

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 24, № 2' 2025

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 24, № 2' 2025

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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 ВИНИТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Digestory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Digestory 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 16.05.2025 г.

Формат 60x84¹/₈.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 22,5; усл. печ. л. 20,9; уч.-изд. л. 21,4.

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, № 2 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. Чернышева, 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. Апрафян, 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. Иванитов, 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. Капошниц, 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. Тюляндина, 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 (Швейцария)

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. ФC77-85416.

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: 16.05.2025
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, № 2 2025

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdynseva, 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. Zhukova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.N. Inyanitov, 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. Perehnut, 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. Udat, 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. Dzhusgashvili, 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

- Жуйкова Л.Д., Чойнзоев Е.Л., Каприн А.Д., Шахзадова А.О., Ананина О.А., Кононова Г.А., Пикалова Л.В., Грищенко М.Ю., Денисов Е.В.* Заболеваемость раком различных локализаций у молодых мужчин и женщин (20–44 года) в Сибирском федеральном округе 5
- Самсонов Ю.В., Коотин А.А.* Онкологическая помощь и смертность от рака: региональный анализ в контексте России 16

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Ахметзянов Ф.Ш., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Подлужный Д.В.* Непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций в составе мультивисцеральных операций с сосудистыми вмешательствами 26
- Левецкий А.В., Чемулова В.Ю., Чичеватов Д.А., Тер-Овanesов М.Д., Ефодимов В.И.* Результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого с неoadьювантной системной терапией. Пилотное одноцентровое ретроспективное исследование 34

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Вторушин С.В., Тараканова В.О., Бабышкина Н.Н., Герасов П.А., Крахмаль Н.В.* Влияние экспрессии белков ROR1, BMI-1 и мутации PIK3CA на прогноз люминального рака молочной железы 46
- Стаховая М.Н., Ермак Н.А., Мальцева А.А., Ливанов Е.И., Коломиец Л.А., Чердынцова Н.В.* Влияние иммунотаргетной терапии на показатели иммунной системы у больных раком эндометрия (на англ.) 56
- Su'aida N., Pratama R.R., Fadillah A., Fauzi M.* Прогнозирование фармакокинетических свойств химических соединений из плодов хлебного дерева (*Artocarpus altilis*) в качестве агонистов альфа-эстрогеновых рецепторов для терапии рака молочной железы: in silico (на англ.) 68

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

- Иноземцев Р.О., Коотин А.А., Каприн А.Д., Воробьев Н.В., Крашенников А.А., Рябов А.Б., Чалышева В.А., Иванова Е.С., Роотханова З.А., Лысенкова А.Р., Абрамочкина П.А.* Лапароскопическая резекция почки с внутриартериальной холодной перфузией. Что может пойти не так? (на англ.) 79
- Рябцева В.И., Пирогов С.С., Перфильев И.Б., Сухин Д.Г., Паронян М.А., Минибаева Г.Ф., Гоева Н.С., Волченко Н.Н.* Эндоскопическая диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена 93
- Подольский В.В., Подольская Е.А.* Синхронный первично-множественный колоректальный рак в группе пациентов с внекишечной онкологической патологией 101
- Александрова Т.Н., Ядрихинок В.Н., Мулина И.И.* Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами на различных протоколах лечения 108

ОБЗОРЫ

- Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K.* Рак шейки матки: эпидемиология, факторы риска, скрининг, методы лечения, профилактика и роль искусственного интеллекта (на англ.) 117
- Карачун А.М., Самсонов Д.В., Носиков С.Н.* Современные принципы неoadьювантной терапии рака прямой кишки 126
- Никифорович П.А., Слащук К.Ю., Тимофеева Н.И., Поляков А.П., Слепцов И.В., Рейнберг М.В., Черников Р.А.* Анапластический рак щитовидной железы. Современное состояние проблемы 133
- Ладык К.К., Ищенко Р.В., Коотин Ю.Д.* Сравнительная характеристика эмболизации и лигирования правой ветви портальной вены (обзор литературы) 144
- Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Курноев И.А., Чижова К.А., Самочерных Н.К., Балахнин П.В.* Риски эмболизационных технологий в хирургии доброкачественных и злокачественных опухолей основания черепа 150
- Старцева Ж.А., Лушникова П.А., Сухих Е.С.* Дистанционная лучевая терапия как альтернатива брахитерапии при местнораспространенном раке шейки матки 162

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Терехова А.Ю., Галицына А.Б., Челмаков А.М., Фалалеева Н.А., Шувалов В.А., Даниленко А.А., Герасюкина М.М., Азабабян Т.А., Рипп В.О., Манганков Д.А., Иванов С.А.* Особенности течения СЛОСС-синдрома у больной В-лимфобластной лимфомой. Клиническое наблюдение 169

НЕКРОЛОГ

- Памяти академика РАН, профессора М.А. Медведева 177

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Kaprin A.D., Shakhzadova A.O., Ananina O.A., Kononova G.A., Pikalova L.V., Grishchenko M.Yu., Denisov E.V.* Cancer incidence in young adults aged 20 to 44 years old in the Siberian Federal District 5
- Samsonov Yu.V., Kostin A.A.* Cancer care and cancer mortality: regional analysis in the context of Russia 16

CLINICAL STUDIES

- Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Akhmetzyanov F.Sh., Polyakov A.N., Kudashkin N.E., Podluzhny D.V.* Immediate outcomes of pancreatoduodenectomy in multivisceral surgery with vascular resection 26
- Levitskiy A.V., Chemulova V.Ju., Chiohevatov D.A., Ter-Ovanesov M.D., Evdokimov V.I.* Surgical treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. A pilot single-center retrospective study 34

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Vtorushin S.V., Tarakanova V.O., Babyshkina N.N., Gervas P.A., Krakhmal N.V.* The impact of ROR1, BMI-1 expression and *PIK3CA* mutation on the prognosis of luminal breast cancer 46
- Stakheyeva M.N., Ermak N.A., Maltseva A.A., Livanov E.I., Kolomiets L.A., Cherdyntseva N.V.* Influence of immune targeted therapy on immune system parameters in patients with endometrial cancer 56
- Su'aida N., Pratama R.R., Fadillah A., Fauzi M.* Prediction of compounds from breadfruit plants (*Artocarpus altilis*) as alpha estrogen receptor agonists for novel breast cancer anticancer therapy: an in silico approach 68

ONCOLOGY PRACTICE

- Inozemtsev R.O., Kostin A.A., Kaprin A.D., Vorobyev N.V., Krashennnikov A.A., Ryabov A.B., Chalysheva V.A., Ivanova E.S., Rostakhanova Z.A., Lyzenkova A.R., Abramochkina P.A.* Laparoscopic partial nephrectomy with intra-arterial cold perfusion. What can go wrong? 79
- Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Perfiliev I.B., Sukhin D.G., Paronian M.A., Minibaeva G.F., Goeva N.S., Volchenko N.N.* Endoscopic diagnosis and treatment of duodenal neuroendocrine tumours: the experience of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute 93
- Podolskiy V.V., Podolskaya E.A.* Synchronous multiple primary colorectal cancer in patients with extraintestinal malignancies 101
- Aleksandrova T.N., Yadrinkinskaya V.N., Mulina I.I.* Infections in patients with acute leukemia treated with different regimens 108

REVIEWS

- Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K.* Cervical cancer demystified: exploring epidemiology, risk factors, screening, treatment modalities, preventive measures, and the role of artificial intelligence 117
- Karachun A.M., Samsonov D.V., Novikov S.N.* Modern principles of neoadjuvant therapy for rectal cancer 126
- Nikiforovich P.A., Slachchuk K.Yu., Timofeeva N.I., Polyakov A.P., Sleptsov I.V., Reinberg M.V., Chernikov R.A.* Anaplastic thyroid cancer: current state of the problem 133
- Ladyk K.K., Ichchenko R.V., Kostyamin Y.D.* Comparative characteristics of embolization and ligation of the right branch of the portal vein (literature review) 144
- Gulyaev D.A., Belov I.Yu., Kurnosov I.A., Chizhova K.A., Samochernykh N.K., Balakhnin P.V.* Role of embolization in surgery for skull base tumors 150
- Startseva Zh.A., Lushnikova P.A., Sukhikh E.S.* External beam radiation therapy as an alternative to brachytherapy for locally advanced cervical cancer 162

CASE REPORTS

- Terekhova A.Yu., Galitsyna A.B., Chelmakov A.M., Falaleeva N.A., Shuvaev V.A., Danilenko A.A., Geraskina M.M., Agababyan T.A., Ripp V.O., Manaenkov D.A., Ivanov S.A.* Features of CLOCC syndrome in the patient B-lymphoblastic lymphoma. A case report 169

OBITUARY

- In memory of prof. M.A. Medvedev 177

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Каприн А.Д., Шахзадова А.О., Ананина О.А., Кононова Г.А., Пикалова Л.В., Грищенко М.Ю., Денисов Е.В. Заболеваемость раком различных локализаций у молодых мужчин и женщин (20–44 года) в Сибирском федеральном округе. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-5-15

For citation: Zhuykova L.D., Choyznzonov E.L., Kaprin A.D., Shakhzadova A.O., Ananina O.A., Kononova G.A., Pikalova L.V., Grishchenko M.Yu., Denisov E.V. Cancer incidence in young adults aged 20 to 44 years old in the Siberian Federal District. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-5-15

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН (20–44 ГОДА) В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Л.Д. Жуйкова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, А.Д. Каприн³, А.О. Шахзадова³,
О.А. Ананина¹, Г.А. Кононова¹, Л.В. Пикалова^{1,4}, М.Ю. Грищенко^{2,4},
Е.В. Денисов¹

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

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

⁴ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»
Россия, 634009, г. Томск, пр-т Ленина, 115

Аннотация

Введение. В мире, в России и ее федеральных округах в динамике наблюдается рост онкологической заболеваемости у молодого населения. По данным Globocan, в 2045 г. прогнозируется увеличение количества случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин и женщин в возрасте 20–44 года на 14 % по сравнению с 2022 г. На фоне снижающейся численности молодого населения в России, в том числе Сибирском федеральном округе (СФО), актуально изучение его заболеваемости. **Цель исследования** – оценить заболеваемость раком основных локализаций у молодых мужчин и женщин (20–44 года) в СФО. **Материал и методы.** Показатели рассчитаны на основании отчетных форм № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» субъектов СФО, а также сведений о численности и половозрастном составе населения этих территорий Федеральной службы государственной статистики России за 2014–23 гг. Анализ показателей производился с использованием z-критерия и регрессионного анализа. **Результаты.** Лидирующей локализацией в структуре онкологической заболеваемости молодых мужчин за 2023 г. в СФО являются гемобласты (14,6 %), колоректальный рак (10,7 %), рак почки (9,8 %); у молодых женщин – рак молочной железы (28,5 %), рак шейки матки (16,0 %), рак щитовидной железы (9,1 %). У молодых мужчин СФО показатели заболеваемости: повысились ($p < 0,05$) при гемобластах до $9,5 \text{ ‰}_{0000}$ (темпы прироста – 5,1 %), раке щитовидной железы – до $3,8 \text{ ‰}_{0000}$ (+82,1 %), раке кожи – до $5,0 \text{ ‰}_{0000}$ (+24,0 %); снизились ($p < 0,05$) – при раке легкого до $3,8 \text{ ‰}_{0000}$ (темпы убыли – 20,6 %), раке желудка – до $2,5 \text{ ‰}_{0000}$ (-29,4 %). Среди молодых женщин заболеваемость (СП) увеличилась ($p < 0,05$): при раке молочной железы до $34,3 \text{ ‰}_{0000}$ (темпы прироста – 34,5 %), толстой кишки – до $6,4 \text{ ‰}_{0000}$ (+41,2 %), щитовидной железы – до $13,3 \text{ ‰}_{0000}$ (+39,8 %), кожи – до $6,3 \text{ ‰}_{0000}$ (+37,5 %), желудка – до $2,8 \text{ ‰}_{0000}$ (+41,2 %), ЗНО полости рта – до $1,2 \text{ ‰}_{0000}$ (+145,9 %); снизилась ($p < 0,05$) при раке шейки матки – до $20,6 \text{ ‰}_{0000}$ (темпы убыли – 22,3 %). **Заключение.** Результаты исследования актуализируют разработку

новых организационно-клинических алгоритмов медицинского наблюдения молодых мужчин и женщин с целью профилактики или ранней диагностики опухолевой патологии, в том числе для возможности органосохраняющего лечения с сохранением репродуктивного потенциала у молодых больных.

Ключевые слова: онкологическая заболеваемость, молодое население, Сибирский федеральный округ, Российская Федерация.

CANCER INCIDENCE IN YOUNG ADULTS AGED 20 TO 44 YEARS OLD IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

L.D. Zhuikova¹, E.L. Choynzonov^{1,2}, A.D. Kaprin³, A.O. Shakhzadova³,
O.A. Ananina¹, G.A. Kononova¹, L.V. Pikalova^{1,4}, M.Yu. Grishchenko^{2,4},
E.V. Denisov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 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

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 proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴Tomsk Regional Oncology Center
115, Lenin Ave., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Background. The cancer incidence in young adults has been steadily rising worldwide and in Russia. According to Globocan, the number of cancer cases in both men and women aged 20–44 years is expected to increase by 14 % in 2045 compared to 2022. Given the decline in the number of young adults in Russia, including the Siberian Federal District (SFD), the study of cancer incidence among them is of current interest. **The purpose of the study** was to assess the incidence of the most common cancers in young men and women aged 20 to 44 years in the SFD. **Material and Methods.** The study used data from the state medical statistics reports (form 7, “Information on malignant neoplasms”) of the SFD subjects, as well as data on the age and sex composition of the population of these territories for 2014–2023. The analysis was carried out using the z-criterion and regression analysis. **Results.** In 2023, in young men of the SFD, hemoblastosis was the most common cancer (14.6 %) followed by colorectal (10.7 %) and kidney (9.8 %) cancers. In young women, the most common cancers were breast (28.5 %) cervical (16.0 %) and thyroid (9.1 %) cancers. In young men of the SFD, the incidence rates increased ($p < 0.05$) for hemoblastosis to 9.5 ‰ (growth rate of 5.1 %), thyroid cancer to 3.8 ‰ (+82.1 %), skin cancer to 5.0 ‰ (+24.0 %) and decreased ($p < 0.05$) for lung cancer to 3.8 ‰ (decrease rate of 20.6 %), stomach cancer to 2.5 ‰ (-29.4 %). Among young women of the SFD, the incidence rates increased ($p < 0.05$) for breast cancer to 34.3 ‰ (increase rate of 34.5 %), colon cancer to 6.4 ‰ (+41.2 %), thyroid cancer to 13.3 ‰ (+39.8 %), skin cancer to 6.3 ‰ (+37.5 %), stomach cancer to 2.8 ‰ (+41.2 %), oral cavity cancer to 1.2 ‰ (+145.9 %) and decreased ($p < 0.05$) for cervical cancer to 20.6 ‰ (decrease rate of 22.3 %). **Conclusion.** The results of the study update the development of new organizational and clinical algorithms for medical observation of young men and women for the purpose of prevention or early diagnosis of tumor pathology, including for creating the feasibility of performing organ-preserving treatment while preserving the reproductive potential of young patients.

Key words: cancer incidence, young population, Siberian Federal District, Russian Federation.

Введение

Согласно возрастной периодизации взрослого населения, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г., границы «молодого возраста» в настоящее время находятся в диапазоне 18–44 года [1]. Уже долгое время в мире наблюдаются глобальные процессы демографического старения населения с поступательным увеличением удельного веса людей в возрасте 60 лет и старше. Аналогичная тенденция, обусловленная

популяционными сдвигами в воспроизводстве, продолжительности жизни, смертности от разных причин, миграции населения, прослеживается и в России. Показатель рождаемости в общемировой статистике снижается во всех развитых странах и к 2050 г. прогнозируемо достигнет в среднем 2,1 ребенка на женщину в Европе, в Восточной и Юго-Восточной Азии, в России характерны более низкие показатели – 1,6 рождений на 1 женщину [2, 3].

Одной из территориальных особенностей Сибирского федерального округа (СФО) являются демографическая нестабильность и высокий темп убыли численности населения, в том числе по причине миграций. В период 2013–23 гг. по сравнению с другими субъектами в этом округе отмечено одно из максимальных снижений численности населения: среди мужчин – на 4,8 %, среди женщин – на 3,0 %. В округе больше других численно сокращается возрастная когорта (20–29 лет) – основной стратегический ресурс государства – с темпом убыли 38,5 % в возрасте 20–24 года, 43,8 % – в 24–29 лет. На фоне относительно низкого уровня ожидаемой продолжительности жизни (в 2023 г. – 71,1 год; РФ – 73,4 года), снижения рождаемости с темпом убыли 23,7 % (РФ – 20,8 %) в СФО уже четверть века регистрируются максимальные среди федеральных округов России стандартизованные показатели (СП) онкологической заболеваемости [4–6].

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из лидирующих причин смертности и инвалидизации молодого населения. Согласно данным Globocan, число случаев злокачественных новообразований среди молодого населения в мире (20–44 года) будет расти. По прогнозу к 2045 г. численность заболевших мужчин вырастет до 777 тыс., с темпом прироста 14,8 %, женщин – до 1,5 млн (+13,6 %), соответственно, и смертность от данной патологии также будет расти [7], что значительно скажется на медико-демографических показателях не только в мире, но и на территории России.

Цель исследования – оценить заболеваемость раком основных локализаций у молодых мужчин и женщин (20–44 года) в СФО.

Материал и методы

В исследовании рассмотрены все случаи заболевания ЗНО за период 2014–2023 гг. жителей субъектов Сибирского федерального округа, взятые из форм № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях». Данные о численности и половозрастном составе населения субъектов округа предоставлены Федеральной службой государственной статистики Российской Федерации [4]. Сравнительный анализ стандартизованных показателей за весь период производился с использованием z-критерия и регрессионного анализа. Динамический ряд стандартизованных показателей оценивался методом регрессионного анализа с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ и коэффициентом детерминации R^2 .

Результаты

В 2023 г. в структуре онкологической заболеваемости молодого мужского населения территорий СФО лидирующими локализациями являлись ЗНО кроветворной и лимфатической системы

(14,6 %), колоректальный рак (10,7 %) и рак почки (9,8 %); в РФ тройка лидеров в структуре – ЗНО кроветворной и лимфатической системы (14,1 %), колоректальный рак (10,2 %), рак кожи (9,2 %). Для сравнения: и в СФО, и в РФ среди мужского населения всех возрастов наибольшее долевое участие приходилось на рак предстательной железы (19,2 и 19,1 % соответственно), легкого (16,8 и 14,5 %), толстой кишки (12,0 и 12,7 %) (рис. 1) [8, 9].

Среди молодых женщин СФО и РФ три ведущие позиции в структуре заболеваемости ЗНО представлены раком молочной железы (28,5 и 28,5 % соответственно), шейки матки (16,0 и 15,6 %) и щитовидной железы (9,1 и 11,4 % соответственно). Среди женского населения без возрастной дифференциации наибольший удельный вес (и в РФ, и в СФО) был при раке молочной железы (22,0 и 22,5 %), раке кожи (14,3 и 15,6 %), колоректальном раке (11,5 и 11,4 % соответственно) (рис. 2).

При изучении структурных изменений заболеваемости с учетом топографии в динамике с 2014 по 2023 г. среди мужского населения молодого возраста доля колоректального рака (КРР) увеличилась на 2,3 %, рака почки – на 2,0 %, рака щитовидной железы – на 2,2 %, доля гемобластозов снизилась на 1,9 %, ЗНО легкого – на 2,1 % и центральной нервной системы – на 1,8 %. В РФ для этой возрастной когорты мужчин картина динамики характеризуется повышением удельного веса КРР – на 2,0 %, рака почки – на 1,6 %, рака щитовидной железы – на 2,9 %, снижением доли гемобластозов – на 2,0 %, рака легкого – на 2,3 %, рака желудка – на 1,9 %.

Среди молодых женщин СФО максимально увеличился удельный вес рака молочной железы – на 5,7 %, КРР – на 1,2 %, рака кожи – на 1,1 %; снизилась доля рака шейки матки – на 7,9 %, опухолей ЦНС и гемобластозов – по 1,1 %. В России для этой когорты характерно повышение удельного веса рака молочной железы – на 3,6 %, щитовидной железы – на 3,5 %, кожи – на 0,7 %; убыль рака шейки матки – на 4,3 %, гемобластозов – на 1,4 %, опухолей яичников – на 0,8 %.

У мужчин и женщин 20–44 лет в динамике с 2014 по 2023 г. наблюдается значимое увеличение среднего возраста заболевших. В 2023 г. в СФО средний возраст заболевших мужчин составил 38,1 года ($p < 0,001$), темп прироста – 4,3 %, в РФ – 37,4 года ($p < 0,001$), темп прироста – 2,0 %. Средний возраст заболевших в 2023 г. молодых женщин в СФО составил 38,3 года ($p < 0,001$), темп прироста – 3,7 %, в РФ – 38,0 лет ($p < 0,001$), темп прироста – 2,4 %.

Стандартизованный показатель заболеваемости молодого населения (оба пола) в СФО значимо ($p < 0,05$) вырос – до $95,5 \pm 1,5 \text{ ‰}_{0000}$, т.е. на 12,7 % (РФ – до $79,6 \pm 0,4 \text{ ‰}_{0000}$; 8,7 %), и опережает по темпу прироста заболеваемость всей популяции

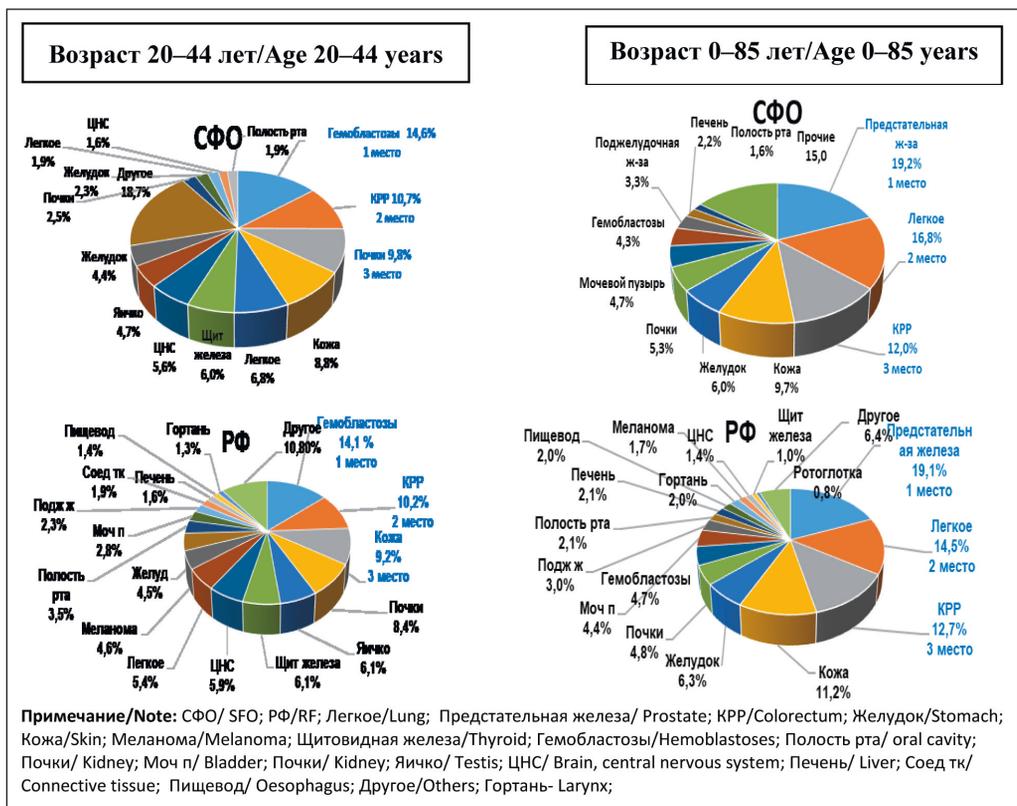


Рис. 1. Структура заболеваемости молодого мужского населения (20–44 года) и мужского населения в целом (0–85+ лет) в Сибирском федеральном округе и России в 2023 г. %. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Cancer incidence in young males aged 20–44 years and in the male population as a whole (0–85+ years old) in the Siberian Federal District and Russia in 2023, %. Note: created by the authors

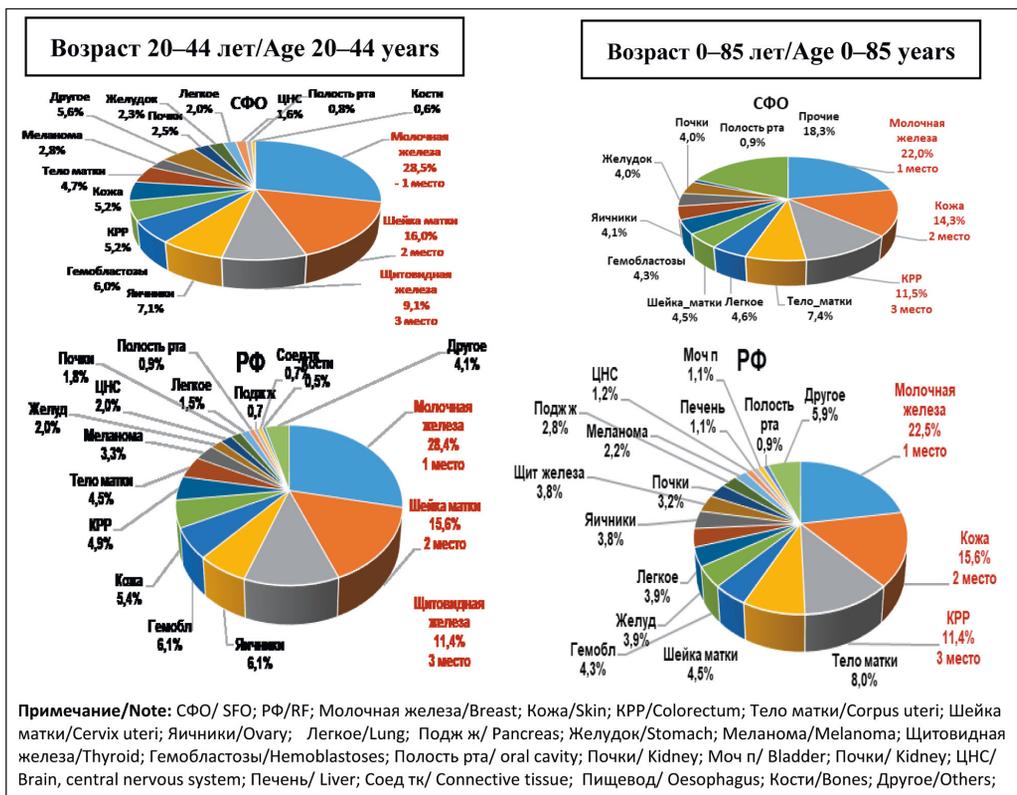


Рис. 2. Структура заболеваемости молодого женского населения (20–44 года) и женского населения в целом (0–85+ лет) в Сибирском федеральном округе и России в 2023 г. %. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. Cancer incidence in young females aged 20–44 years and in the female population as a whole (0–85+ years old) in the Siberian Federal District and Russia in 2023, %. Note: created by the authors

Таблица/Table

Стандартизованный показатель (СП, на 100 тыс. населения) заболеваемости населения в возрасте 20–44 лет и 0–85+ лет в субъектах Сибирского федерального округа в 2014 и 2023 гг.

Age-standardized incidence rate (ASR, per 100.000 population) among the population aged 20–44 years and 0–85+ years in the subjects of the Siberian Federal District in 2014 and 2023

Территория/Territory	Мужчины и женщины (20–44 года)/ Men and women (20–44 years old)				Мужчины и женщины (0–85+ лет)/ Men and women (0–85+ years)			
	СП, 2014 г./ ASR, 2014 ⁰ / ₀₀₀₀	СП, 2023 г./ ASR, 2023 ⁰ / ₀₀₀₀	Темп прироста/ Growth rate, %	p	СП, 2014 г./ ASR, 2014 ⁰ / ₀₀₀₀	СП, 2023 г./ ASR, 2023 ⁰ / ₀₀₀₀	Темп прироста/ Growth rate, %	p
Алтайский край/Altai territory	91,4 ± 3,2	111,5 ± 3,8	22,0	<0,05	283,5 ± 2,8	329,7 ± 3,1	16,3	<0,05
Республика Алтай/ Republic of Altai	62,7 ± 8,9	89,8 ± 10,6	43,0	<0,05	206,9 ± 9,5	194,4 ± 8,3	-6,0	<0,05
Кемеровская область/ Kemerovo region	71,7 ± 2,6	78,3 ± 2,8	9,1	<0,05	222,1 ± 2,4	248,6 ± 2,5	11,9	<0,05
Новосибирская область/ Novosibirsk region	84,9 ± 2,8	97,1 ± 3,0	14,3	<0,05	271,9 ± 2,6	296,6 ± 2,6	9,1	<0,05
Омская область/Omsk region	88,8 ± 3,4	96,5 ± 3,8	8,8	<0,05	283,1 ± 3,2	283,1 ± 3,1	0,0	>0,05
Томская область/Tomsk region	86,6 ± 4,5	103,0 ± 5,0	19,0	<0,05	285,0 ± 4,4	333,8 ± 4,5	17,1	<0,05
Республика Тыва/ Republic of Tuva	73,3 ± 7,9	61,8 ± 7,0	-15,7	<0,05	220,5 ± 9,2	208,1 ± 8,3	-5,6	<0,05
Республика Хакасия/ Republic of Khakassia	67,7 ± 5,6	69,1 ± 5,8	2,0	>0,05	250,6 ± 5,8	237,7 ± 5,4	-5,1	<0,05
Красноярский край/ Krasnoyarsk territory	83,8 ± 2,7	98,4 ± 2,9	17,4	<0,05	265,7 ± 2,6	303,7 ± 2,6	14,3	<0,05
Иркутская область/ Irkutsk region	95,6 ± 3,2	102,8 ± 3,4	7,5	<0,05	287,9 ± 3,0	310,4 ± 2,9	7,8	<0,05
СФО/SFO	84,7 ± 1,1	95,5 ± 1,5	12,8	<0,05	263,1 ± 1,0	292,9 ± 1,1	11,3	<0,05
РФ/RF	73,2 ± 0,4	79,6 ± 0,4	8,7	<0,05	235,2 ± 0,3	250,3 ± 0,3	6,4	<0,05

Примечания: * – уровень значимости при сравнении стандартизованных показателей (СП) заболеваемости 2014 г. и 2023 г., z-тест; таблица составлена авторами.

Notes: * – statistical significance level, comparing age-standardized incidence rate (ASR) in 2014 and 2023, z-test; created by the authors.

(в СФО и РФ – 11,3 и 6,4 % соответственно). Наибольшие значения СП в СФО в 2023 г. выявлены в Алтайском крае (111,5 ± 3,8 ⁰/₀₀₀₀), Иркутской (102,8 ± 3,4 ⁰/₀₀₀₀), Томской (103,0 ± 5,0 ⁰/₀₀₀₀) областях. Наименьшие – в Республике Тыва (61,8 ± 7,0 ⁰/₀₀₀₀) и Республике Хакасия (67,7 ± 5,6 ⁰/₀₀₀₀), Кемеровской области (78,3 ± 2,8 ⁰/₀₀₀₀). Отмечено снижение заболеваемости (p<0,05) на этнических территориях: в республиках Алтай и Хакасия – среди всего населения (темпы убыли – 6,0 и 5,1 % соответственно), в Республике Тыва – и в общей (-5,6 %), и в молодой (-15,7 %) популяциях (таблица).

Уровень заболеваемости ЗНО (C00–C96) в молодой когорте у женщин (СФО – 129,9 ± 2,0 ⁰/₀₀₀₀, РФ – 111,7 ± 0,6 ⁰/₀₀₀₀) выше, чем у мужчин (58,8 ± 1,4 ⁰/₀₀₀₀ и 50,3 ± 0,4 ⁰/₀₀₀₀ соответственно), в 2,2 раза (рис. 3, 4), в то время как в общей популяции заболеваемость выше у мужчин (345,5 ± 1,75 ⁰/₀₀₀₀ и 281,0 ± 0,52 ⁰/₀₀₀₀), чем у женщин (270,5 ± 1,40 ⁰/₀₀₀₀ и 238,9 ± 0,44 ⁰/₀₀₀₀), в 1,3 и 1,2 раза соответственно. Стандартизованный показатель заболеваемости с учетом локализации

опухолевого процесса имеет гендерные особенности: у молодых мужчин заболеваемость выше, чем у женщин в СФО и РФ, соответственно: при раке легкого – в 1,6 и 1,2 раза, раке почки – в 1,7 и 2,1 раза, ниже при меланоме кожи – в 2,7 и 1,7 раза. Заболеваемость ЗНО лимфатической и кровеносной ткани у молодых мужчин и женщин в СФО (в 2023 г. 9,5 и 9,1 ⁰/₀₀₀₀), РФ (7,8 и 7,9 ⁰/₀₀₀₀) аналогична.

Проведен анализ динамических изменений онкологической заболеваемости в период 2014–23 гг. в молодой когорте пациентов. У молодых мужчин СФО показатели заболеваемости значимо повысились при гемобластозах – до 9,5 ⁰/₀₀₀₀ (темпы прироста – 5,1 %, p=0,011, РФ – до 7,8 ⁰/₀₀₀₀, темпы прироста – 5,9 %, p=0,265), раке щитовидной железы – до 3,8 ⁰/₀₀₀₀ (+82,1 %, p=0,034; РФ: +86,9 %, p<0,001), кожи – до 5,0 ⁰/₀₀₀₀ (+24,0 %, p=0,027; РФ: 12,7 %, p=0,787). Наблюдались тенденции прироста заболеваемости при КРР до 6,1 ⁰/₀₀₀₀, или на 33,0 % (p=0,216), в то время как в РФ отмечен значимый прирост – до 4,9 ⁰/₀₀₀₀ на 25,1 %, p=0,004. Снизились СП при раке легкого – до 3,8 ⁰/₀₀₀₀ (темпы

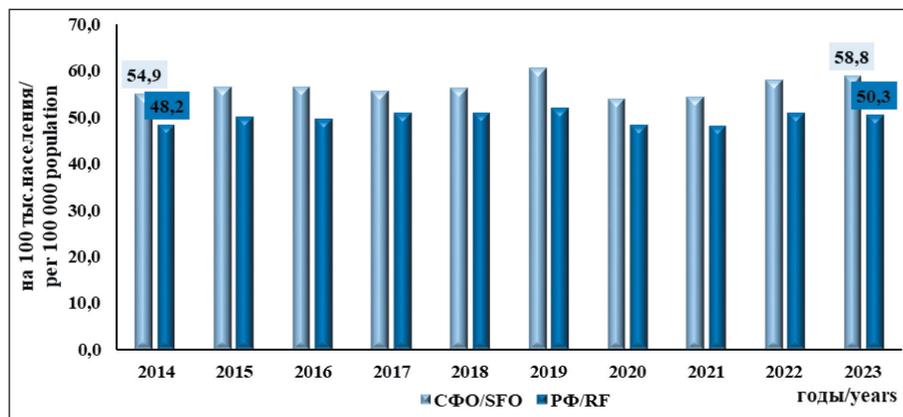


Рис. 3. Стандартизованный показатель (на 100 тыс. населения) заболеваемости злокачественными новообразованиями (все локализации) молодых мужчин 20–44 лет в Сибирском федеральном округе и России. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Age-standardized cancer incidence rates per 100.000 population for young adult male patients (between the ages 20 and 44) in the Siberian Federal District and Russia. Note: created by the authors

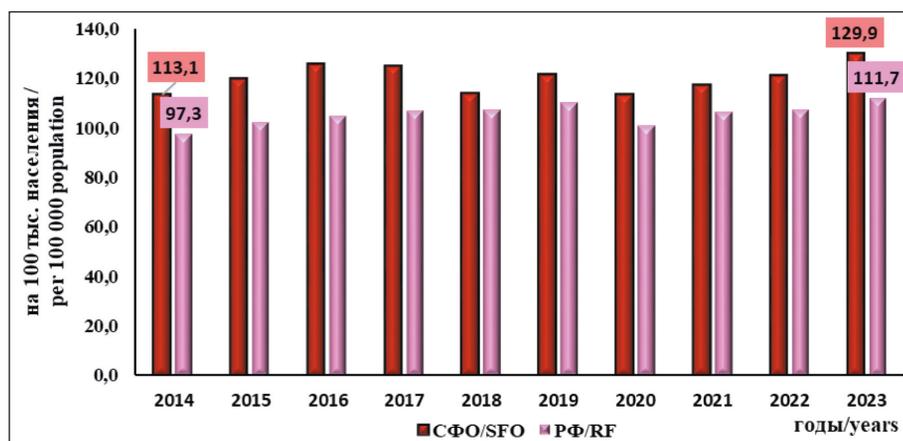


Рис. 4. Стандартизованный показатель (на 100 тыс. населения) заболеваемости злокачественными новообразованиями (все локализации) молодых женщин 20–44 лет в Сибирском федеральном округе и России. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Age-standardized cancer incidence rates per 100.000 population for young female patients aged 20–44 years in the Siberian Federal District and Russia. Note: created by the authors

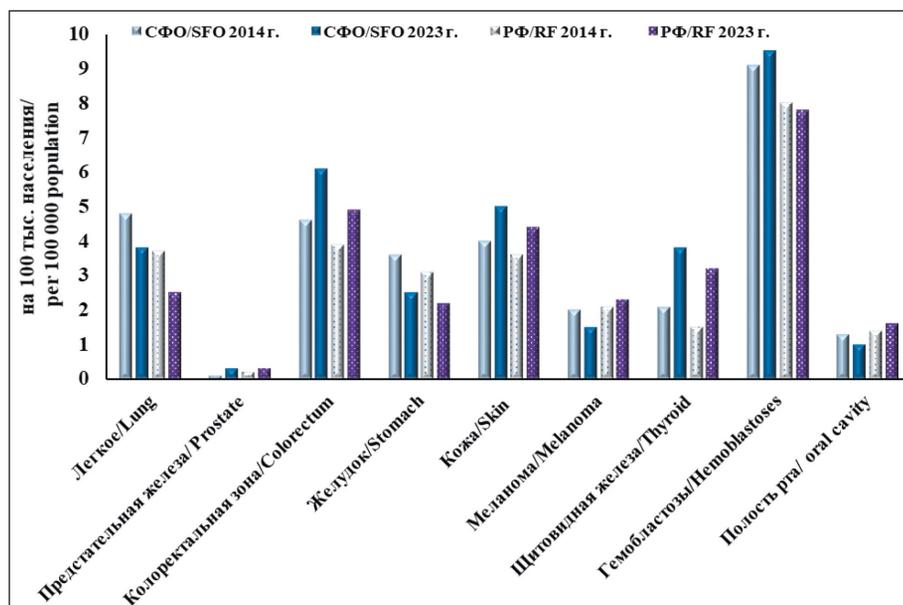


Рис. 5. Стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости основными локализациями молодого мужского населения Сибирского федерального округа и России. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Age-standardized incidence rates of common cancers per 100.000 population for young males of the Siberian Federal District and Russia. Note: created by the authors

убыли – 20,6 %, $p=0,001$; РФ: -25,4 %, $p<0,001$) и раке желудка – до 2,5 ‰ (-29,4 %, $p=0,007$; РФ: -21,6 %, $p<0,001$) (рис. 5).

У молодых женщин СФО заболеваемость увеличилась ($p<0,05$) при раке молочной железы до 34,3 ‰ (темп прироста – 34,5 %, $p=0,001$, РФ: +21,0 %, $p<0,014$), раке толстой кишки – до 6,4 ‰ (+41,2 %, $p=0,005$; РФ: +18,1 %, $p=0,002$), раке щитовидной железы – до 13,3 ‰ (+39,8 %, $p=0,005$;

РФ: +50,7 %, $p<0,001$), ЗНО полости рта – до 1,2 ‰ (+145,9 %, $p=0,038$; РФ: 14,8 %, $p=0,109$), раке кожи – до 6,3 ‰ (+37,5 %, $p=0,047$; РФ: +31,8 %, $p=0,187$); убыла ($p<0,05$) при раке шейки матки – до 20,6 ‰ (темп убыли 22,3 %, $p=0,002$; РФ: -22,3 %, $p=0,031$), раке желудка – до 2,8 ‰ (-3,6 %, $p=0,035$; РФ: -2,1 ‰, -19,9 %, $p<0,001$). В СФО и РФ наблюдается статистически не значимая тенденция роста заболеваемости при раке

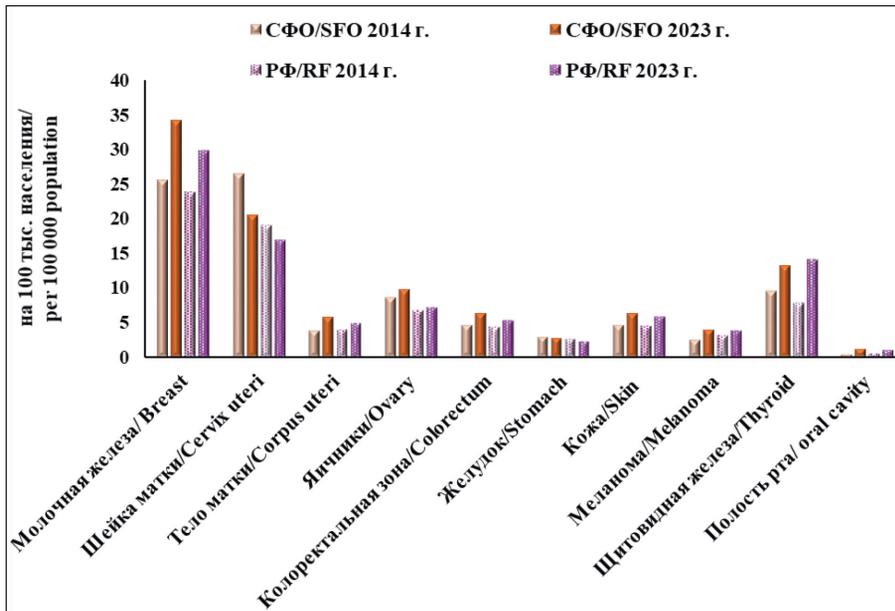


Рис. 6. Стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости основными локализациями молодого женского населения Сибирского федерального округа и России. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Age-standardized incidence rates of common cancers per 100,000 population for young females of the Siberian Federal District and Russia. Note: created by the authors

легкого – до 2,4 и 1,6 ‰, раке почки – до 3,2 ‰ и 1,9 ‰, раке тела матки – до 5,8 и 4,9 ‰, раке яичников – до 9,8 и 7,1 ‰ (рис. 6).

В динамике за 2014–23 гг. не наблюдалось статистически значимого роста СП заболеваемости злокачественными новообразованиями (все локализации) молодых мужчин 20–44 лет в Сибирском федеральном округе – темп прироста составил 7,0 % ($p=0,403$, $R^2=0,09$), в России – 5,2 % ($p=0,615$, $R^2=0,02$) (рис. 3). У молодых женщин (20–44 года) СП заболеваемости (все локализации) в Сибирском федеральном округе при темпе роста 14,8 % статистически не значим ($p=0,422$, $R^2=0,08$), а в России при темпе роста 10,1 % СП заболеваемости ЗНО рост статистически значим ($p=0,030$, $R^2=0,462$) (рис. 4). Значимый рост и снижение заболеваемости в молодом возрасте наблюдались при рассмотрении отдельных локализаций ЗНО (рис. 5, 6).

Обсуждение

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в когорте молодых мужчин и женщин (20–44 года) отличается от общей популяции (0–85+ лет).

У мужчин СФО ведущие позиции занимают гемобластозы, колоректальный рак и опухоли почки, в РФ на третьем месте находится рак кожи. У женщин первые места занимают опухоли молочной железы, шейки матки и щитовидной железы как в СФО, так и в общероссийской структуре. Структура заболеваемости у молодых в нашей стране отличается от общемировой структуры. По данным Globocan (2022), в мире в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения (20–44 года) лидирующие места принадлежат раку щитовидной железы, толстой кишки и яичка, женского – раку молочной и щитовидной желез, шейки матки [7].

Обращает внимание отличие гендерного соотношения уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями (C00–C96) в ассоциации с возрастом пациентов: в 2023 г. в молодой когорте у женщин заболеваемость была выше, чем у мужчин, в 2,2 раза (и в СФО, и в РФ), в то время как в общей популяции заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин, в 1,3 (СФО) и 1,2 (РФ) раза. Подобные различия обусловлены тем, что основные типы «женского» рака – молочной железы и шейки матки – ассоциированы с более молодым возрастом, чем при опухолях, свойственных мужскому населению. Исключением являются гемобластозы, одинаково распространенные в молодом возрасте и среди мужчин, и среди женщин.

В 2014–23 гг. отмечен значимый прирост СП заболеваемости ЗНО на оба пола (СФО – 59,8 %, РФ – 8,8 %) с наибольшим темпом в Алтайском крае, Иркутской и Томской областях. В Республике Тыва наблюдалась убыль заболеваемости, что должно быть изучено, связано это с истинным снижением заболеваемости или проблемами выявления и учета ЗНО.

У мужчин в когорте 20–44 года наблюдается значимый рост СП заболеваемости: у мужчин – при гемобластозах, раке кожи и щитовидной железы – в СФО, раке щитовидной железы, КРР – в РФ, снижение – при раке легкого и желудка в СФО и РФ [10]. У молодых женщин отмечено повышение СП при: раке молочной железы, КРР, щитовидной железы, кожи – СФО и РФ, раке полости рта – в СФО, меланоме – в РФ, снижение – при раке шейки матки и желудка в СФО и РФ.

Повышение показателей заболеваемости в молодом возрасте может быть обусловлено и увеличением воздействия факторов риска, ассоциированных с динамично меняющимися условиями жизни, накопленной онкологической отягощенностью,

оптимизацией диагностики. Рост заболеваемости раком щитовидной железы и КРР во всех исследуемых субъектах связан с совершенствованием диагностических методов и выявлением микроинвазивных форм (для рака щитовидной железы), усилением влияния модифицируемых факторов внешней среды и образа жизни (экологические проблемы, гиподинамия, нездоровое питание), что особенно актуально для колоректального рака [11]. Проблема роста заболеваемости колоректальным раком остается неразрешенной и требует пересмотра организационных подходов и диагностических методов для своевременного выявления предопухолевых изменений и «раннего» рака [12, 13]. Во многих европейских странах отмечается заметное снижение смертности больных КРР в связи с ростом выявления опухолей на ранних стадиях после внедрения в практику массовых скрининговых программ, включающих в себя тестирование кала и проведение колоноскопии, не принятых на территории РФ для лиц молодого возраста [14]. Снижение показателей заболеваемости у молодых людей аналогично тенденциям и в общей популяции – при раке шейки матки (у женщин), желудка (оба пола) и легкого (у мужчин). Убыль этих видов рака ассоциирована с лечением предопухолевой патологии (рак шейки матки и желудка) на фоне прогресса диагностических методов и модернизации медицинского оборудования в России в рамках ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями». Выявляемость рака шейки матки (РШМ) на стадии *in situ* (которая не входит в показатель заболеваемости РШМ) в последние годы значительно увеличилась: доля выявления РШМ *in situ* на 100 случаев инвазивного рака в 2023 г. в СФО составила 42,7 % (2022 г. – 34,2 %), в РФ – 43,7 % (2022 г. – 36,8 %) [6]. На снижение заболеваемости раком шейки матки в РФ, возможно, уже влияет и внедрение вакцинации против вируса папилломы человека в рамках региональных программ в субъектах РФ [15, 16].

Все вышесказанное актуализирует разработку новых организационно-клинических алгоритмов медицинского наблюдения молодых мужчин и жен-

щин для своевременной реализации профилактических мероприятий и диагностических процедур, в том числе для выполнения органосохраняющего лечения с сохранением репродуктивного потенциала у молодых больных. Актуальны разработка и внедрение региональных алгоритмов первичной диагностики предраковой и раковой патологии с применением современных онкомаркеров для формирования групп риска. Наиболее активно развивающимся направлением, на которое стоит обратить внимание, является жидкостная биопсия, которая по прогнозам может оказать большое влияние на раннюю диагностику ЗНО и позволит не только экономически выгодно производить лечение, но и производить отбор пациентов на дальнейшие дорогостоящие методы диагностики [17, 18]. Также необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение причин роста заболеваемости ЗНО в молодом возрасте (выявление особенностей факторов риска за счет изменения социально-экономических, поведенческих, физиологических условий современной жизнедеятельности).

Заключение

Структура заболеваемости ЗНО когорты молодых мужчин и женщин 20–44 лет СФО отличается от структуры заболеваемости ЗНО населения СФО в возрасте 0–85+ лет. Заболеваемость молодых женщин выше, чем у мужчин, в СФО в 2,2 раза. В динамике за 10 лет наблюдается значимый рост (несмотря на снижение показателей в 2020–21 гг. из-за пандемии Covid-19) заболеваемости по отдельным локализациям: у мужчин – гемобластозы, рак кожи, рак щитовидной железы, у женщин – рак молочной железы, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак кожи, ЗНО полости рта. Необходимы исследования, направленные на изучение причин роста заболеваемости ЗНО в молодом возрасте – выявление особенностей факторов риска. С учетом снижающейся численности молодого населения СФО и территориальных особенностей округа актуально использовать полученные результаты при планировании региональных противораковых мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. Adv Soc Sci Res J. 2017; 4(6): 258–63. <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>.
2. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). [Internet]. World Population Prospects 2022: Summary of Results. [cited 24.10.2024]. URL: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>.
3. Жу́йкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Распространенность онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации; 2023; 67(1); 64–71. [Zhuikova L.D., Choyunzov E.L., Ananina O.A., Pikalova L.V., Kononova G.A. The prevalence of oncological diseases among the population of the region in Siberia and the Far East. Health Care of the Russian Federation. 2023; 67(1): 64–71. (in Russian)]. doi: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71. EDN: AWUQEO.
4. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Государственная статистика. [Life expectancy at birth. Uni-

ted Interdepartmental Information and Statistical System. State statistics. (in Russian)]. [Internet]. [cited 24.10.2024]. URL: <https://fedstat.ru/indicator/31293>.

5. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 249 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2016. 249 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-85502-219-3.

6. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-85502-298-8.

7. Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. [cited 24.10.2024]. URL: <https://gco.iarc.fr/>.

8. Жу́йкова Л.Д., Полищук Т.В., Кононова Г.А., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Миллер С.В. Влияние COVID-19 на эпидемиологию

- рака легкого в Томской области. Вопросы онкологии. 2023; 69(4): 648–55. [Zhuikova L.D., Polishchuk T.V., Kononova G.A., Ananina O.A., Pikalova L.V., Miller S.V. Impact of COVID-19 on Lung Cancer Epidemiology in Tomsk Region. Problems in Oncology. 2023; 69(4): 648–55. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-37582023-69-4-648-655. EDN: HGNYQC.
9. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Кононова Г.А., Кондрашина Ю.Д., Пикалова Л.В., Лунева Е.Е., Жуйкова А.С. Картографический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона Сибири и Дальнего Востока в 1993–2022 гг. Вопросы онкологии. 2024; 70(3): 481–92. [Zhuikova L.D., Choinzonov E.L., Ananina O.A., Kononova G.A., Kondrashina Yu.D., Pikalova L.V., Luneva E.E., Zhuykova A.S. Cartographic analysis of malignant neoplasms incidence in the population of the Siberia and the Russian Far East in 1993–2022. Problems in Oncology. 2024; 70(3): 481–92. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-481-492. EDN: PYGAMP.
10. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Одинова И.Н., Пикалова Л.В. Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты). Современная онкология. 2019; 21(2): 6–9. [Choinzonov E.L., Zhuykova L.D., Ananina O.A., Odintsova I.N., Pikalova L.V. Lung cancer in Tomsk region (epidemiological aspects). Modern Oncology. 2019; 21(2): 6–9. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2019.2.190413. EDN: ACTMNF.
11. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник. 2021; 12(4): 52–59. [Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. Oncology Bulletin of the Volga Region. 2021; 12(4): 52–59. (in Russian)]. EDN: CMPKOS.
12. Маметьева Ю.А., Завьялов Д.В., Камкина Г.В., Кашин С.В., Нестеров П.В. Колоректальный рак у лиц молодого возраста. Эпидемиологическая ситуация в Ярославской области. Доказательная гастроэнтерология. 2019; 8(4–5): 68–74. [Mametyeva Yu.A., Zavyalov D.V., Kamkina G.V., Kashin S.V., Nesterov P.V. Colorectal cancer in young people. Epidemiological situation in the Yaroslavl region. Evidence-based Gastroenterology. 2019; 8(4–5): 68–74. (in Russian)]. doi: 10.17116/dokgastro2019804-05168. EDN: GCFTVU.
13. Troeung L., Sodhi-Berry N., Martini A., Malacova E., Ee H., O’Leary P., Lansdorp-Vogelaar I., Preen D.B. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Adolescents and Young Adults Aged 15–39 Years in Western Australia 1982–2007: Examination of Colonoscopy History. Front Public Health. 2017; 5: 179. doi: 10.3389/fpubh.2017.00179.
14. Dyba T., Randi G., Bray F., Martos C., Giusti F., Nicholson N., Gavin A., Flego M., Neamtiiu L., Dimitrova N., Negrão Carvalho R., Ferlay J., Bettio M. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. Eur J Cancer. 2021; 157: 308–47. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039.
15. Ананина О.А., Коломиец Л.А., Жуйкова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Пикалова Л.В., Мосолков В.Ю. Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области. Опухоли женской репродуктивной системы 2023; 19(1): 120–28. [Ananina O.A., Kolomiets L.A., Zhuykova L.D., Churuksaeva O.N., Chernyshova A.L., Villert A.B., Pikalova L.V., Mosolkov V.Yu. Efficacy of HPV vaccine in preventing cervical cancer in the Tomsk region. Tumors of Female Reproductive System 2023; 19(1): 120–28. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-120-128. EDN: QYJASV.
16. Жуйкова Л.Д., Одинова И.Н., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Ляхова Н.П. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16(4): 76–83. [Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A., Pikalova L.V., Lyakhova N.P. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District. Tumors of Female Reproductive System. 2020; 16(4): 76–83. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83. EDN: JDZFGQ.
17. Connal S., Cameron J.M., Sala A., Brennan P.M., Palmer D.S., Palmer J.D., Perlow H., Baker M.J. Liquid biopsies: the future of cancer early detection. J Transl Med. 2023; 21(1): 118. doi:10.1186/s12967-023-03960-8.
18. Wu T.M., Liu J.B., Liu Y., Shi Y., Li W., Wang G.R., Ma Y.S., Fu D. Power and Promise of Next-Generation Sequencing in Liquid Biopsies and Cancer Control. Cancer Control. 2020; 27(3): 1073274820934805. doi: 10.1177/1073274820934805.

Поступила/Received 22.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 10.02.2025

Принята к публикации/Accepted 29.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жуйкова Лилия Дмитриевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Чойнзонов Евгений Лхаматцренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

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. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Шахзадова Анна Олеговна, заместитель директора по лечебной работе, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; ученый секретарь, Ассоциация организаторов здравоохранения в онкологии (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5167-4468. Author ID (Scopus): 57824700600.

Ананина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3697-1111. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

Кононова Галина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4784-3108. Researcher ID (WOS): GVU-3963-2022. Author ID (Scopus): 57861019700. ORCID: 0000-0001-6010-6462.

Пикалова Лидия Валентиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заместитель главного врача, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3631-4547. Researcher ID (WOS): E-5347-2017. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

Грищенко Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО

«Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2548-9991. Author ID (Scopus): 57220270200.

Денисов Евгений Владимирович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9498-5797. Researcher ID (WOS): C-8662-2012. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жуйкова Лилия Дмитриевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Чойнзонов Евгений Лхаматцыренович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Шахзадова Анна Олеговна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр и правка черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Ананина Ольга Александровна: статистическая обработка материала, написание текста, интерпретация результатов.

Кононова Галина Александровна: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Пикалова Лидия Валентиновна: статистическая обработка материала, написание текста статьи, интерпретация результатов.

Грищенко Максим Юрьевич: научное редактирование.

Денисов Евгений Владимирович: научное 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 Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Авторы Жуйкова Л.Д. (доктор медицинских наук), Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО), Денисов Е.В. (доктор биологических наук) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Liliya D. Zhukova, MD, DSc, Head of Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Evgeny L. Choyzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Andrej 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. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Anna O. Shakhzadova, Deputy Director for Medical Work, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Scientific Secretary, Association of Healthcare Organizers in Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57824700600.

Olga A. Ananina, MD, PhD, Senior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

Galina A. Kononova, Junior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): GVU-3963-2022. Author ID (Scopus): 57861019700. ORCID: 0000-0001-6010-6462.

Lidia V. Pikalova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Deputy Chief Physician, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-5347-2017. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

Maksim Yu. Grishchenko, MD, PhD, Associate Professor, Chief Physician, Tomsk Regional Oncology Center; Head of the Department of Surgery with a course in mobilization training and disaster medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57220270200.

Evgeny V. Denisov, DSc, Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8662-2012. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Liliya D. Zhuikova: development of the concept of scientific work, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Evgeny L. Choyzonov: development of the concept of scientific work, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Andrej D. Kaprin: development of the concept of scientific work, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Anna O. Shakhzadova: development of the concept of scientific work, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Olga A. Ananina: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Galina A. Kononova: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Lidia V. Pikalova: statistical analysis, writing of the text, interpreting the results.

Maksim Yu. Grishchenko: scientific editing.

Evgeny V. Denisov: scientific editing.

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. Choyzonov E.L. is the Editor-in-Chief of the Siberian Journal of Oncology. Dr. Zhuikova L.D., Prof. Kaprin A.D. and Dr. Denisov E.V. are 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: *Самсонов Ю.В., Костин А.А.* Онкологическая помощь и смертность от рака: региональный анализ в контексте России. *Сибирский онкологический журнал.* 2025; 24(2): 16–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-16-25
For citation: *Samsonov Yu. V., Kostin A. A.* Cancer care and cancer mortality: regional analysis in the context of Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2025; 24(2): 16–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-16-25

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА: РЕГИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В КОНТЕКСТЕ РОССИИ

Ю.В. Самсонов¹, А.А. Костин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

Аннотация

Онкологические заболевания представляют значительную угрозу общественному здоровью, и эффективность мер по профилактике, диагностике и лечению рака остается актуальной проблемой в современном мире. **Целью исследования** является анализ и оценка распространения онкологических заболеваний, предоставляемой онкологической помощи и летальных исходов в различных регионах России. **Материал и методы.** Изучена динамика эпидемиологических показателей (заболеваемость, показатели качества онкологической помощи) за 2021 г. на основании данных, представляемых в рамках государственной отчетности ф. № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» субъектов РФ. Проводился систематический обзор литературных данных (PRISMA). Поиск осуществлялся в библиографических базах данных Elibrary, PubMed, MEDLINE, Google Scholar по ключевым словам. **Результаты.** Региональный анализ онкологической помощи и смертности от рака в контексте России выявил важные тенденции и факторы, влияющие на эффективность медицинской помощи. Структура онкологической заболеваемости в России включает рак молочной железы, тела матки, предстательной железы, ободочной кишки, лимфатической и кроветворной ткани, почки, шейки матки, щитовидной железы, прямой кишки, трахеи, бронхов, легкого и желудка. **Заключение.** Результаты анализа подчеркивают необходимость совершенствования системы онкологической помощи, особенно в регионах с повышенной заболеваемостью и смертностью, к которым относятся Пензенская и Тюменская области, Республика Мордовия, Липецкая, Самарская и Новгородская области. Минимальные показатели по заболеваемости и смертности отмечены в Вологодской области, Республике Тыва, Приморском крае, Чеченской Республике, Владимирской области и Республике Ингушетия. Результаты исследования свидетельствуют о росте ЗНО в России. Проанализированные данные также показывают совершенствование оказываемой онкологической помощи. Внедрение инновационных методов лечения повышает его эффективность и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкологическая помощь, инновационные противоопухолевые методы лечения, Российская Федерация.

CANCER CARE AND CANCER MORTALITY: REGIONAL ANALYSIS IN THE CONTEXT OF RUSSIA

Yu. V. Samsonov¹, A. A. Kostin²

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

²RUDN University

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

Abstract

Cancer imposes a heavy societal burden worldwide, and the development of the effective strategies for cancer prevention, diagnosis and treatment remains an important public health challenge. **The purpose of this study** was to analyze and assess the prevalence of cancer, cancer care and cancer-related deaths in various regions of Russia. **Material and Methods.** Changes in epidemiological characteristics (cancer incidence, quality indicators for cancer care) for 2021 were studied taking into account the data submitted within the framework of state reporting form No. 7 "Information on malignant neoplasms" of the constituent entities of the Russian Federation. A systematic review of the literature (PRISMA) was conducted. The search was carried out using Elibrary, PubMed, MEDLINE, and Google Scholar databases. **Results.** Regional analysis of cancer care and cancer mortality in Russia has revealed important trends and factors influencing the effectiveness of medical care. Cancers of the breast, uterine body, prostate, colon, lymphatic and hematopoietic tissue, kidney, cervix, thyroid, rectum, trachea, bronchi, lung and stomach are the most common cancers in Russia, accounting for 69.2 % of all cases. The results of the analysis emphasize the need to improve cancer care system, especially in regions with high morbidity and mortality, which include the Penza and Tyumen regions, the Republic of Mordovia, Lipetsk, Samara and Novgorod regions. The low incidence and mortality rates were observed in the Vologda region, the Republic of Tyva, Primorsky Krai, the Chechen Republic, Vladimir region and the Republic of Ingushetia. **Conclusion.** The results of this study show the increase in cancer incidence in Russia. The data obtained also indicate an improvement in the cancer care provided every year. Implement innovations is increase the success of treatment and the quality of life of patients.

Key words: malignant neoplasms, oncological care, innovative antitumor methods of treatment, Russian Federation.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются значительной угрозой общественному здоровью, и эффективность мер по профилактике, диагностике и лечению рака остается актуальной проблемой. По данным литературы, в 2020 г. от рака умерло почти 10 млн человек, и ожидается, что к 2040 г. это число вырастет до 16,3 млн [1]. Ожидается, что в этом столетии рак обойдет сердечно-сосудистые заболевания и станет основной причиной преждевременной смерти в большинстве стран [2, 3]. Заболеваемость раком продолжает расти, а также наблюдаются изменения в распространении рака различных локализаций. Прогнозируется, что в течение следующих двух десятилетий число новых случаев рака вырастет более чем на 50 % и составит 30,2 млн. Однако растет не только распространенность заболевания, но и неравенство в доступности к квалифицированной онкологической помощи пациентов в зависимости от региона проживания, уровня выживаемости онкобольных, финансовых и социальных последствий диагноза «рак» для отдельных лиц и их семей. Устранение этого неравенства является важнейшей задачей для онкологического медицинского сообщества, и именно ее мы должны решить, чтобы добиться более высокого качества жизни и лучших результатов [1].

Показатели смертности от рака в различных регионах различаются и ассоциированы с уровнем заболеваемости и доступности медицинских услуг, в том числе с удаленностью онкологических центров, квалифицированных специалистов, оборудования для диагностики и лечения, а также результативностью программ скрининга и профилактики. В регионах с развитой медицинской

инфраструктурой чаще наблюдаются эффективные результаты лечения и, соответственно, выше выживаемость и ниже смертность. Влияние факторов окружающей среды, таких как уровень канцерогенного загрязнения воздуха и воды, а также генетическая предрасположенность могут различаться в зависимости от региона.

Отмечено, что половина всех случаев рака и 58,3 % случаев смерти от рака приходится на Азию, где проживает почти 60 % населения. На долю Европы приходится почти пятая часть случаев рака и смертей, несмотря на то, что численность европейского населения менее 10 % мирового населения. Как и в Азии, соотношение смертности и заболеваемости выше в Африке из-за различий в распределении типов рака, относительно низкого уровня жизни в целом и медицинского обслуживания в частности [1].

А что же мы можем наблюдать в Российской Федерации? Россия – самая крупная по территории страна в мире с населением, достигающим 140 млн человек. Из-за больших территорий и неравномерного распределения населения наблюдается высокое пространственное неравенство с точки зрения доступности первичной и специализированной медицинской помощи. Национальная статистика рака в Российской Федерации формируется из данных, представленных региональными популяционными онкологическими регистрами (данные о заболеваемости) и реестров актов гражданского состояния (данные о смертности). Еще во времена СССР в 1953 г. была введена обязательная регистрация онкологических заболеваний. Полные национальные данные о заболеваемости раком доступны с 1993 г., тогда как смертность от рака можно проследить до начала 1960-х гг. [4].

Наряду с ростом показателей истинной онкологической заболеваемости прослеживается и повышение выявляемости онкопатологии. По данным Национального доклада о раке, в 2019 г. было зарегистрировано более 291 000 новых случаев рака у мужчин и 348 000 у женщин. В 2020 г. новых случаев рака у мужчин – 305 000, у женщин – 360 000; в 2021 г. у мужчин – 315 000, у женщин – 370 000; в 2022 г. новых случаев рака у мужчин – 325 000, у женщин – 380 000. Если не предпринимать решительных противораковых профилактических действий, рост заболеваемости раком в России увеличится на 13 % в ближайшие несколько десятилетий [4]. Последние доступные данные показывают, что в 2020 г. самым распространенным ЗНО в России был колоректальный рак (КРП), за ним следовали рак молочной железы (РМЖ) и рак легких [4].

На 2021 г. в топ-5 нозологий среди пациентов, состоящих на учете в онкологических учреждениях, входят: РМЖ (745 710); рак кожи, кроме меланомы (442 619); рак тела матки (280 608); рак предстательной железы (274 361); рак ободочной кишки (235 782) [4]. На рис. 1 и 2, взятых из платформы с открытыми данными и исследованиями по социальным проблемам в регионах России [5], продемонстрированы статистические результаты по количеству пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования на конец года (на учете), численность на 100 тыс. населения рассчитана по среднегодовой численности за соответствующий год (данные Росстата) по России и топ-5 нозологий среди пациентов, состоящих на учете в онкологических учреждениях. Распространенность отдельных нозологий на 100 тыс. населения считалась от всего населения России

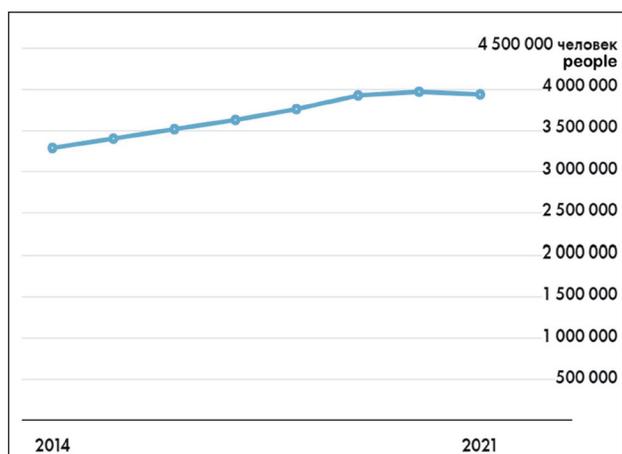


Рис. 1. Число пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования на конец года (на учете) по РФ [7].

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Number of patients diagnosed with cancer at the end of the year (on record) in the Russian Federation [7].

Note: created by the authors

(без деления населения по полам), несмотря на то, что некоторые нозологии могут быть только у женщин или только у мужчин. Это сделано для того, чтобы оценить в целом распространенность по стране. Если оценивать распространенность нозологий в зависимости от пола, то распределение будет иным.

Таким образом, в условиях России, где регистрируются высокие уровни заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний с территориальными различиями, региональный анализ становится важным инструментом для определения особенностей оказания медицинской помощи и разработки эффективных стратегий борьбы с этими заболеваниями.

Целью исследования являются анализ и оценка распространения онкологических заболеваний, предоставляемой онкологической помощи и летальных исходов в различных регионах России.

Материал и методы

В работе изучалась динамика эпидемиологических показателей (заболеваемость, показатели качества онкологической помощи) на основании данных, представляемых в рамках государственной отчетности ф. № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» субъектов РФ в 2019–21 гг. Изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных на основании данных, взятых из открытых источников, таких как сборник «Злокачественные новообразования в России» [6, 7], и проекта, посвященного распространению онкологических заболеваний «Если быть точным» [5]. Анализ основан на статистических данных, включающих информацию о заболеваемости и смертности от рака. Расчет статистических пока-

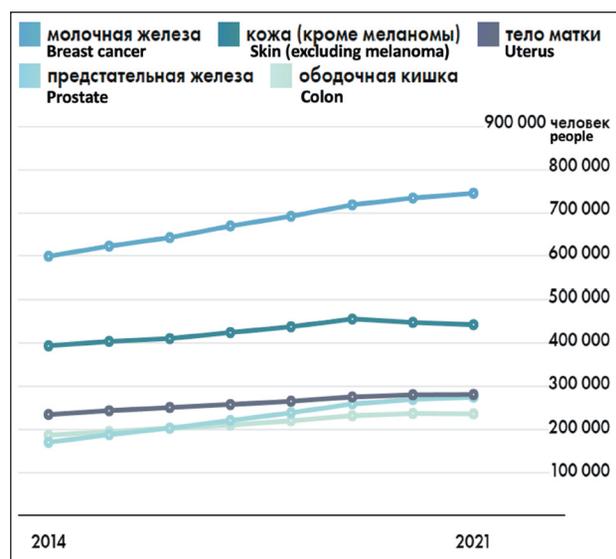


Рис. 2. Топ-5 нозологий среди пациентов, состоящих на учете в онкологических учреждениях РФ [7]. Примечание:

рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Top-5 nosologies among patients registered in cancer institutions of the Russian Federation [7]. Note: created by the authors

зателей осуществлен с применением методических рекомендаций ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ [8]. Проводился систематический эпидемиологический обзор литературных данных (PRISMA) в библиографических базах данных Elibrary, PubMed, MEDLINE, Google Scholar по ключевым словам.

Результаты

В современной медицинской науке и системе здравоохранения актуальность проблемы онкологических заболеваний неоспорима. Согласно статистическим данным, с каждым годом число пациентов, сталкивающихся с онкологическими диагнозами, увеличивается [9], что подчеркивает необходимость постоянного развития методов диагностики и лечения. Несмотря на многолетние исследования в этой области, многие вопросы остаются открытыми и требуют дополнительного изучения [10].

Выживаемость больных онкологическими заболеваниями в США продолжает расти из-за повышения численности и старения населения, а также достижений в области раннего выявления и лечения [11]. В России ежегодно от ЗНО умирает около 300 тыс. человек (2021 г. – 278 992 человека, 2020 г. – 278 992 человека, 2019 г. – 294 400 человек, 2018 г. – 293 704 человека). Доля ЗНО в общей структуре смертности составила 16,4 % (на первом месте болезни системы кровообращения – 46,8 %). Согласно данным статистики, в конце 2019 г. примерно 2,7 % россиян (3 928 338 чел.) являлись пациентами врачей-онкологов. Сельские жители составили 21 %, дети до 18 лет – 0,7 %, пациенты старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше) – 65,7 %, трудоспособного возраста с 16 лет – 33,7 %, с 18 лет – 33,5 % (данные формы № 12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации») [5–7].

Система здравоохранения в России регламентирует пожизненное диспансерное наблюдение онкологических больных, снятие с которого возможно лишь в трех случаях: смерть пациента, неподтверждение диагноза или в случае базально-клеточной карциномы (через 5 лет при отсутствии рецидивов). Эти положения соответствуют Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного за взрослыми с онкологическими заболеваниями». Прогнозируется, что к 2025 г. распространенность онкологических заболеваний в России увеличится за счет повышения выявления рака на ранних стадиях, что, соответственно, улучшит прогноз и продолжительность жизни онкобольных после проведенного лечения [5–7].

На административных территориях России функционируют 92 онкологических диспансера (88 из них имеют стационары) и 3 специализированные онкологические больницы [5]: 55,3 % онкобольных находились на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более. В разных субъектах РФ данный показатель варьировался от 42,0 % в городе Севастополе, 43,2 % – в Магаданской области, 47,2 % – в Чукотском автономном округе, 60 % – в Республике Крым, 59,1 % – в Тверской области, до 58,7 % – в Республике Татарстан и Забайкальском крае, 58,6 % – в Калужской области, 58,4 % – в Ростовской области, 58,2 % – в Республике Северная Осетия и Новгородской области (рис. 3) [6].

Основные виды рака по распространенности, составляющие топ-12 (рис. 4 [6]): рак молочной железы – 18,3 %; рак тела матки – 7,0 %; рак предстательной железы – 6,6 %; рак ободочной кишки – 5,9 %; опухоли лимфатической и кроветворной ткани – 5,7 %; рак почки – 4,8 %; рак шейки матки – 4,7 %; рак щитовидной железы – 4,5 %; рак прямой кишки – 4,4 %; рак трахеи, бронхов и легкого – 3,7 %; рак желудка – 3,6 %. Эти виды ЗНО составляют суммарно 69,2 % всех случаев. Пациенты с опухолями кожи, исключая меланому, составляют 11,6 % случаев (рис. 4) [6]. Эти данные были обновлены, согласно последним отчетам и публикациям, представленным в официальных источниках, таких как Росстат и отчеты Министерства здравоохранения Российской Федерации [12].

Показатели распространенности рака в России в 2019 г. на 41 % превысили показатели 2009 г. Значительный прирост этого показателя ассоциирован с приростом заболеваемости, с повышением выживаемости пациентов в связи с увеличением процента положительных исходов после лечения. Лидерами данного показателя (приблизительно к 3 500 на 100 тыс. населения) являлись Республика Мордовия, Калужская и Курская области, минимальные значения (около 1 000 на 100 тыс. населения) наблюдались в Дагестане, Чечне и Тыве (рис. 5) [6]. Необходимо отметить, что на показатель распространенности в разрезе субъектов оказывают влияние и миграционные процессы – нередко пациенты переезжают в регионы с более развитой медицинской инфраструктурой.

Согласно данным статистики, в 2019 г. умерли 29 940 онкологических пациентов, не состоявших на учете в онкодиспансерах. Это означает, что на каждые 100 умерших от рака пациентов в среднем 11,1 не состояли на учете, при этом показатель варьируется от 0 (Ненецкий АО и Республика Алтай) до 26,8 (Еврейская АО) в зависимости от региона. Из них диагноз был установлен посмертно у 29 347 больных – 5,3 на 100 больных с впервые в жизни установленным диагнозом – варьирует по регионам от 0 (Ненецкий АО и Р. Алтай) до 14,0 (Еврейская АО) [6].

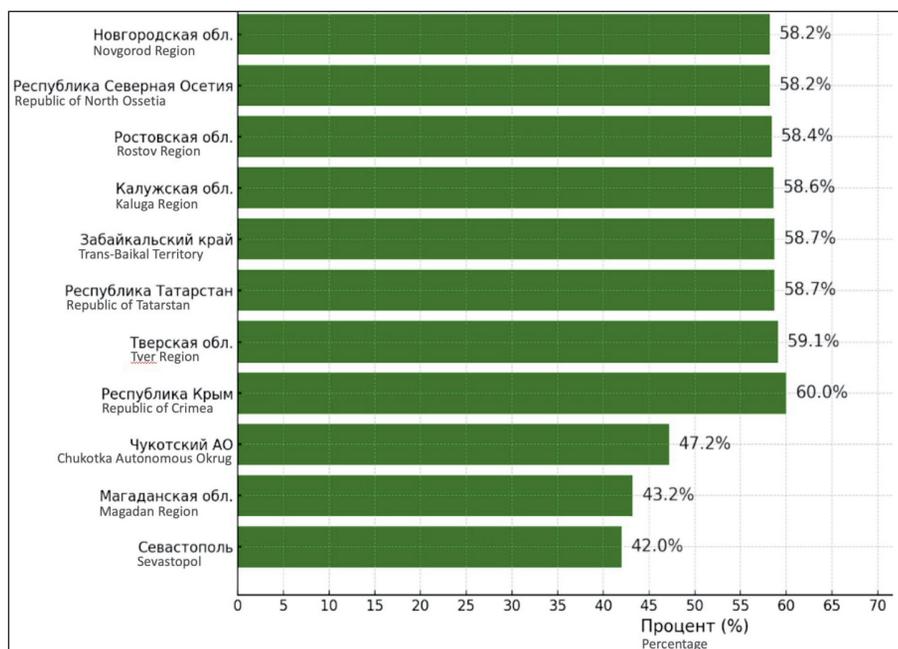


Рис. 3. Минимальный и максимальный процент онкобольных, находящихся под наблюдением на протяжении 5 и более лет, по регионам России в 2019 г. [6]. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Minimum and maximum percentage of cancer patients who have been followed-up for 5 years or more by regions in Russia in 2019 [6]. Note: created by the authors

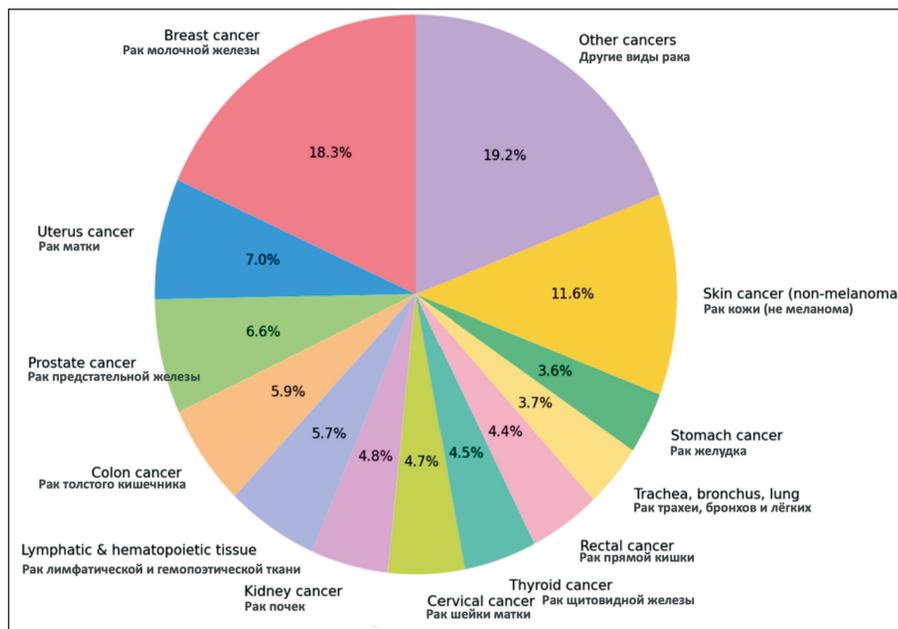


Рис. 4. Структура распространенности рака среди населения России с топографией опухолевого процесса в 2019 году [6]. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Structure of cancer prevalence among the population of Russia by tumor topography in 2019 [6]. Note: created by the authors

В 2019 г. посмертно диагноз рак был установлен у 435 пациентов: По неонкологическим причинам умерло 75 165 больных. Это соответствует 21,8 случая на 100 умерших онкобольных. Лидерами по данному показателю являются такие регионы: Пензенская (41,5), Тюменская (38,7) области, Республика Мордовия (37,3), Липецкая (36,4), Самарская (35,8) и Новгородская (35,0) области. Минимальные показатели отмечены в Вологодской области (2,8), Республике Тыва (4,0), Приморском крае (6,0), Чеченской Республике (6,1), Владимирской области (6,3) и Республике Ингушетия (6,4). По данным официальной статистики, осложнения специального противоопухолевого лечения стали причиной смерти 775 больных, что составляет 0,2 случая на 100 умерших онкобольных [6].

Самой первой и важной ступенью онкологической помощи является организация первичной диагностики онкологических заболеваний, от которой зависит уровень постановки диагноза на начальных стадиях с последующей своевременностью специализированного лечения. В 2019 г. на территории России были выявлены активно 151 882 онкологических пациента – 27,5 % (что больше предыдущих лет), в том числе I–II стадию заболевания имели 78,7 % (119 463) онкобольных.

На рис. 6 представлена группа регионов, в которых отмечено распределение активно выявленных онкологических заболеваний. При активном выявлении наименьшие показатели онкологии отмечены в Псковской области, Севастополе, Республике Кабардино-Балкария, Калининградской области и Республике Хакасия. В группу с наибольшими

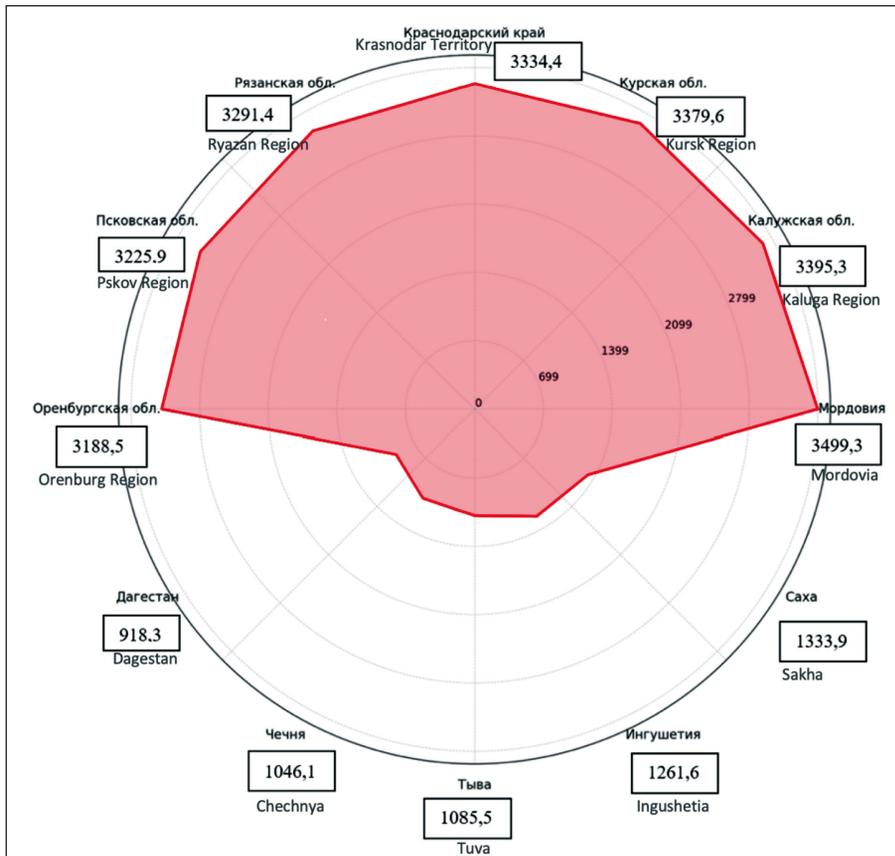


Рис. 5. Распространенность злокачественных новообразований по различным регионам России за 2019 г. [6]. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Prevalence of cancer in various regions of Russia in 2019 [6]. Note: created by the authors

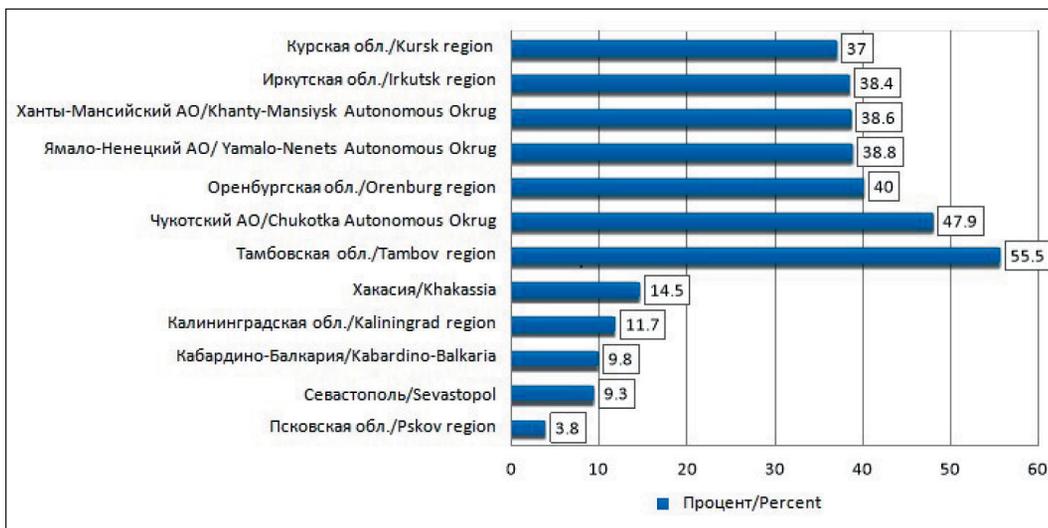


Рис. 6. Минимальные и максимальные показатели активного выявления онкологических заболеваний по регионам России за 2019 г. (%) [6]. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Minimum and maximum indicators of active detection of cancer by regions in Russia in 2019 [6]. Note: created by the authors

показателями ЗНО попали Тамбовская область, Чукотский автономный округ, Оренбургская область, Ямало-Ненецкий и Ханты-Мансийский автономные округа, Иркутская и Курская области [6]. Таким образом, проблема онкологических заболеваний в России является столь же актуальной, как и во всем мире. Доля ЗНО в структуре смертности от всех причин остается на высоком уровне. Регулярное медицинское наблюдение онкологических больных и диспансерный учет

являются инструментами, которые позволяют контролировать состояние пациентов, предоставляя им специализированную помощь пожизненно, а также формировать статистику распространения рака и смертности.

Уровень выявления и распространенности ЗНО отличается по регионам, что свидетельствует о неравномерном доступе к квалифицированной лечебно-диагностической онкологической помощи. Прогнозируется увеличение распространенно-

сти онкологических заболеваний к 2025 г. в связи с улучшением диагностики рака на ранних стадиях и эффективности лечения, что, в свою очередь, приведет к повышению показателей выживаемости.

Обсуждение

Злокачественные новообразования являются одним из наиболее серьезных и распространенных заболеваний в различных странах мира. Россия не является исключением. При этом наблюдаются определенные демографические особенности и возрастные факторы, которые влияют на распространенность и выживаемость пациентов с ЗНО [13]. Смертность от ЗНО в России также имеет ярко выраженные различия по возрастным группам. Наиболее высокий уровень заболеваемости и смертности от ЗНО наблюдается среди пожилых групп населения [13].

Фундаментом успешной борьбы с ЗНО является применение специализированных мероприятий, которые в первую очередь включают в себя проведение профилактических осмотров для ранней диагностики и формирования групп онкологического риска [14]. Следующим этапом в предоставлении онкологической помощи является уточняющая диагностика заболевания, степени его распространенности и непосредственно лечение, а именно применение инновационных подходов, таких как персонализированная терапия, основанная на генетическом профиле опухоли, и иммунотерапия [15]. Эти методы в сочетании с традиционными подходами специального лечения позволяют достигать заметных результатов в лечении ЗНО, значительно улучшать качество жизни пациентов. Глубокое понимание причин заболевания и выявление ключевых факторов риска являются наиболее важными аспектами современной медицинской науки. Например, J. Singer et al. описано исследование, в котором 69 пациентов с 01.05.2016 по 31.12.2019 проходили лечение и были рассмотрены для комплексного геномного профилирования опухолей. Большинство пациентов имели метастазы, у пациентов с местнораспространенными ЗНО были опухоли области головы и шеи, карцинома поджелудочной железы, аденокарцинома желчного пузыря. По возможности предпочтение отдавалось тестированию образцов солидных опухолей. В целом, 64 из 69 образцов удалось подвергнуть молекулярному профилированию. Среднее количество обнаруженных генетических изменений составило 4. Учитывая 64 успешных геномных профиля, в 63 % обнаружены действенные изменения. У 20 пациентов обнаружена 1 активная мутация, у 14 – 2, у 5 – 3, у 1 пациента – 4. Исследование доказало повышение выживаемости пациентов за счет персонализации лечения, основанного на геномном профилировании [16].

За последние десятилетия медицинская наука добилась значительных прорывов в онкологии, что

позволило внедрить ряд инновационных методов диагностики и лечения рака, которые открывают новые перспективы для пациентов [17]. При выборе метода лечения врачи и пациенты сталкиваются с необходимостью взвесить множество факторов, включая эффективность лечения, возможные побочные соматические явления и экономическую составляющую. Значительное внимание уделялось сравнению различных подходов к лечению рака [18]. Например, при лечении РМЖ молекулярный профиль опухоли определяет персонализированный подход, у пациенток с повышенной экспрессией HER2 выше эффективность таргетной терапии с использованием трастузумаба [16]. При этом выбор метода лечения зависит и от индивидуальных характеристик пациента, включая его общее состояние, возраст, коморбидность и личные предпочтения.

Онкологическое заболевание является серьезным испытанием не только для физического, но и для психологического состояния пациента. Рак может вызывать глубокие эмоциональные переживания, такие как страх, тревога и депрессия. Эти чувства могут усиливаться изоляцией во время длительного лечения и изменениями в социальной жизни пациента. Психологическая поддержка в онкологии признана критически важной на всех этапах лечения. Исследования показывают, что психотерапевтическая помощь может улучшить качество жизни пациентов, помогая им справляться с эмоциональными трудностями и адаптироваться к новым жизненным обстоятельствам [16]. Кроме того, стабильное психологическое состояние может способствовать улучшению физического состояния пациента, поскольку существует связь между психологическим благополучием и иммунным ответом организма [16].

В контексте анализа онкологической ситуации в России можно отметить, что, несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения рака, психологическая поддержка пациентов остается одним из актуальных и в то же время недооцененных направлений онкологической помощи. Поэтому важно уделять особое внимание разработке и внедрению программ психологической поддержки онкологических больных, а также обучению медицинских специалистов основам психотерапии [16].

Одной из ключевых инноваций последних лет является иммунотерапия рака [19]. Этот метод лечения направлен на активацию иммунной системы организма для борьбы с раковыми клетками. Доказано, что иммунотерапия высокоэффективна при лечении некоторых форм рака, включая меланому и рак легких. Важно отметить, что этот метод может быть особенно эффективен для пациентов с определенными генетическими мутациями.

На современном этапе достигнуты значительные успехи в области таргетной терапии, нацелен-

ной на специфические молекулярные мишени в раковых клетках, что позволяет достичь высокой эффективности лечения при минимальных побочных эффектах. Таргетные препараты, такие как ингибиторы тирозинкиназы, произвели революцию в лечении хронического миелолейкоза и других ЗНО [19]. Прогресс в области лучевой терапии позволяет применение современной аппаратуры с точно направленным излучением на опухоль, сводя к минимуму воздействие на окружающие здоровые ткани. Это снижает риск побочных эффектов и повышает эффективность лечения [19]. В контексте анализа онкологической ситуации в России можно сделать вывод, что необходимо активно внедрять и делать эти инновационные методы доступными для всех пациентов. Это не только увеличит шансы на успешное лечение, но и значительно улучшит качество жизни пациентов во время терапии и в послеоперационном периоде.

Заключение

Проблема онкологических заболеваний в России, как и в остальном мире, остается крайне актуальной и требует постоянного развития медицинских технологий. В последние годы наблюдается значительное увеличение числа новых случаев ЗНО, что ассоциировано с увеличением продолжительности жизни, прогрессом в области медицинской диагностики и модернизацией онкологических учреждений в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» и улучшением качества и охвата населения скринингом рака. Однако, несмотря на прогресс в области медицины, смертность от ЗНО остается на высоком уровне. Региональный анализ онкологической помощи и смертности от рака в контексте

России выявил важные факторы, влияющие на эффективность медицинской помощи. Результаты анализа подчеркивают необходимость совершенствования системы онкологической помощи, особенно в регионах с повышенной заболеваемостью и смертностью, к которым относятся Республика Мордовия, Пензенская, Тюменская, Липецкая, Самарская и Новгородская области. Минимальные показатели отмечены в Вологодской области, Республике Тыва, Приморском крае, Чеченской Республике, Владимирской области и Республике Ингушетия.

Регулярное медицинское наблюдение и диспансерный учет онкологических больных являются ключевыми инструментами в борьбе с раком, позволяющими контролировать состояние пациентов и предоставлять им специализированную помощь. Кроме того, эти меры способствуют формированию точной статистики распространения рака и смертности, что необходимо для разработки эффективных стратегий борьбы со ЗНО.

Прогнозируется, что к 2025 г. распространенность онкологических заболеваний в России увеличится благодаря развитию диагностических методов с повышением их чувствительности и специфичности, что, в свою очередь, приведет к повышению ранней диагностики и своевременности лечения с ростом выживаемости онкологических больных. Активное выявление ЗНО остается важнейшим элементом в эффективном лечении рака и улучшении качества жизни пациентов. Необходимо продолжать усилия по совершенствованию системы здравоохранения, увеличению доступности и качества онкологической помощи, а также активному внедрению инновационных методов диагностики и лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dunn J. It Is Time to Close the Gap in Cancer Care. *JCO Glob Oncol.* 2023; 9. doi: 10.1200/GO.22.00429.
2. Kang M.J., Won Y.J., Lee J.J., Jung K.W., Kim H.J., Kong H.J., Im J.S., Seo H.G.; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2019. *Cancer Res Treat.* 2022; 54(2): 330–44. doi: 10.4143/crt.2022.128.
3. Bray F., Laversanne M., Weiderpass E., Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021; 127(16): 3029–30. doi: 10.1002/cncr.33587.
4. Barchuk A., Raskina Y., Tursun-Zade R., Craig H., Are C., Gushchin V. Cancer on the Global Stage: Incidence and Cancer-Related Mortality in the Russian Federation. *JAMA. ASCO Post.* 2022.
5. Онкология в регионах России. Если быть точным. [*Oncology in the regions of Russia. To be precise (in Russian)*]. [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. URL: <https://tochno.st/materials/onkologiya-v-regionakh-rossii-new>.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2021*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 239 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-85502-255-1.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2021*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-85502-275-9.
8. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2014. 40 с. [*Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinsky V.V. Characteristics and methods for calculating medical and statistical parameters used in oncology*. Moscow, 2014. 40 p. (in Russian)].
9. Каприн А.Д. Как получить самую достоверную информацию о пациентах. Национальная онкологическая программа {2030}. 2021; (4): 20–22. [*Kaprin A.D. How to get the most reliable information about patients. National Oncology Program {2030}*. 2021; (4): 20–22. (in Russian)].
10. Луд Н.Г., Лысов А.И., Дейкало В.П., Малашко В.А. Онкологическая служба – важная составляющая демографической безопасности страны. Онкологический журнал. 2009; 3(3): 88–93. [*Lud N.G., Lysov A.I., Deikalo V.P., Malashko V.A. Cancer service: an important component of the country's demographic safety. Oncology Journal.* 2009; 3(3): 88–93. (in Russian)]. EDN: RPURPP.
11. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., Rowland J.H., Yabroff K.R., Alfano C.M., Jemal A., Kramer J.L., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(5): 363–85. doi: 10.3322/caac.21565.
12. Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. Росстат. М., 2023. 179 с. [*Healthcare in Russia. 2023: Stat. collection. Rosstat.* Moscow, 2023. 179 p. (in Russian)].
13. Мерабишвили В.М., Шахзадова А.О., Беляев А.М., Кулева С.А., Перельгин В.В. Состояние онкологической помощи в России: особенности локализационной структуры, качества учета и выживаемости больных ЗНО среди основных возрастных групп населения (популяционное исследование). Часть 6. Формулы Фармации. 2024; 6(1): 16–28. [*Merabishvili V.M., Shakhzadova A.O., Belyaev A.M., Kuleva S.A., Perelygin V.V. The State of Oncology Care in Russia: Localization Structure Features, Quality of Recording, and Survival of Cancer Patients in the*

Major Age Groups of the Population (population study). Part 6. Pharmacy Formulas. 2024; 6(1): 16–28. (in Russian). doi: 10.17816/phf626589. EDN: CRHTUS.

14. *Гордиенко В.П., Ильющенко А.С.* Заболеваемость, смертность и состояние онкологической помощи больным раком ободочной кишки в условиях Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 5–16. [Gordienko V.P., Ilