): А – в корне правого легкого сохраняется обызвествленное образование, прежними размерами 5×4 мм (отмечено красной стрелкой); Б – в субплевральных отделах нижней доли левого легкого сохраняется зона консолидации легочной ткани прежними размерами (25×14 мм) (отмечено оранжевой стрелкой); В и Б – в нижней доле правого легкого отмечается уменьшение в размерах очага в S8 до 6 мм (ранее 9,5 мм), полный регресс очага в S6 (ранее до 9 мм), некоторое уменьшение очага в латеральных отделах S6 до 8×3 мм (ранее 10×4 мм) (отмечено желтой стрелкой). Определяется появление нового очага в S10 правого легкого, диаметром до 4 мм (отмечено синей стрелкой); Г – сохраняется лимфатический узел вдоль общей печеночной артерии (отмечено зеленой стрелкой).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 9. MSCT of the chest and abdominal organs in an axial section (06.10.23). A – calcified lesion in the root of the right lung with the same dimensions of 5×4 mm (marked with a red arrow). B – in the subpleural sections of the lower lobe of the left lung, the zone of consolidation of lung tissue remains at the same size (25×14 mm) (marked with an orange arrow). B and C – in the lower lobe of the right lung, there is a decrease in the size of the focus in the S8 to 6 mm (previously 9.5 mm), a complete regression of the focus in the S6 (previously to 9 mm), a slight decrease in the focus in the lateral sections of S6 to 8×3 mm (previously 10×4 mm) (marked with a yellow arrow). The appearance of a new lesion in S10 of the right lung with a diameter of up to 4 mm is determined (marked with a blue arrow).

D – the lymph node remains along the common hepatic artery (marked with a green arrow). Note: created by the authors

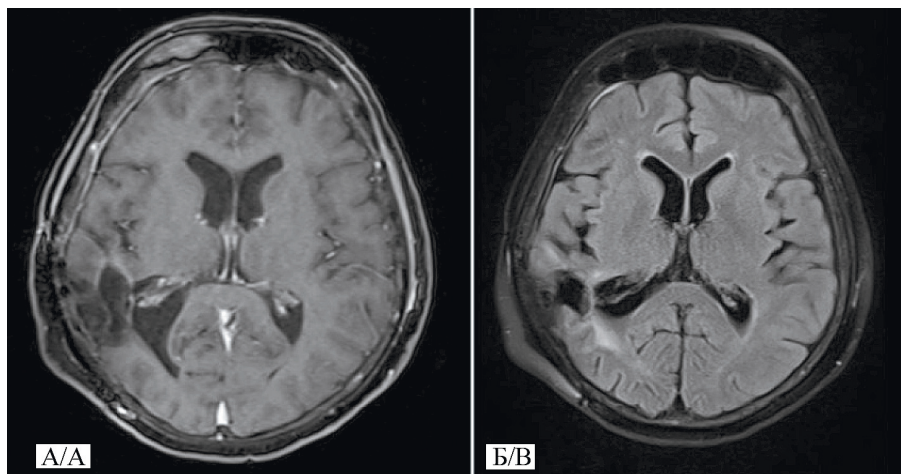


Рис. 10. МРТ головного мозга с контрастным усилением (14.10.23): А – аксиальная проекция, постконтрастный 3D-MP-RAGE, T1, ВИ; Б – аксиальная проекция в режиме FLAIR. Определяются кистозно-глиозные изменения в зоне удаленной опухоли.

Данных за прогрессирование опухоли нет. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 10. MRI of the brain with contrast enhancement (14.10.23). A – axial projection post-contrast 3D MP-RAGE, T1, VI, B – axial projection in FLAIR mode. Cystic-gliotic changes in the area of the removed tumor are determined. There is no data for the progression of the disease. Note: created by the authors

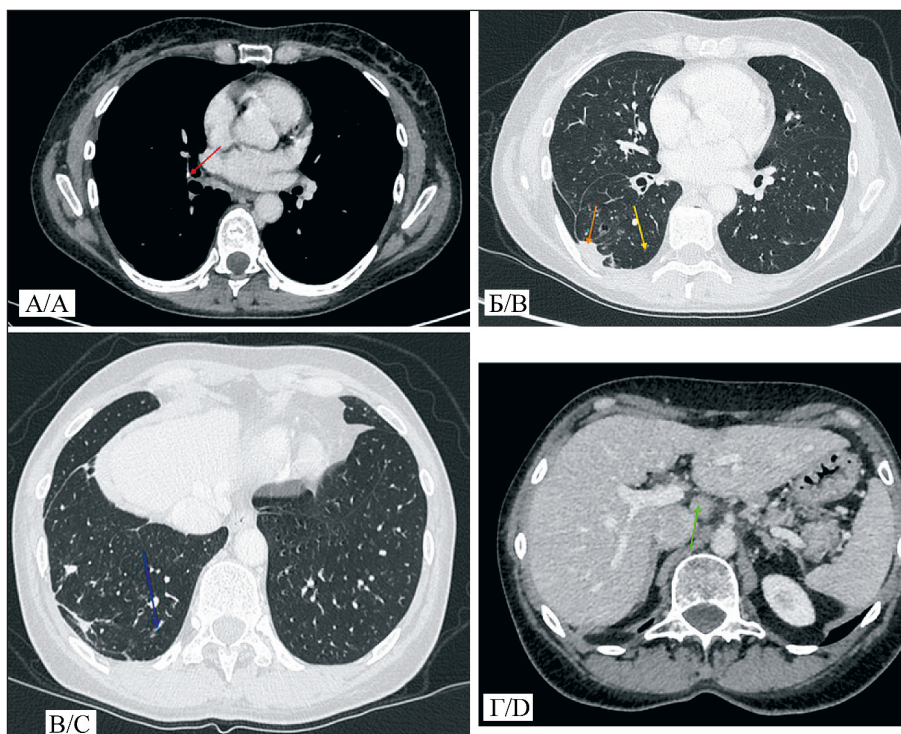


Рис. 11. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости (04.04.24): А–В – МСКТ органов грудной клетки; Г – МСКТ органов брюшной полости. Ранее выявляемые солидные очаги в нижних отделах легких по сравнению с МСКТ от 06.10.23 стабильные, однако их структура трансформировалась из солидной в субсолидную, в остальном без динамики.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 11. MSCT of the chest and abdominal organs 04.04.2024. A–C – MSCT of the chest organs. G – MSCT of abdominal organs. Previously detected solid foci in the lower lung compared with MSCT from 06.10.2023 are stable, but their structure has transformed from solid to subsolid, otherwise without dynamics. Note: created by the authors

чески радикальном удалении метастатического очага опухолевые клетки могут сохраняться в перифокальной зоне. В представленном случае после резекции рецидива метастаза проведение как качественной, так и количественной оценки накопления фотосенсибилизатора подтвердило наличие опухолевых клеток, в связи с чем прове-

дена интраоперационная ФДТ на ложе удаленной опухоли. Сравнительный анализ метаболических изменений до и после ФДТ (эффект фотобликинга) с использованием биоспектроскопии позволил достоверно убедиться в эффективности терапии. Это подтвердилось при гистологическом исследовании биопсийного материала перифокальной зоны

(рис. 5). После ФДТ регистрировался длительный локальный контроль в виде отсутствия рецидива метастаза на протяжении более чем 11 мес.

Обсуждение

Метастатическое церебральное поражение является крайне актуальной проблемой в онкологии. За последнее время отмечается увеличение частоты выявления церебральных метастазов, а существующие подходы к терапии не позволяют достигнуть желаемого результата [3, 4], что диктует острую необходимость поиска альтернативных и эффективных методов лечения.

Фотодинамические реакции были открыты более века назад студентом-медиком Оскаром Раабом [23]. Однако активное клиническое применение данной лечебной опции началось только с 1970-х гг., и в настоящее время ФДТ является перспективным и быстро развивающимся методом лечения различных заболеваний, в том числе онкологических. Высокая эффективность данного метода лечению уже продемонстрирована при опухолях кожи, злокачественных новообразованиях шейки матки, полости рта, предстательной железы [13–15, 23]. ФДТ одобрена для пациентов с раком легкого, для паллиативного лечения больных с раком пищевода [15, 23]. Сегодня ФДТ является важным инструментом в лечении опухолей ЦНС [16, 17]. Учитывая диффузный рост опухолей, нередкое их распространение в функционально значимые зоны (что затрудняет радикальное удаление опухоли), выраженную молекулярно-генетическую

гетерогенность, ограничивающую эффективность химиотерапии, ФДТ стала особенно актуальным подходом в лечении, а флуоресценция – результативным методом диагностики для пациентов с астроцитомами [18, 19]. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность данной терапии и для пациентов с метастатическим поражением головного мозга [17, 24]. Во-первых, применение ФДТ и флуоресцентной диагностики увеличивает радикальность удаления опухоли, что является важным прогностическим фактором для пациентов с вторичным поражением головного мозга. Во-вторых, доказано, что медиана выживаемости пациентов достоверно выше при проведении данного вида лечения [17].

Принцип ФДТ прост, но обладает распространенными и разнонаправленными механизмами действия. ФДТ включает три важных компонента: фотосенсибилизатор, свет определенной волны и молекулярный кислород [16]. Избирательно накапливаясь в опухолевых клетках, фотосенсибилизатор под действием внешнего лазерного излучения стимулирует формирование активных форм кислорода и фотохимическое окисление липидов клеточных мембран опухоли, что вызывает некроз и/или апоптоз опухолевых клеток. Учитывая воздействие на клеточном уровне, важным является сопровождение диагностической методикой оценки эффективности ФДТ. Уже длительное время для определения наличия «живых» опухолевых клеток применяется флуоресцентная диагностика, основанная на субъективном ана-

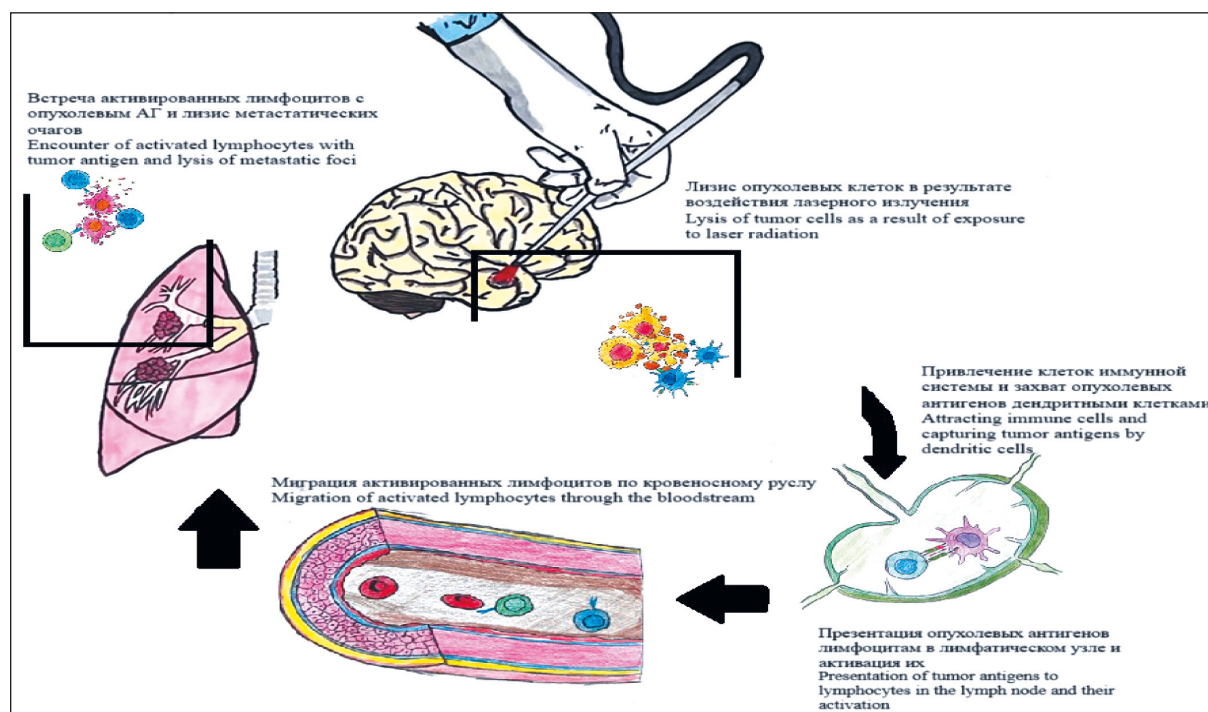


Рис. 12. Реализация адаптивного системного иммунного ответа при проведении ФДТ на очаг в головном мозге. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 12. The implementation of an adaptive immune system response during PDT of the brain tumor. Note: created by the authors

лизе, что делает ее недостаточно достоверной [16, 18]. В нашем клиническом случае для оценки достижения терапевтического эффекта ФДТ проводилась флуоресцентная диагностика с биоспектроскопическим контролем. После первого сеанса ФДТ индекс флуоресценции значительно снизился, а проведение второго сеанса позволило достичь контрольных показателей интактной, нормальной коры головного мозга по данным спектроскопии.

Фотодинамическая терапия действует и на опухолевый эндотелий, приводя к дезорганизации клеточных мембран и ферментативных систем, тем самым разрушая сосудистые стенки, нарушая кровоснабжение и питание новообразований, инициируя воспаление с экспрессией интерлейкинов и цитокинов, что служит пусковым фактором развития иммунных реакций [12, 21, 22, 25]. Привлеченные дендритные клетки захватывают опухолевые антигены и мигрируют в лимфатические узлы, где происходит активация наивных лимфоцитов и дифференцировка их в CD4+Т-хелперы, CD8+Т-цитотоксические клетки и Т-клетки памяти. Активированные лимфоциты покидают лимфатические узлы и мигрируют по организму в поисках представленных им антигенов, «встреча» с которыми приводит к лизису опухолевых клеток. Таким образом, реализуется адаптивный иммунный ответ (рис. 12). Весьма логичным является предположение, что активированные лимфоциты способны воздействовать и на отдаленные опухолевые очаги, не подвергшиеся ФДТ. Подтверждение данному феномену есть в ряде научных публикаций [12, 20–22]

В представленном клиническом случае после ФДТ на ложе удаленной опухоли регистрировался

длительный локальный контроль в виде отсутствия рецидива церебрального поражения, а также уменьшение размеров очагов в легких. Действие противоопухолевого лечения исключено, так как пациентка закончила данную системную терапию за 4 мес до проведения ФДТ и не получала после. Следует отметить, что основным диагнозом в представленном клиническом наблюдении является плоскоклеточный рак легкого. По данным литературы, прогноз для больных с данной онкологической патологией при вторичном поражении ЦНС крайне неблагоприятный, и общая выживаемость редко превышает 7 мес, даже при новейших методах лечения [26]. Период наблюдения за данной пациенткой составил более 11 мес. Необходимо подчеркнуть, что плоскоклеточный рак легкого представляется «иммунологически теплой» опухолью, для которой характерна слабая резистентность к активированной иммунной системе [3, 25]. Таким образом, опираясь на фундаментальные и клинические исследования [12, 20, 21, 23, 25], учитывая длительный безрецидивный период с регрессированием экстракраниальных очагов, в данном клиническом случае можно выдвинуть предположение о способности ФДТ активировать специфический иммунный ответ организма. Несомненно, для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности ФДТ при различной онкологической патологии, различных стадиях опухолевого процесса, особенностях клинических параметров пациентов и др. В целом, уже сегодня ФДТ можно отнести к перспективным и актуальным методам лечения рака, особенно при диссеминированном процессе, в частности при церебральном метастатическом поражении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Obenaus A.C., Massagué J. Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis. *Trends Cancer*. 2015; 1(1): 76–91. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.009.
2. Budczies J., von Winterfeld M., Klauschen F., Bockmayr M., Lenzner J.K., Denkert C., Wolf T., Warth A., Dietel M., Agnostonopoulos I., Weichert W., Witschies D., Stenzinger A. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget*. 2015; 6(1): 570–83. doi: 10.18632/oncotarget.2677.
3. Скляр С.С., Сафаров Б.И., Трашков А.П., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Кушнирова В.С., Куканов К.К., Нечаева А.С., Олюшин В.Е., Самочерных К.А., Васильев А.Г., Васильева А.В. Механизмы метастазирования солидных опухолей в головной мозг. *Педиатр*. 2023; 14(6): 59–69. [Sklyar S.S., Safarov B.I., Trashkov A.P., Zorina E.Yu., Konova A.M., Kushnirova V.S., Kukonov K.K., Nechaeva A.S., Olyushin V.E., Samochernykh K.A., Vasiliev A.G., Vasilyeva A.V. Mechanisms of metastasis of solid tumors to the brain. *Pediatrician*. 2023; 14(6): 59–69. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED626396. EDN: NOYQKT.
4. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C., Soffiotti R., Ahluwalia M.S., Nayak L., Peters S., Arvold N.D., Harsh G.R., Steeg P.S., Chang S.D. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y.
5. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983; 52(12): 2349–54. doi: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::aid-cncr2820521231>3.0.co;2-b.
6. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л., Пронин А.И., Смолин А.В. Метастатическое поражение центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024;

- 14(3s2): 212–20. [Naskhletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Zaitsev A.M., Kobayakov G.L., Pronin A.I., Smolin A.V. Metastatic lesions of the central nervous system. RUSSCO practical recommendations, part 1.1. Malignant tumors. 2024; 14(3s2): 212–20. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-11. EDN: OQLMCU.
7. Dinglin X.X., Huang Y., Liu H., Zeng Y.D., Hou X., Chen L.K. Pem-trexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Neurooncol*. 2013; 112(3): 461–66. doi: 10.1007/s11060-013-1079-5.
8. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W., Ou S.I., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zeaiter A., Mitry E., Gold-puh S., Balas B., Noe J., Morcos P.N., Mok T.; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 829–38. doi: 10.1056/NEJ-Moal704795.
9. Bachelot T., Romieu G., Campone M., Diéras V., Cropet C., Dalenc F., Jimenez M., Le Rhun E., Pierga J.Y., Gonçalves A., Leheurteur M., Domont J., Gutierrez M., Curé H., Ferrero J.M., Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(1): 64–71. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
10. Freedman R.A., Gelman R.S., Anders C.K., Melisko M.E., Parsons H.A., Cropp A.M., Silvestri K., Cotter C.M., Comoneschi K.P., Marte J.M., Connolly R.M., Moy B., Van Poznak C.H., Blackwell K.L., Puhalla S.L., Jankowitz R.C., Smith K.L., Ibrahim N., Moynihan T.J., O'Sullivan C.C., Nangia J., Niravath P., Tung N., Pohlmann P.R., Burns R., Rimawi M.F., Krop I.E., Wolff A.C., Winer E.P., Lin N.U.; Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 022: A Phase II Trial of

Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2019; 37(13): 1081–89. doi: 10.1200/JCO.18.01511.

11. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Коневега А.Л., Копалева М.Ю., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Воинов Н.Е., Васильев А.Г. Гематоэнцефалический барьер: особенности изменений структурно-функциональной организации у больных с глиобластомой. *Педиатр*. 2022; 13(5): 99–108. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., Konevega A.L., Kopaeva M.Yu., Cherepov A.B., Tsygan N.V., Safarov B.I., Voinov N.E., Vasiliev A.G. Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma. *Pediatrician*. 2022; 13(5): 99–108. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED13599-108. EDN: OIIFLS.

12. Анохин Ю.Н., Абакушина Е.В. Опухольеспецифический иммунный ответ после фотодинамической терапии. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(5): 405–16. [Anokhin Yu.N., Abakushina E.V. Tumor-specific immune response after photodynamic therapy. *Medical immunology*. 2016; 18(5): 405–16. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-405-416. EDN: WLXDM.

13. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища. *Biomedical Photonics*. 2020; 9(4): 31–39. [Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina. *Biomedical Photonics*. 2020; 9(4): 31–39. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39. EDN: LYSKKC.

14. Ji B., Wei M., Yang B. Recent advances in nanomedicines for photodynamic therapy (PDT)-driven cancer immunotherapy. *Theranostics*. 2022; 12(1): 434–58. doi: 10.7150/thno.67300.

15. Ikeda N., Usuda J., Maehara S. Photodynamic therapy for central-type early-stage lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 68(7): 679–83. doi: 10.1007/s11748-019-01240-1.

16. Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С., Скляр С.С., Вершинин А.Э., Диконенко М.В., Голикова А.С., Мансуров А.С., Сафаров Б.И., Рында А.Ю., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. *Biomedical Photonics*. 2023; 12(3): 25–35. [Olyushin V.E., Kukonov K.K., Nechaeva A.S., Sklyar S.S., Verшинin A.E., Dekonenko M.V., Golikova A.S., Mansurov A.S., Safarov B.I., Rynda A.Yu., Papayan G.V. Photodynamic therapy in neuro-oncology. *Biomedical Photonics*. 2023; 12(3): 25–35. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35. EDN: LENXOF.

17. Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А., Семак И.А., Протопопов Е.Л., Чиж А.Г., Татур А.А., Фоменков И.С., Ступак Д.С. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга. *Biomedical Photonics*. 2018; 7(2): 37–49. [Tserkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., Semak I.A., Protopovich E.L., Chizh A.G., Tatur A.A., Fomenkov I.S., Stupak D.S. The role of photodynamic therapy in the treatment

of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors. *Biomedical Photonics*. 2018; 7(2): 37–49. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49. EDN: YSNNBR.

18. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Улитин А.Ю., Папаян Г.В. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2023; 87(1): 25–34. [Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Ulitin A.Yu., Papayan G.V. Application of intraoperative photodynamic therapy in the structure of complex treatment of malignant gliomas. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2023; 87(1): 25–34. (in Russian)]. doi: 10.17116/neiro20238701125. EDN: ZTSNFF.

19. Schipmann S., Muther M., Stögbauer L., Zimmer S., Brokinkel B., Holling M., Grauer O., Suero Molina E., Warneke N., Stummer W. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J Neurosurg*. 2020; 134(2): 426–36. doi: 10.3171/2019.11.JNS192443.

20. Thong P.S., Ong K.W., Goh N.S., Kho K.W., Manivasager V., Bhuvaneshwari R., Olivo M., Soo K.C. Photodynamic-therapy-activated immune response against distant untreated tumours in recurrent angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2007; 8(10): 950–2. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70318-2.

21. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021; 21(2): 123–36. doi: 10.2174/1871520620666200318101037.

22. Jung A.C., Moinard-Butot F., Thibaudou C., Gasser G., Gaiddon C. Antitumor Immune Response Triggered by Metal-Based Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Where Are We? *Pharmaceutics*. 2021; 13(11): 1788. doi: 10.3390/pharmaceutics13111788.

23. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(5): 380–7. doi: 10.1038/nrc1071.

24. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потанова Е.А., Курсанова О.Н. Лечение метастатического поражения головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(2): 8–14. [Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Potanova E.A., Kirsanova O.N. Treatment of metastatic brain lesion. *Research'n practical medicine journal*. 2015; 2(2): 8–14. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14. EDN: TXKPWF.

25. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Сафаров Б.И., Васильев А.Г. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр*. 2022; 13(2): 49–60. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., Safarov B.I., Vasiliev A.G. Immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician*. 2022; 13(2): 49–60. (in Russian)]. doi: 10.17816/PED13249-60. EDN: EYURM.

26. Wang B., Guo H., Xu H., Yu H., Chen Y., Zhao G. Research Progress and Challenges in the Treatment of Central Nervous System Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells*. 2021; 10(10): 2620. doi: 10.3390/cells10102620.

Поступила/Received 18.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2024

Принята к публикации/Accepted 19.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скляр Софья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, нейрохирург, онколог, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4679-3548. Researcher ID (WOS): AIF-1772-2022. ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Ситовская Дарья Александровна, патологоанатом, научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3090-4740. Researcher ID (WOS): V-7015-2017. ORCID: 0000-0001-9721-3827.

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета здравоохранения СПб, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7709-9500. ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Себелев Константин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1972-3545. ORCID: 0000-0003-0076-7807.

Андреев Евгений Валерьевич, рентгенолог, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; рентгенолог, СПб ГБУЗ

«Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9199-2917. ORCID: 0000-0003-3495-9036.

Нечаева Анастасия Сергеевна, нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2935-0745. ORCID: 0000-0001-9898-5925.

Зорина Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, онколог высшей квалификационной категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3132-7676. Researcher ID (WOS): KRQ-9232-2024. ORCID: 0000-0002-5928-9625.

Конова Александра Михайловна, онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6768-5550. Researcher ID (WOS): KRQ-9240-2024. ORCID: 0009-0004-7104-8447.

Бакнина Алиса Константиновна, ординатор, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0008-4034-4517.

Диконенко Михаил Викторович, младший научный сотрудник группы стереотаксической и функциональной нейрохирургии НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; нейрохирург, аспирант кафедры нейрохирургии, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6920-5656. ORCID: 0000-0002-8701-1292.

Куканов Константин Константинович, кандидат медицинских наук, нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8938-0675. ORCID: 0000-0002-1123-8271.

Вершинин Александр Эдуардович, нейрохирург, аспирант кафедры нейрохирургии, Институт медицинского образования, «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4122-8426.

Олюшин Виктор Емельянович, доктор медицинских наук, профессор, нейрохирург, заслуженный врач России, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9960-081X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скляр Софья Сергеевна: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы.

Ситовская Дарья Александровна: написание черновика статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Улитин Алексей Юрьевич: написание черновика статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Себелев Константин Иванович: утверждение публикуемой версии статьи.

Андреев Евгений Валерьевич: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

Нечаева Анастасия Сергеевна: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы.

Зорина Екатерина Юрьевна: утверждение публикуемой версии статьи.

Конова Александра Михайловна: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

Бакнина Алиса Константиновна: подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала.

Диконенко Михаил Викторович: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы, подготовка статьи в соответствии с требованиями журнала, создание иллюстраций.

Куканов Константин Константинович: существенный вклад в разработку концепции, планирование, получение, анализ, интерпретацию научной работы.

Вершинин Александр Эдуардович: подготовка статьи к требованиям журнала.

Олюшин Виктор Емельянович: утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менигиомами».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 22.03.23).

ABOUT THE AUTHORS

Sofia S. Sklyar, MD, PhD, Senior Researcher, Neurooncology Research Laboratory, Neurosurgeon, Oncologist, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AIF-1772-2022. ORCID: 0000-0002-3284-9688.

Darya A. Sitovskaya, MD, Pathologist, Researcher, Nervous System Pathomorphology Research Laboratory, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): V-7015-2017. ORCID: 0000-0001-9721-3827.

Aleksey Y. Ulitin, MD, DSc, Professor, Chief Neurosurgeon of the Saint Petersburg Health Committee, Head of the Department, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Head of Neurosurgical Department No. 4, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8343-4917.

Konstantin I. Sebelev, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0076-7807.

Evgeny V. Andreev, MD, Radiologist, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Radiologist, City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3495-9036.

Anastasia S. Nechaeva, MD, Neurosurgeon, Junior Researcher, Neurooncology Research Laboratory, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Junior Researcher, Translational Oncology Research Institute, Personalized Oncology Research Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9898-5925.

Ekaterina Y. Zorina, MD, PhD, Oncologist, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KRQ-9232-2024. ORCID: 0000-0002-5928-9625.

Alexandra M. Konova, MD, Oncologist, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KRQ-9240-2024. ORCID: 0009-0004-7104-8447.

Alisa K. Baknina, Resident, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0008-4034-4517.

Mikhail V. Dikonenko, Junior Researcher of the Stereotactic and Functional Neurosurgery Group, Neurooncology Research Laboratory, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; Neurosurgeon, postgraduate student, Neurosurgery Department, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8701-1292.

Konstantin K. Kukanov, MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1123-8271.

Aleksandr E. Vershinin, MD, Neurosurgeon, postgraduate student, Department of Neurosurgery, Institute of Medical Education, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4122-8426.

Viktor E. Olyushin, MD, DSc, Professor, Neurosurgeon, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9960-081X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sofia S. Sklyar: study conception and design, data analysis and interpretation.

Darya A. Sitovskaya: drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Aleksey Y. Ulitin: drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Konstantin I. Sebelev: final approval of the published version of the manuscript.

Evgeny V. Andreev: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Anastasia S. Nechaeva: study conception and design, data analysis and interpretation.

Ekaterina Y. Zorina: final approval of the published version of the manuscript.

Alexandra M. Konova: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Alisa K. Baknina: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Mikhail V. Dikonenko: study conception and design, data analysis and interpretation, preparation of the manuscript for the requirements of the journal, creation of illustrations.

Konstantin K. Kukanov: study conception and design, data analysis and interpretation.

Aleksandr E. Vershinin: preparation of the manuscript for the requirements of the journal.

Viktor E. Olyushin: final approval of the published version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was carried out within the framework of state task No. 123021000128-4 «Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas».

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 22/03/2023).

Для цитирования: Завьялова М.В., Завьялов А.В., Пудова Е.С., Куценко И.Г., Егунова М.А., Кляус К.А., Орёл Д.А., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Генерализованное лимфогенное метастазирование с поражением паренхиматозных органов при раке желудка (случай из практики). Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 189–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-189-198

For citation: Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Pudova E.S., Kutsenko I.G., Egunova M.A., Klyaus K.A., Orel D.A., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Generalized lymphogenous metastasis involving parenchymal organs in gastric cancer (case report). Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 189–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-189-198

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ЛИМФОГЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

М.В. Завьялова^{1,2}, А.В. Завьялов¹, Е.С. Пудова^{1,2}, И.Г. Куценко¹,
М.А. Егунова¹, К.А. Кляус¹, Д.А. Орёл¹, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Генерализованное метастатическое поражение паренхиматозных органов при раке желудка чаще всего объясняют гематогенным распространением опухолевых клеток. Обширное лимфогенное метастазирование поражает отдаленные регионы лимфоузлов и серозные оболочки. Практически отсутствуют сведения о массивном метастатическом поражении паренхиматозных органов в результате опухолевой эмболии их лимфатических сосудов. Данный случай демонстрирует именно такое распространение опухолевого процесса. **Цель исследования** – демонстрация случая летального исхода при раке желудка с генерализованным лимфогенным метастатическим поражением паренхиматозных органов. **Описание случая летального исхода.** Представлен случай летального исхода с обширным лимфогенным метастазированием рака желудка с поражением паренхиматозных органов. Пациентка, 56 лет, получала симптоматическое лечение в течение 11 койко-дней в стационаре общехирургического профиля с диагнозом: Рак желудка, IV стадия. Состоявшееся желудочное кровотечение. Во время патологоанатомического исследования обнаружена обширная лимфоваскулярная инвазия с массивной эмболией лимфатических сосудов брюшины, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки и практически всех органов за исключением головного мозга. Опухолевые эмболы в лимфатических сосудах интенсивно экспрессировали субъединицы интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, а также субъединицу ламинина $\gamma 2$. **Заключение.** Обширное метастатическое поражение паренхиматозных органов может быть результатом опухолевой эмболии лимфатических сосудов. Данный вариант прогрессирования может быть ассоциирован с экспрессией опухолевыми клетками субъединиц интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, а также субъединицы ламинина $\gamma 2$.

Ключевые слова: генерализованное лимфогенное метастазирование, рак желудка, опухолевая эмболия лимфатических сосудов, субъединицы интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, субъединица ламинина $\gamma 2$.

GENERALIZED LYMPHOGENOUS METASTASIS INVOLVING PARENCHYMAL ORGANS IN GASTRIC CANCER (CASE REPORT)

M.V. Zavyalova^{1,2}, A.V. Zavyalov¹, E.S. Pudova^{1,2}, I.G. Kutsenko¹,
M.A. Egunova¹, K.A. Klyaus¹, D.A. Orel¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmuter²

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Generalized metastases to parenchymatous organs in gastric cancer are usually associated with hematogenous spread of cancer cells. Generalized lymphogenous metastasis involves the spread of cancer cells to distant lymph nodes and serous membranes. There is very little information on generalized metastases to parenchymatous organs due to tumor embolism of their lymphatic vessels. **Objective:** to present a fatal case with generalized lymphogenous metastases to parenchymatous organs. **Case presentation.** A 56-year-old female patient with gastric cancer presented to the hospital with generalized lymphogenous metastases to parenchymatous organs. The patient received palliative treatment in the hospital for 11 days. The pathological examination showed extensive lymphovascular invasion with massive embolism of the lymphatic vessels of the peritoneum, pleura, pericardium, retroperitoneal tissue and almost all organs except the brain. Tumor emboli in the lymphatic vessels intensively expressed integrin subunits $\alpha 6$ and $\beta 4$, as well as the laminin subunit $\gamma 2$. **Conclusion.** Widespread metastases to parenchymatous organs may be caused by tumor embolism of the lymphatic vessels. This variant of progression may be associated with the expression of integrin subunits $\alpha 6$ and $\beta 4$, as well as the laminin subunit $\gamma 2$ by tumor cells.

Key words: generalized lymphogenous metastasis, gastric cancer, tumor embolism of lymphatic vessels, integrin subunits $\alpha 6$ and $\beta 4$, laminin subunit $\gamma 2$.

Актуальность

Массивное метастатическое поражение внутренних органов является одной из основных причин наступления летальных исходов при карциномах разной локализации, в том числе при раке желудка [1, 2]. Чаще механизм генерализованного метастазирования связывают с гематогенным распространением злокачественного новообразования. Обширное лимфогенное метастазирование при раке желудка, как правило, сопровождается поражением отдаленных бассейнов лимфооттока и серозных оболочек, а также яичников. Поражение яичников обусловлено коротким расстоянием между желудочными лимфатическими узлами и цистерной грудного протока [3]. Ключевым условием такого варианта прогрессирования является возникновение ретроградного тока лимфы [4–6]. Согласно данным литературы, механизмы ретроградного лимфатического распространения раковых клеток объясняются следующими моментами: повышением внутрилимфатического давления ниже по течению, вызванным лимфатической обструкцией вследствие раковой инвазии или внешним давлением прилегающих тканей; сократительной дисфункцией лимфатической стенки, вызванной опухолевым тромбозом или действием физиологически активных веществ (таких как VEGF-C, который может быть высво-

божден раковыми клетками или лимфатическими эндотелиальными клетками); периодической регургитацией лимфатического клапана, вызванной лимфангиэктазией или адгезией раковых клеток к лимфатическим эндотелиальным клеткам [7–9]. Однако причина изменения маршрута лимфотока остается неизвестной. Некоторые исследователи связывают это с антероградным перемещением через вновь созданный обходной путь и коллатеральные лимфатические сосуды [10]. Прогностическими критериями генерализованного лимфогенного метастазирования при раке желудка являются диффузный или перстневидноклеточный гистотипы, а также лимфоваскулярная инвазия. По данным большинства исследований, паренхиматозные органы при раке желудка вовлекаются в метастатический процесс гематогенным путем [11]. Сведения о лимфогенном генерализованном поражении паренхиматозных органов крайне скудны.

Клиническое наблюдение

Представлены результаты патологоанатомического исследования случая летального исхода с генерализованным лимфогенным метастатическим поражением паренхиматозных органов при раке желудка IV стадии. Пациентка, 56 лет, в течение 11 койко-дней получала симптоматиче-

ское лечение в общирургическом стационаре по поводу прогрессирования опухолевого процесса, осложнившегося желудочным кровотечением.

Анамнез заболевания составил около 2 мес. при обследовании в условиях Томского областного онкологического диспансера установлен диагноз: низкодифференцированная аденокарцинома желудка (субтотальное поражение, метастазы в перигастральные лимфоузлы и в легкие IV стадия (T4N2M1)). С учетом распространенности процесса и низкого соматического статуса решением онкологического консилиума рекомендована симптоматическая терапия по месту жительства.

Согласно данным проведенного патологоанатомического исследования, серозная оболочка желудка была тусклой, с диффузно расположенными рыхлыми светло-серыми нитями и пленками, с многочисленными плотными узелками светло-серого цвета, диаметром от 5 до 7 мм (рис. 1А). Стенка желудка диффузно уплотнена за счет разрастания бугристой плотной светло-серой ткани с участками распада, пропитанными кровью

(рис. 1Б). Опухоль распространялась на всю толщу стенки желудка и врастала в левую долю печени. Париетальный и висцеральный листки брюшины тусклые, с рыхлыми сероватыми пленками и нитями и с диффузно расположенными многочисленными плотными светло-серыми узелками, диаметром от 2 до 10 мм (рис. 2А, Б).

Оба яичника увеличены, замещены плотной светло-серой тканью (рис. 1В). В параметрии и в серозной оболочке маточных труб и матки – множественные нечетко отграниченные узлы светло-серого цвета, плотной консистенции. Один из узлов (диаметром 5 см) врастал в стенку матки более чем на 2/3 толщины миометрия (рис. 1Г).

Многочисленные диффузно расположенные плотные светло-серые узелки, диаметром от 2 до 10 мм, определялись в париетальной и висцеральной плевре (рис. 2 В, Г), легких, перикарде (рис. 2 Д, Е), миокарде, капсуле и поверхности печени, параректальной клетчатке и серозной оболочке прямой кишки. Восьмой сегмент левого легкого и надпочечники диффузно уплотнены, замещены светло-серой

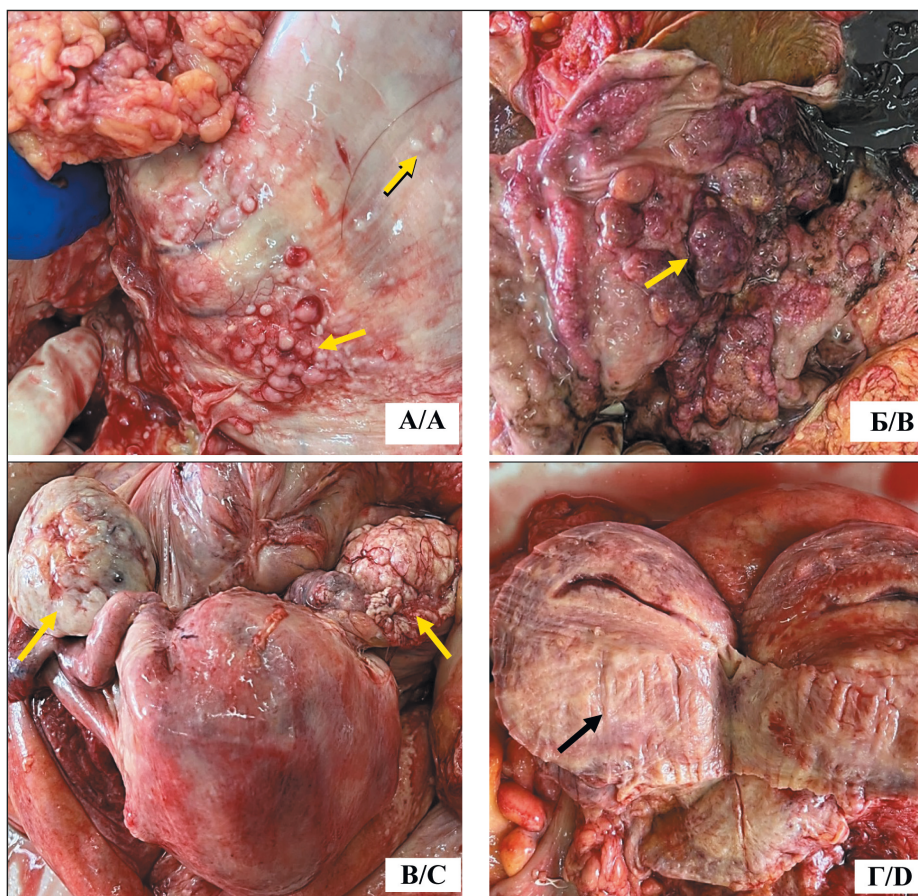


Рис. 1. Макроскопическая картина: А – серозная оболочка желудка с многочисленными светло-серыми плотными очагами (желтые стрелки); Б – в желудке разрастание бугристой ткани с участками распада, имbibированными кровью (желтая стрелка); В – яичники значительно увеличены, замещены плотной светло-серой тканью (желтые стрелки); Г – со стороны серозной оболочки в стенку матки врастает нечетко отграниченный плотный светло-серый узел (черная стрелка).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Macroscopic image: А – serous membrane of the stomach with numerous light gray dense foci (yellow arrows); В – in the stomach there is a proliferation of tuberosus tissue with areas of decay imbibed with blood (yellow arrow); С – ovaries are significantly enlarged, replaced by dense light gray tissue (yellow arrows); D – from the side of the serous membrane, a vaguely demarcated dense light gray node grows into the wall of the uterus (black arrow). Note: created by the authors

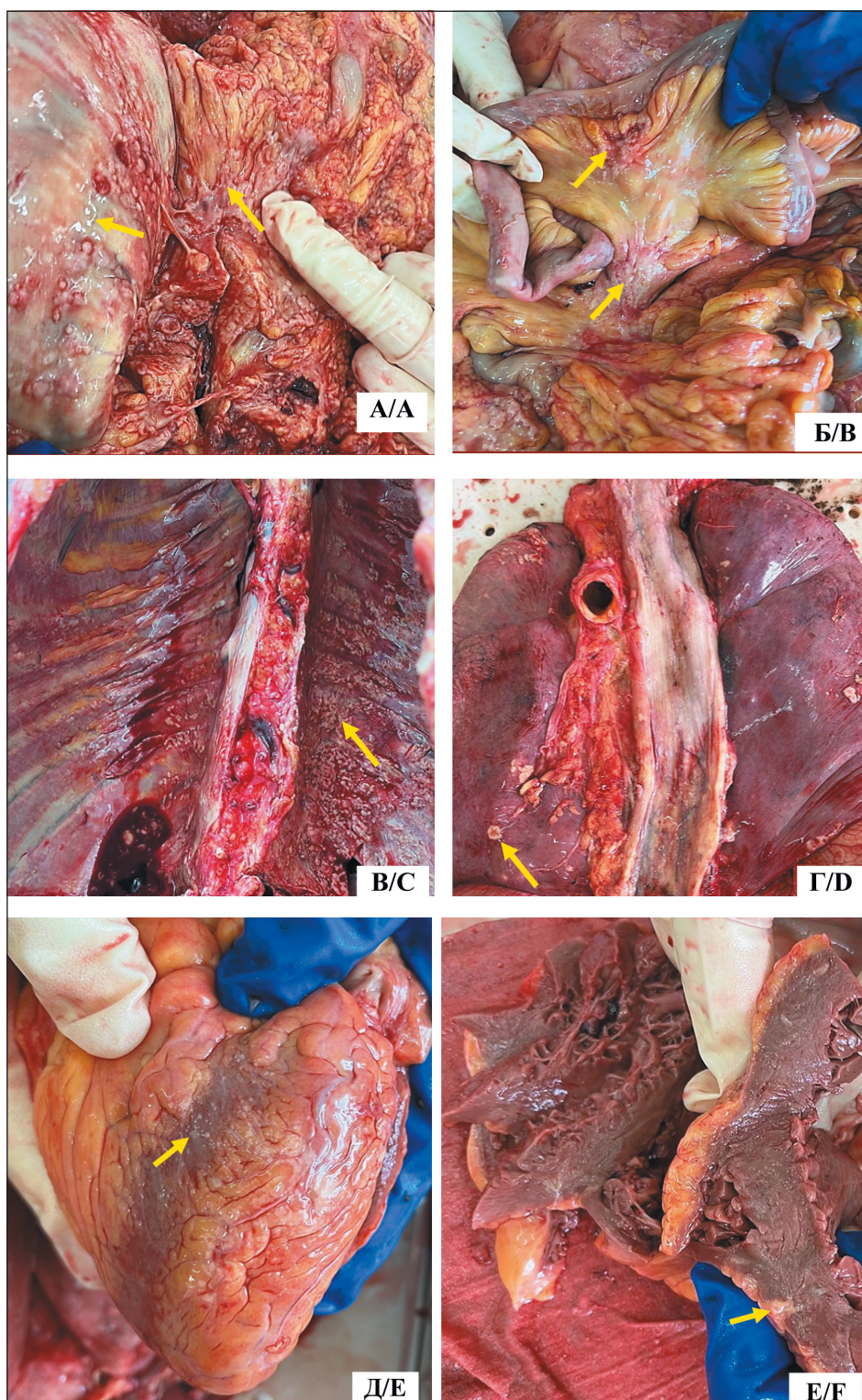


Рис. 2. Макроскопическая картина: А – висцеральная брюшина с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Б – висцеральная брюшина с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); В – париетальная плевра с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Г – висцеральная плевра с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Д – висцеральный перикард с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Е – со стороны висцерального перикарда в миокард врастает плотная светло-серая ткань (желтая стрелка). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Macroscopic image: А – visceral peritoneum with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); В – visceral peritoneum with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); С – parietal pleura with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); D – visceral pleura with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); E – visceral pericardium with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); F – from the side of the visceral pericardium, dense light gray tissue grows into the myocardium (yellow arrow).

Note: created by the authors

тканью. Перибронхиальные, бифуркационные, паратрахеальные, левый надключичный, правые и левые аксиллярные лимфоузлы, пупочное кольцо были увеличенными, плотными, замещенными светло-серой тканью. В области ворот печени, гепатодуоденальной связки – конгломерат увеличенных лимфоузлов, замещенных плотной светло-серой тканью.

По результатам гистологического исследования в желудке определялось разрастание опухолевой ткани с поражением всей толщи стенки органа и с врастанием в жировую клетчатку малой кривизны. Опухолевая ткань представлена полями полиморфных опухолевых клеток с большим числом митозов, с наличием перстневидных

клеточных элементов, что соответствовало такому гистологическому типу, как диффузный рак желудка G3, high grade, что в англоязычной литературе определяется как дискогезивная карцинома (рис. 3 А).

В стенке желудка и в жировой клетчатке малой кривизны обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических сосудах, опухоль обладала выраженным периневральным ростом. Интересной находкой явилось обнаружение лимфогенных метастазов в паренхиматозных органах. В ткани поджелудочной железы, печени, почек, надпочечников обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических

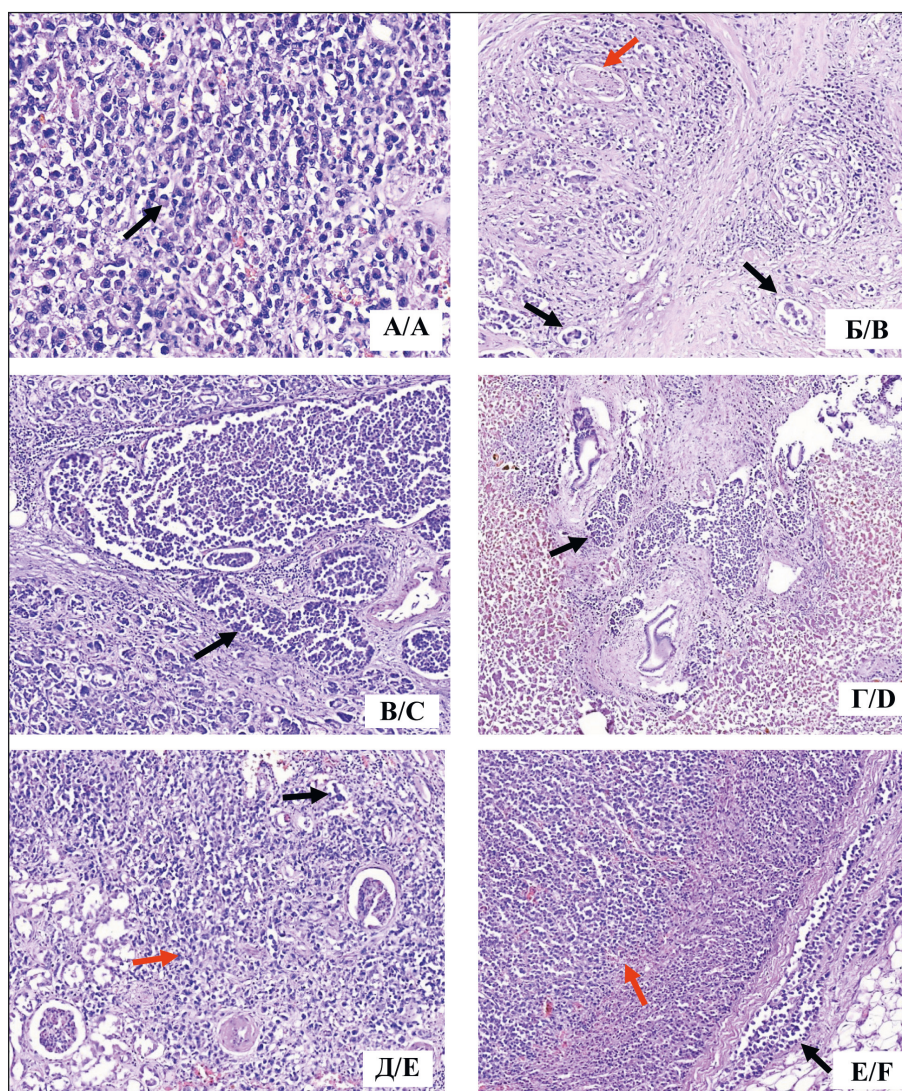


Рис. 3. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином: А – опухолевая ткань в стенке желудка, $\times 400$; Б – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах стенки желудка (черные стрелки), периневральный рост (красная стрелка), $\times 200$; В – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах поджелудочной железы (черная стрелка), $\times 200$; Г – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах печени (черная стрелка), $\times 100$; Д – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах почки (черная стрелка), разрастание опухолевой ткани в почке (красная стрелка), $\times 200$; Е – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах капсулы надпочечника (черная стрелка), разрастание опухолевой ткани в надпочечнике (красная стрелка), $\times 200$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. Hematoxylin and eosin staining: А – tumor tissue in the wall of the stomach, $\times 400$; Б – tumor emboli in the lymphatic vessels of the stomach wall (black arrows), perineural growth (red arrow), $\times 200$; В – tumor emboli in the lymphatic vessels of the pancreas (black arrow), $\times 200$; Г – tumor emboli in the lymphatic vessels of the liver (black arrow), $\times 100$; Д – tumor emboli in the lymphatic vessels of the kidney (black arrow), proliferation of tumor tissue in the kidney (red arrow), $\times 200$; Е – tumor emboli in the lymphatic vessels of the adrenal capsule (black arrow), proliferation of tumor tissue in the adrenal gland (red arrow), $\times 200$. Note: created by the authors

сосудах и многочисленные очаги разрастания опухолевой ткани, замещающие паренхиму перечисленных органов. Опухолевые эмболы обнаруживались и в лимфатических сосудах трабекул селезенки (рис. 3 Б–Е).

В легких определялось разрастание опухолевой ткани в плевре, опухолевые эмболы в лимфатических сосудах плевры, а также опухолевые эмболы в лимфатических сосудах по ходу ветвей легочной артерии, легочных вен с формированием «муфтообразных опухолевых инфильтратов», в стенках бронхов, в межальвеолярных перегородках, а также многочисленные поля разрастания опухолевой ткани с десмопластической реакцией стромы. Перибронхиальные, бифуркационные и паратрахеальные лимфоузлы были тотально замещены опухолевой тканью. Опухолевые эмболы обнаруживались в афферентных и эфферентных лимфатических сосудах.

В перикарде выявлены многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических сосудах и очаги разрастания опухолевой ткани. Опухолевая ткань врастала со стороны эпикарда в миокард, в котором также обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических сосудах.

В лимфатических сосудах широкой связки матки, серозной оболочки маточной трубы, серозной оболочки матки выявлялись многочисленные опухолевые эмболы (рис. 4 А). Опухолевая ткань со стороны серозной оболочки врастала в ткань стенки матки, инвазируя более 2/3 толщины миометрия. В лимфатических сосудах брюшины, покрывающей яичники, а также в ткани яичников обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы и обширные поля разрастания опухолевой ткани, замещающие ткань яичников за исключением структуры белых тел (рис. 4 Б–Г).

Разрастание опухолевой ткани с замещением паренхимы органов и многочисленные опухолевые эмболы определялись во всех макроскопически измененных органах, лимфатических узлах, в афферентных и эфферентных лимфатических сосудах, что является уникальной чертой описанного клинического случая. Кроме того, обнаружилось тотальное метастатическое поражение левого надключичного лимфоузла, правых и левых аксиллярных лимфоузлов, пупочного кольца, параректальной клетчатки.

При уточнении типа сосудов, содержащих опухолевые эмболы, методом иммуногистохими-

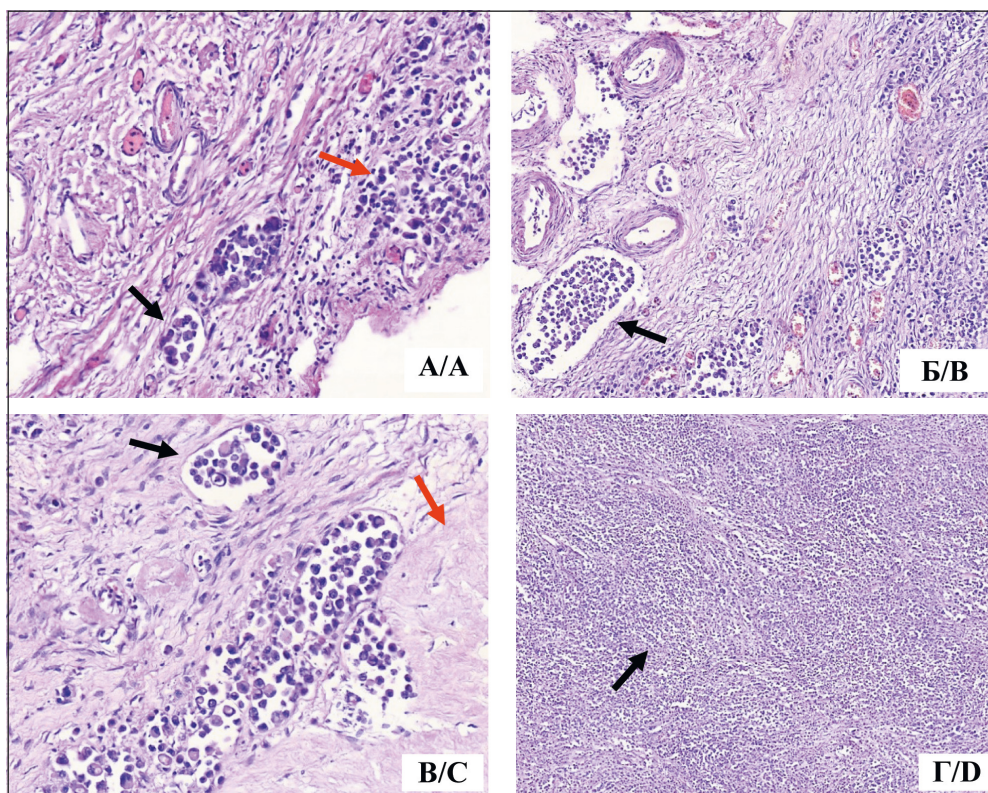


Рис. 4. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином: А – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах серозной оболочки матки (черная стрелка), разрастание опухолевой ткани (красная стрелка), ×400; Б – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах брюшины, покрывающей яичник (черная стрелка), ×200; В – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах яичника (черная стрелка), белое тело (красная стрелка), ×400; Г – разрастание опухолевой ткани в яичнике (черная стрелка), ×100.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Hematoxylin and eosin staining: А – tumor emboli in the lymphatic vessels of the serous membrane of the uterus (black arrow), proliferation of tumor tissue (red arrow), ×400; В – tumor emboli in the lymphatic vessels of the peritoneum covering the ovary (black arrow), ×200; С – tumor emboli in the lymphatic vessels of the ovary (black arrow), white body (red arrow), ×400; D – proliferation of tumor tissue in the ovary (black arrow), ×100. Note: created by the authors

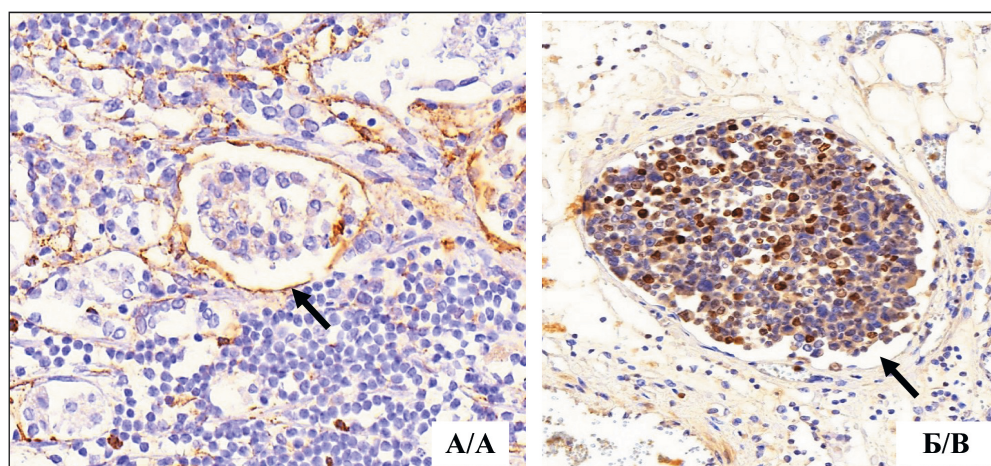


Рис. 5. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – позитивная экспрессия Podoplanin (Clone D2-40) в эндотелии лимфатических сосудов, содержащих опухолевые эмболы (черная стрелка), $\times 400$; Б – позитивная экспрессия Ki67 в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 200$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemical study: A – positive expression of Podoplanin (Clone D2-40) in the endothelium of lymphatic vessels containing tumor emboli (black arrow), $\times 200$; B – positive expression of Ki67 in tumor embolus cells (black arrow), $\times 200$. Note: created by the authors

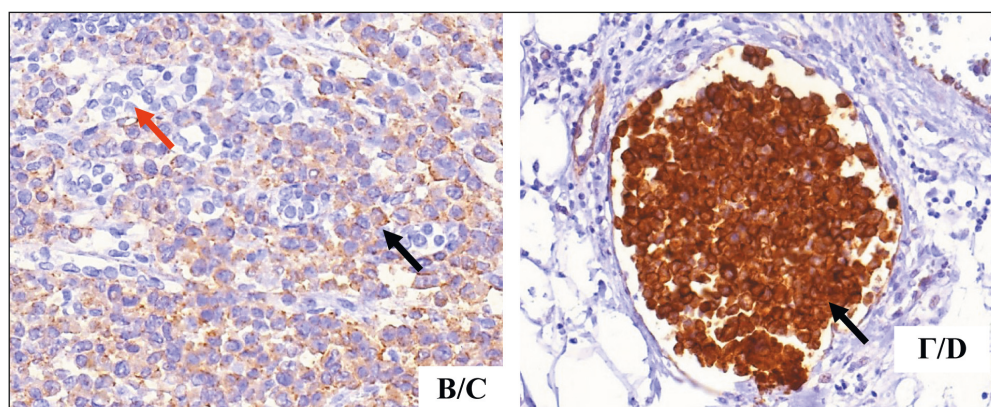


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – гетерогенная экспрессия интегрина $\alpha 6$ в клетках первичной опухоли: позитивная (черная стрелка) и негативная (красная стрелка), $\times 600$; Б – гомогенная позитивная экспрессия интегрина $\alpha 6$ в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 400$; В – гетерогенная экспрессия интегрина $\beta 4$ в клетках первичной опухоли: позитивная (черная стрелка) и негативная (красная стрелка), $\times 600$; Г – гомогенная позитивная экспрессия интегрина $\beta 4$ в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemical study: A – heterogeneous expression of $\alpha 6$ integrin in primary tumor cells: positive (black arrow) and negative (red arrow), $\times 600$; B – homogeneous positive expression of $\alpha 6$ integrin in tumor embolus cells (black arrow), $\times 400$; C – heterogeneous expression of $\beta 4$ integrin in primary tumor cells: positive (black arrow) and negative (red arrow), $\times 600$; D – homogeneous positive expression of $\beta 4$ integrin in tumor embolus cells (black arrow), $\times 400$. Note: created by the authors

ческого исследования с применением Anti-Human Podoplanin (Clone D2-40) оказалось, что эмболизированы были лимфатические сосуды. В опухолевых эмболах определялась высокая пролиферативная активность (рис. 5).

Было выполнено исследование экспрессии субъединиц интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$ в случаях генерализованного канцероматозного лимфангита с массивным метастатическим поражением лимфоузлов разных регионов. Оказалось, что в первичной опухоли действительно наблюдалась гетерогенная экспрессия субъединиц $\alpha 6$ и $\beta 4$, в то время как в опухолевых эмболах в лимфатических сосудах присутствовала гомогенная позитивная экспрессия – все опухолевые клетки экспрессировали

ли этот маркер (рис. 6). Кроме того, как в клетках первичной опухоли, так и в клетках опухолевых эмболов определялась позитивная гетерогенная экспрессия ламинина $\gamma 2$ (рис. 7).

Заключение

Неблагоприятное течение опухолевого процесса в данном клиническом случае было обусловлено биологической природой опухоли – диффузным типом рака желудка. Опухоль обладала высокой пролиферативной активностью, выраженным интра- и экстрамуральным периневральным ростом, массивной интра- и экстрамуральной лимфоваскулярной инвазией. Быстрый темп роста способствовал распаду опухоли, который привел

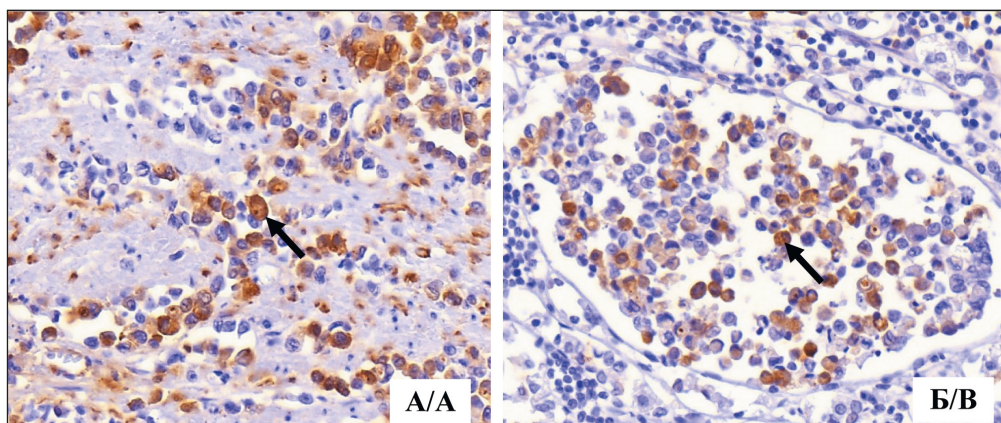


Рис. 7. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – позитивная гетерогенная экспрессия ламинина $\gamma 2$ в клетках первичной опухоли (черная стрелка), $\times 600$; Б – позитивная гетерогенная экспрессия ламинина $\gamma 2$ в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Microphoto. Immunohistochemical study: А – positive heterogeneous expression of laminin $\gamma 2$ in the cells of the primary tumor (black arrow), $\times 600$; B – positive heterogeneous expression of laminin $\gamma 2$ in tumor embolus cells (black arrow), $\times 400$.

Note: created by the authors

к возникновению желудочного кровотечения. Выраженный периневральный рост обуславливал развитие нарастающего болевого синдрома.

Обширная лимфоваскулярная инвазия привела к обширному метастатическому поражению региональных лимфоузлов. Быстрый рост и тотальное замещение лимфоузлов способствовали повышению давления в лимфатической системе желудка, а далее брюшины, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки. Повышение гидростатического давления в лимфатических сосудах способствовало открытию клапанов лимфатических сосудов, что привело к ретроградному току лимфы и массивной эмболии лимфатических сосудов брюшины, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки. За этим последовало обширное метастатическое поражение практически всех органов, за исключением головного мозга.

В нашем исследовании дискогезивные клетки опухолевых эмболов в лимфатических сосудах ин-

тенсивно экспрессировали субъединицы интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, а также ламинин – лиганд гетеродимера $\alpha 6 \beta 4$. Эти факты позволяют нам предположить, что существенным звеном развития канцероматозного лимфангита может быть приобретение опухолевыми клетками способности к «якорь-независимому» существованию и сниженной способности клеток опухоли к адгезии, которые обусловлены экспрессией интегрин $\alpha 6 \beta 4$. Способность интегрин $\alpha 6 \beta 4$ предотвращать развитие апоптоза (аноикиса) опухолевых клеток, открепившихся от базальной мембраны, описана в литературе [12]. С фундаментальной точки зрения этот случай открывает перспективы для изучения механизма, запускающего каскад процессов, реализующихся генерализованным лимфогенным метастазированием. Знание этого механизма поможет контролировать течение опухолевого процесса, оптимизировать терапевтические стратегии у данной категории онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 252 с. [Cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 252 p. (in Russian)].
2. Grigoryeva E.S., Cherdynseva N.V., Karbyshev M.S., Volkomorov V.V., Stepanov I.V., Zavyalova M.V., Perelmutter V.M., Buldakov M.A., Afanasyev S.G., Tuzikov S.A., Bukurova Y.A., Lisitsyn N.A., Beresten S.F. Expression of Cyclophilin A in Gastric Adenocarcinoma Patients and Its Inverse Association with Local Relapses and Distant Metastasis. *Pathol. Oncol. Res.* 2014 Apr; 20(2): 467–73. doi: 10.1007/s12253-013-9718-x.
3. Li W., Wang H., Wang J., Fangfang L.V., Zhu X., Wang Z. Ovarian metastases resection from extragenital primary sites: outcome and prognostic factor analysis of 147 patients. *BMC Cancer.* 2012; 12: 278. doi: 10.1186/1471-2407-12-278.
4. Peng W., Hua R.X., Jiang R., Ren C., Jia Y.N., Li J., Guo W.J. Surgical treatment for patients with Krukenberg tumor of stomach origin: clinical outcome and prognostic factors analysis. *PLoS One.* 2013; 8(7). doi: 10.1371/journal.pone.0068227.
5. Kakushima N., Kamoshida T., Hirai S., Hotta S., Hirayama T., Yamada J., Ueda K., Sato M., Okumura M., Shimokama T., Oka Y. Early gastric cancer with Krukenberg tumor and review of cases of intramucosal gastric cancers with Krukenberg tumor. *J Gastroenterol.* 2003; 38(12): 1176–80. doi: 10.1007/s00535-003-1227-3.

6. Karaman S., Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest.* 2014; 124(3): 922–8. doi: 10.1172/JCI71606.
7. Yamanishi Y., Koshiyama M., Ohnaka M., Ueda M., Ukita S., Hishikawa K., Nagura M., Kim T., Hirose M., Ozasa H., Shirase T. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries. *Obstet Gynecol Int.* 2011. doi: 10.1155/2011/612817.
8. Tanaka T., Ishiguro H., Kuwabara Y., Kimura M., Mitsui A., Katada T., Shiozaki M., Naganawa Y., Fujii Y., Takeyama H. Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in esophageal cancer correlates with lymph node metastasis and poor patient prognosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010; 29(1): 83. doi: 10.1186/1756-9966-29-83.
9. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Давтян А.Г. Сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей метастазирования дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; (4): 20–24. [Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Davtyan A.G. Comparative analysis of clinical manifestations and features of metastasis of differentiated adenocarcinoma and undifferentiated gastric cancer. *Siberian journal of oncology.* 2012; (4): 20–24. (in Russian)]. EDN: PBSDNJ.
10. Degiuli M., Borasi A., Forchino F., Marano A., Vendrame A., Casella D., Ponti A., Mussa B., Sandrucci S. Lymph-nodal ratio in gastric cancer staging system. *Minerva Chirurgica.* 2011; 66(3): 177–82.
11. Неред С.Н., Клименков А.А., Перевоицков А.Г. Клинико-морфологические особенности перстневидноклеточного рака желудка. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2004; 3: 37–42.

[Nered S.N., Klimenkov A.A., Perevostchikov A.G. Clinicomorphological features of signet-ring cell carcinoma of the stomach. Vestn. RNC named after. N. N. Blokhin RAMS. 2004; 3: 37–42. (in Russian)]. EDN: HPMSFH.

12. Zahir N., Lakins J.N., Russell A., Ming W., Chatterjee C., Rozenberg G.I., Marinkovich M.P., Weaver V.M. Autocrine laminin-5 ligates

alpha6beta4 integrin and activates RAC and NFkappaB to mediate anchorage-independent survival of mammary tumors. J Cell Biol. 2003; 163(6): 1397–407. doi: 10.1083/jcb.200302023.

Поступила/Received 04.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 14.10.2024

Принята к публикации/Accepted 13.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Завьялов Александр Васильевич, студент 3-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156.

Пудова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Куценко Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-8495-8210.

Егунова Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3479-4308. ORCID: 0009-0002-8237-2109.

Кляус Кристина Андреевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Орёл Дмитрий Александрович, хирург госпитальных клиник им. А.Г. Савиных, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Завьялов Александр Васильевич: подбор и анализ литературы, оформление текста статьи.

Пудова Елена Сергеевна: редактирование и оформление текста статьи.

Куценко Ирина Георгиевна: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Егунова Мария Алексеевна: редактирование и оформление текста статьи.

Кляус Кристина Андреевна: подбор и анализ литературы.

Орёл Дмитрий Александрович: сбор материала исследования, написание черновика статьи.

Вторушин Сергей Владимирович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.01.22).

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Aleksandr V. Zavyalov, 3th year student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Elena S. Pudova, MD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Irina G. Kutsenko, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8495-8210.

Maria A. Egunova, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0002-8237-2109.

Kristina A. Klyaus, 4th year student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Dmitry A. Orel, MD, Surgeon, Hospital clinics named after A.G. Savinykh, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Aleksandr V. Zavyalov: data collection and analysis, design of the manuscript.

Elena S. Pudova: editing and design of the manuscript.

Irina G. Kutsenko: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Maria A. Egunova: editing and design of the manuscript.

Kristina A. Klyaus: data collection and analysis.

Dmitry A. Orel: data collection, drafting of the manuscript.

Sergey V. Vtorushin: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Vladimir M. Perelmuter: study conception, final editing and approval of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. V.M. Perelmuter is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 04/01/2022).

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Н.В. Васильев. Наука и общество в XXI веке. Четверть века спустя. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 199–203. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-199-203
For citation: Choinzonov E.L., Cherdyntseva N.V. Science and society in the 21st century. A quarter of a century later. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 199–203. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-199-203

Н.В. ВАСИЛЬЕВ. НАУКА И ОБЩЕСТВО В XXI ВЕКЕ. ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА СПУСТЯ

Е.Л. Чойнзонов, Н.В. Чердынцева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Статья посвящена 95-летию со дня рождения известного российского ученого, философа и мыслителя Николая Владимировича Васильева (1930–2001). Уже 25 лет нашего учителя нет с нами, но точность и прозорливость его предвидений продолжают удивлять и поражать. Эта статья посвящена краткому анализу состояния, в котором оказалось человечество на рубеже веков, и возможных перемен, определяющих развитие цивилизации. Николай Владимирович Васильев считал, что «одним из признаков незрелости земной цивилизации является не только дисгармония техногенного и нравственного процессов, но и уровень развития гуманитарных, биологических и технических наук в современном обществе». В статье обсуждаются параллели событий, предсказанных Н.В. Васильевым и наблюдающихся в настоящее время. Биомедицина рассматривается как «спасительный вектор дальнейших достижений развивающегося человечества в XXI веке для совершенствования технологий профилактики и восстановления здоровья, поддержания здорового долголетия» (Васильев Н.В., 2001). Как это ни удивительно, налицо все предсказанные Н.В. Васильевым направления развития мировых процессов, взаимоотношений различных популяций, а также тенденции развития человечества. В настоящей статье основное внимание уделено проблеме гетерогенности человечества, неоднозначности перспектив развития человечества, биологическим и биомедицинским аспектам развития науки.

Ключевые слова: Николай Владимирович Васильев, история биомедицины.

SCIENCE AND SOCIETY IN THE 21ST CENTURY. A QUARTER OF A CENTURY LATER

E.L. Choinzonov, N.V. Cherdyntseva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Twenty-five years have passed since the death of Nikolai Vladimirovich Vasiliev (1930–2001), the famous Russian scientist, philosopher and thinker, but the fruits of his foresight continue to surprise and amaze with their accuracy and insight. This article is devoted to a brief analysis of the situation in which humanity found itself at the turn of the century and changes that contributed to the development of civilization. Nikolai Vladimirovich Vasiliev believed that “one of the signs of the immaturity of earthly civilization is not only the disharmony of the technogenic and moral process, but also the level of development of the humanities, biological and technical sciences in modern society.” The article analyzes the parallels of events predicted by N.V. Vasiliev and taking place at present. Biomedicine is considered as a “saving vector of further achievements of developing humanity in the 21st century for improving technologies of disease prevention and health restoration, and maintaining healthy longevity” (Vasiliev N.V., 2001). Surprisingly, the concepts of the development of world processes, relationships of different populations, as well as the tendencies of

the development of humanity predicted by N.V. Vasiliev, find their place. In this article, the main attention will be paid to the problem of heterogeneity of humanity, ambiguity of humanity development prospects, and biological and biomedical aspects of science development.

Key words: Nikolai Vladimirovich Vasiliev, history of biomedicine.

16 января 2025 г. состоялось торжественное заседание Ученого совета НИИ онкологии Томского НИМЦ, посвященное 95-летию со дня рождения известного российского ученого, философа и мыслителя Николая Владимировича Васильева (1930–2001). Удивительно яркой, творчески богатой, духовно содержательной и разносторонней и в то же время необычайно скромной была жизнь Н.В. Васильева. Его нет с нами без малого четверть века, однако богатое наследие, сохранившееся в его монографиях и статьях по вопросам иммунологии, патофизиологии, онкологии, микробиологии, обществоведения, истории и т.п., помогает нам узнавать те новые реалии жизни, наступившие спустя более четверти века, которые в свое время предвидел академик Н.В. Васильев.

Чрезвычайная разносторонность научных интересов Н.В. Васильева, его эрудиция, многосторонний, подкрепленный историческими фактами анализ, позиция активного гуманиста и защитника справедливости – все это концентрированно представлено в его статье «Наука и общество в XXI веке» [1]. Анализ направления развития цивилизации в целом, прежде всего, в технологическом, а также в гуманитарном и биомедицинском аспектах проблемы сохранения человечества – абсолютно современен и актуален. Статья написана им незадолго до ухода и содержит много материала, ко-

торый органично вписывается в наши реалии, как научные, так и общечеловеческие. В нашей статье основное внимание уделено проблемам гетерогенности человечества, неоднозначности перспектив его эволюции, биологическим и биомедицинским аспектам развития науки, соотнося их со взглядами Николая Владимировича Васильева.

Н.В. Васильев говорил в конце XX века: «Стратегической целью внедрения достижений науки в общественную практику является продление продолжительности жизни человека до 90–95 лет, что представляется вполне реальным» [1]. Сегодня в рамках научно-технологического развития Российской Федерации выполняются национальные проекты «Продолжительная и активная жизнь», «Регенеративная медицина, технологии превентивной медицины, обеспечение активного и здорового долголетия» и ряд федеральных программ, направленных на обеспечение здорового долголетия населения Российской Федерации, в которой живет более 100 этнических групп.

Н.В. Васильев разъясняет ситуацию: «Следует, однако, иметь в виду, что, по оценке специалистов, лишь 20 % патогенных факторов, воздействующих на человека, могут быть устранены средствами и силами здравоохранения, а 80 % зависят от социальных факторов и в компетенцию медиков, строго говоря, не входят» [1]. С присущей ему иронией он пишет о мере нашего познания мира: «Во-первых, исходить из того, что мы уже сегодня все или почти все обо всем знаем, нелепо. <...> Не навязывая никому свою личную точку зрения и свое сугубо личное ощущение, скажу, что познанная нами доля Мира составляет, вероятно, даже не проценты, а их тысячные от непознанной его части, и представляем мы себе его истинную природу и сложность не лучше, чем муха устройство компьютера, на чехле которого она потирает лапки» [1]. Н.В. Васильев считал, что «одним из признаков незрелости земной цивилизации является не только дисгармония технологического и нравственного процессов, но и уровень развития гуманитарных, биологических и технических наук в современном обществе» [1].

Сравнительное отставание развития биологических наук частично было преодолено благодаря открытию структуры ДНК (Ф. Крик и Дж. Уотсон, 1953) и синтеза белка (Дж. Кендрю и М. Перуц, 1959). Это стало показателем усиления роли биологических дисциплин в научном познании. Судьбоносные события в молекулярной онкологии, а именно возможность изучения молекулярного патогенеза заболевания как основы для лечения пациентов, существенно повысили эффективность



Николай Владимирович Васильев
(1930–2001)

противоопухолевой терапии злокачественных новообразований.

Однако речь не идет о «теории эволюции и, тем более, о биологии человека, все еще находящейся по существу в зачаточном состоянии. Между тем именно это направление развития науки должно стать ныне ключевым, ибо гарантированное будущее человечеству может быть обеспечено только на путях нравственного прогресса, последний же невозможен без изучения основ мотивации поведения человека как на индивидуальном, так и на популяционном уровне» [1]. Согласно Н.В. Васильеву, «... в популяционном аспекте предметом человековедения является этнос, который определялся Л.Н. Гумилевым как природное, объективно существующее явление, как совершенно особый, формирующийся столетиями и тысячелетиями механизм отбора и поддержания генофонда человеческих популяций. С возникновением этносов формируются одновременно и нравственные нормы поведения людей, и моральный кодекс отношения к природе» [2].

Сегодня мир стоит на пороге создания отношений нового типа между странами и нациями, где основополагающими принципами являются равноправие и взаимоуважение. В этих условиях важность развития биомедицины трудно переоценить, поскольку именно ее задачей является восстановление здоровья и поддержания здорового долголетия человечества. Что касается биомедицинских аспектов мировой науки, особое внимание акцентируется на онкологических заболеваниях, при которых возможность регуляции взаимоотношений организма и опухоли открывает перспективы успешной борьбы в интересах организма-хозяина. Экспозиция к повреждающим факторам, конститутивные генетические особенности хозяина, системная регуляция, локальная регуляция (микроокружение), тканевая архитектура определяют эволюцию соматической клетки и, в конечном счете, исход злокачественного процесса. Каждый человек – уникальная экосистема.

Современная биомедицина фактически признала, что различия в заболеваемости и клиническом течении рака зависят от расы/этнической принадлежности. Результат взаимодействия наследственных факторов с социально-экономическими, социально-экологическими, поведенческими и биологическими процессами приводит к формированию индивидуального бэкграунда (генетической основы) человека с разным риском формирования патологических процессов. Наследование генов с высокочастотными мутациями является причиной развития наследственных онкологических синдромов и, соответственно, повышенного риска злокачественных новообразований.

Совершенствование биомедицины в современном обществе ориентировано на развитые страны. Крупные проекты по исследованию факторов,

способствующих возникновению и прогрессированию рака, в основном сосредоточены на популяциях европейского происхождения. Нехватка клинико-патологических и генетических данных, а также ограниченная доступность биообразцов из различных популяций способствуют увеличению пробелов в знаниях и вызывают неравенство в отношении сохранения здоровья, связанного с развитием рака для разных популяций.

Актуально тестирование мишеней для таргетной терапии – мутаций генов высокой пенетрантности, таких как *BRCA1* и *BRCA2* подтипов опухоли молочной железы среди расовых и этнических популяций. Например, у темнокожих женщин (африканок) частота мутаций *PIK3A* ниже, чем у белых женщин, и поэтому они с меньшей вероятностью получают пользу от таргетной терапии ингибиторами *PI3K*.

Расовые/этнические меньшинства, связанные с социально-экономическим неравенством, наиболее ярко представлены на примере США: афроамериканцы/темнокожие, азиаты, коренные гавайцы/жители других островов Тихого океана и латиноамериканцы [3]. Мировая онкологическая общественность (в лице Всемирной организации здравоохранения) констатирует, что необходимы дополнительные усилия для включения участников из разных групп населения в исследования этиологии рака, биологии его лечения. Кроме того, чтобы устранить неравенство в отношении здоровья больных раком, необходимо облегчить доступ и использование медицинских услуг всеми лицами [4].

Открытие в Томске в 1979 г. Сибирского филиала Всесоюзного онкологического центра поставило новые задачи по исследованию заболеваемости и смертности от рака на территории огромного региона России – Сибири и Дальнего Востока. Академик Н.В. Васильев стал идейным организатором и руководителем исследований по эпидемиологии злокачественных опухолей на этих территориях для выработки стратегии профилактики заболевания с учетом генетических, демографических, социально-экономических и культурных особенностей населения.

В 80-е гг. прошлого столетия академик Н.В. Васильев ставил задачи учета генетических различий и этнического разнообразия населения при изучении эпидемиологии рака. Под его научным руководством проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования распространения злокачественных новообразований на территории региона в популяциях, неоднородных по своему этническому составу. Проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости среди коренного и пришлого населения, проживающего на одной и той же территории, на примере населения республик Тыва, Алтай, Саха (Якутия). Результаты эпидемиологических исследований показали более

низкую заболеваемость раком молочной железы среди женщин коренных этносов, монголоидного происхождения, проживающих в Сибири, чем у пришлых славянок.

В начале XXI века мы провели исследования по оценке наследственных раковых синдромов, ассоциированных с мутациями в генах репарации *BRCA1/2*, на территории Сибири и Дальнего Востока. Именно в это время было установлено, что мутаций указанных генов, идентифицированных у лиц славянской популяции, нет у представителей коренных этнических групп Сибири. Это было подтверждением этноспецифичности герминальных мутаций, ответственных за наследственные синдромы. К настоящему времени в мировом масштабе накоплено много информации о молекулярных механизмах наследственных раков. По следам эпидемиологических находок Н.В. Васильева и его помощницы, профессора Л.Ф. Писаревой, сотрудниками лаборатории, которой ранее заведовал Н.В. Васильев, а с 1991 г. – профессор Н.В. Чердынцева, выявлены специфические мутации, ассоциированные с раковыми синдромами. Исследования проведены в нескольких этнических группах коренного населения (республики Бурятия, Тыва, Хакасия, Горный Алтай, Саха(Якутия)). На повестке дня актуально внедрение полученных результатов в практику органов здравоохранения для учета этнических особенностей злокачественного процесса при назначении эффективной терапии, проведении ранней диагностики и мероприятий по профилактике. Разработка различных стратегий ведения онкологических пациентов разной расовой и этнической принадлежности приведет к улучшению результатов лечения, повышению выживаемости, снижению смертности.

В последних работах гуманитарного характера академик Васильев много внимания уделял вопросам гармоничного развития человечества. В статье «Наука и общество в XXI веке» Н.В. Васильев фактически обозначил основные направления развития науки: «Говоря специально о перспективах развития медицины в XXI столетии, необходимо четко разграничить как минимум три аспекта проблемы:

а) развитие фундаментальной медицинской науки;

б) возможность внедрения достижений медицинской науки в общественную практику, в том числе в практику здравоохранения;

с) ближайшие и отдаленные биосоциальные последствия успехов медицины.

Прогноз по первому направлению, при всей его условности, может быть сформулирован следующим образом. Стратегическая цель – раскрытие механизмов регуляции гомеостаза биологических систем различных иерархических уровней, от клеточного до популяционного. <...> Стратегической целью внедрения достижений науки в общественную практику является продление продолжительности жизни человека до 90–95 лет, что представляется вполне реальным. <...> Перспективы внедрения достижений медицинской науки в практику здравоохранения зависят от того, по какому пути пойдет социальное развитие человечества (и стран СНГ в том числе) в XXI столетии. Если сохранится отмечавшееся нами с глубокой тревогой разделение мира на «просвещенную аристократию» и на «быдло», на «брахманов» и «шудру», на «золотой миллиард» и многомиллиардный нищий «третий мир», то в лучшем случае можно ожидать использование плодов медицинской науки «чистыми» при отсутствии гармонического развития человечества в целом. Если это действительно будет так, XXII столетие человечество встретит в более плачевном состоянии своего общественного здоровья, чем XXI [1]». Однако нота может быть менее грустной, на что и может надеяться человечество.

«Наука все больше становится общественной силой. Открытие феномена клонирования означает, что в ближайшем будущем будут предприняты попытки вмешательства в святая святых природы – в процессы воспроизводства популяций, в том числе популяций человека. Следует подчеркнуть, что этот раздел биологии вообще и антропобиологии в особенности изучен очень слабо. Поэтому любые практические шаги в данной области должны делаться с чрезвычайной осторожностью и под эффективным контролем общества. Как и в случае практического использования ядерной энергии, человечество должно написать на фронте науки 3-го тысячелетия крупными буквами слово «ответственность», которое должно сопровождать и теоретическую, и практическую деятельность ученых в будущем [1]».

И все эти годы мы убеждались в правильности его предвидений и тех оригинальных точек зрения, которые не всегда сливались с общим хором суждений по тому или иному вопросу.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильев Н.В. Наука и общество в XXI веке. Сибирский медицинский журнал. 2008; 23(3-1): 5–12. EDN: KZLEDL.
2. Коляда Т.И., Коляда О.Н. С точки зрения вечности. Сибирский медицинский журнал. 2008; 23(3-1): 68–71. EDN: KZLEIL.
3. Zhang C., Zhang C., Wang Q., Li Z., Lin J., Wang H. Differences in Stage of Cancer at Diagnosis, Treatment, and Survival by Race and Ethnicity Among Leading Cancer Types. JAMA Netw Open. 2020; 3(4). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2950.

4. Zavala V.A., Bracci P.M., Carethers J.M., Carvajal-Carmona L., Coggins N.B., Cruz-Correa M.R., Davis M., de Smith A.J., Dutil J., Figueiredo J.C., Fox R., Graves K.D., Gomez S.L., Llera A., Neuhausen S.L., Newman L., Nguyen T., Palmer J.R., Palmer N.R., Pérez-Stable E.J., Piawah S., Rodriguez E.J., Sanabria-Salas M.C., Schmit S.L., Serrano-Gomez S.J., Stern M.C., Weitzel J., Yang J.J., Zabaleta J., Ziv E., Fejerman L. Cancer health disparities in racial/ethnic minorities in the United States. Br J Cancer. 2021; 124(2): 315–32. doi: 10.1038/s41416-020-01038-6.

Поступила/Received 20.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 17.02.2025

Принята к публикации/Accepted 24.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзонов Евгений Лхамациренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, заместитель директора, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чойнзонов Евгений Лхамациренович: разработка концепции статьи, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чердынцева Надежда Викторовна: разработка концепции статьи, написание статьи, редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny L. Choinzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Nadezda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Deputy Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeny L. Choinzonov: study conception, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Nadezda V. Cherdyntseva: study conception, написание статьи, editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. E.L. Choinzonov is the Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. Prof. N.V. Cherdyntseva is the Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА М.И. ДАВЫДОВА



8 февраля 2025 г., на 78-м году ушел из жизни Михаил Иванович Давыдов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, выдающийся хирург, ученый с мировым именем, долгое время руководивший Национальным медицинским исследовательским центром онкологии им. Н.Н. Блохина.

М.И. Давыдов родился 11 октября 1947 г. в г. Котопте Сумской области, в семье служащего. В 1966 г. закончил Киевское суворовское военное училище, отслужил 3 года в воздушно-десантных войсках Вооруженных сил СССР. С 1970 по 1975 г. М.И. Давыдов учился в 1-м Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова, по окончании которого в 1975–77 гг. он обучался в ординатуре, затем в 1977–80 гг. – в аспирантуре Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. В 1980 г. М.И. Давыдов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Комбинированные резекции и гастрэктомии при раке проксимального отдела желудка». В 1986 г. он стал ведущим научным сотрудником торакального отделения этого же центра. В 1988 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Одномоментные операции в комбинированном и хирургическом лечении рака пищевода». С 1988 г. М.И. Давыдов руководил хирургическим отделением торако-абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии ВОНЦ АМН СССР. В 1992 г. ему было присвоено учёное звание профессора по специальности «онкология».

В 1993–2001 гг. М.И. Давыдов был директором НИИ клинической онкологии ОНЦ РАМН. Кроме того, он руководил отделением торакальной онкологии (1993–2003 гг.), отделением хирургическим торакальным и торако-абдоминальным отделом (2003–16 гг.), торако-абдоминальным отделом (2016–17 гг.) этого института. Одновременно с 1993 по 2001 г. занимал должность заместителя директора по научной работе ОНЦ РАМН. В 2001 г., после смерти академика Н.Н. Трапезникова, Михаил Иванович Давыдов возглавил Российский

онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, который в июле 2017 г. был преобразован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Руководил онкологическим центром до ноября 2017 г. Одновременно с 2002 по 2017 г. академик М.И. Давыдов заведовал кафедрой онкологии в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 1999 г. М.И. Давыдов был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2003 г. он стал академиком Российской академии наук, в 2004 г. – действительным членом Российской академии медицинских наук. С марта 2006 г. по февраль 2011 г. академик М.И. Давыдов являлся президентом Российской академии медицинских наук. В 2013–17 гг. М.И. Давыдов был главным внештатным онкологом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная и практическая деятельность академика М.И. Давыдова посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов оперативного лечения злокачественных новообразований легких, трахеи, бронхов, средостения, пищевода, желудка, поджелудочной железы, почек. Им разработаны принципиально новые методики, отличающиеся оригинальной техникой выполнения, улучшающие непосредственные и отдаленные результаты лечения.

М.И. Давыдов первым в онкохирургии стал проводить операции с пластикой поллой вены, легочной артерии, аорты. Он внес значительный личный вклад в разработку новых хирургических подходов для проведения бронхо- и трахеопластических операций. Им внедрена технология, связанная с удалением массивных опухолевых тромбов из нижней поллой вены и правого предсердия, разработана методика магистральной сосудистой пластики, в том числе после экстирпации облитерированной опухолевым тромбом нижней поллой вены. Им разработан метод комбинированной резекции пищевода

с циркулярной резекцией и пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном пищеводно-трахеальным свищом. Академик М.И. Давыдов является одним из первых авторов методики хирургического лечения опухолей верхней апертуры гемиторакса и больных с выраженной коморбидной патологией.

М.И. Давыдовым разработана принципиально новая методика внутривисцеральных желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, которая отличается оригинальностью технического выполнения и высокой физиологичностью. Им обогащен арсенал бронхо- и ангиобронхопластической хирургии.

М.И. Давыдовым разработаны 3-зональные операции с выполнением абдоминодиафрагмальной и шейно-надключичной лимфодиссекции, что позволило повысить радикальность лечения злокачественных опухолей пищевода. Под непосредственным руководством М.И. Давыдова были внедрены расширенные операции при раке желудка и эффективно решались вопросы хирургического лечения при осложненном течении этого заболевания. Академик М.И. Давыдов усовершенствовал метод хирургии неорганных забрюшинных опухолей и опухолей надпочечника, которые успешно применяются в клинической практике.

Особое место в профессиональной деятельности М.И. Давыдова занимала реконструктивно-пластическая хирургия в онкологии. Под его руководством были разработаны и усовершенствованы методы предоперационной подготовки и послеоперационного интенсивного ведения онкологических больных торако-абдоминального профиля. Им внедрены в клиническую практику методики предоперационной системной и внутриартериальной регионарной хирургии.

Широко известны принципиально новые научные исследования М.И. Давыдова по изучению закономерностей развития и метастазирования рака пищевода, желудка и легкого, прогностического значения биомолекулярных маркеров, характеризующих апоптоз, пролиферацию, а также цикл клинко-экспериментальных работ в области иммунотерапии рака.

Новые хирургические технологии М.И. Давыдова, основанные на изучении закономерностей физиологии и патологии у онкологических больных, позволили значительно улучшить результаты лечения и повысить качество жизни радикально пролеченных пациентов.

За годы врачебной практики Михаил Иванович Давыдов провел свыше 20 тыс. операций. Он внес огромный вклад в формирование Российской школы онкохирургии, продолжая направление, которые активно развивали академики Николай Николаевич Блохин и Николай Николаевич Трапезников.

Академик М.И. Давыдов являлся автором более 900 научных публикаций, около 20 изобретений и рационализаторских предложений, подтвержденных патентами РФ, 9 научно-методических фильмов. Под его руководством было защищено более 70 докторских и 100 кандидатских диссертаций.

М.И. Давыдов был членом редколлегий, редакционных советов ряда научно-практических журналов, таких как «Вопросы онкологии», «Детская онкология», «Клиническая онкогематология», «Креативная хирургия и онкология», «Радиационная онкология и ядерная медицина», «Российский биотерапевтический журнал», «Сибирский онкологический журнал», «Трансплантология», «Успехи молекулярной онкологии», «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова», «Journal of Clinical oncology» и др.

Академик М.И. Давыдов был членом Президиума РАН (2013–17 гг.), президентом Ассоциации директоров онкологических и радиологических центров стран СНГ, председателем правления Ассоциации онкологов России, членом президиума Московского онкологического общества, почетным доктором Института экспериментальной медицины. Его вклад в медицину и науку был признан не только в России, но и за ее пределами. М.И. Давыдов был членом Международной коллегии хирургов, Американского и Европейского онкологического и хирургического обществ, членом Нью-Йоркской академии наук, членом Международного консорциума по изучению рака легкого и почки, опухолей верхних дыхательных и пищеварительных органов, а также Международного консорциума по изучению генома злокачественных опухолей.

За огромный вклад в развитие онкологии академик М.И. Давыдов был награжден Почётной грамотой Правительства Российской Федерации (1997 г.), Государственной премией Российской Федерации в области науки и техники (2001 г.); орденом Почёта (2002 г.), Почётной грамотой Правительства Москвы (2007 г.), орденом «За заслуги» III степени (Украина, 2009 г.), премией им. А.Н. Бакулева (2011 г.), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2016 г.). Академик М.И. Давыдов был удостоен золотой медали им. А.Н. Бакулева, премии им. Т.И. Ерошевского, Золотой медали академика Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира» за большой вклад в развитие онкологии, премии «Триумф науки», премии Людвиг Нобеля. Отмечен орденом «За честь, доблесть, созидание, милосердие» и дипломом международной Премии «Профессия-жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в развитие клинической медицины в области онкологии».

В памяти друзей, коллег, учеников Михаил Иванович Давыдов навсегда останется выдающейся личностью, талантливым организатором, блестящим хирургом.



NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru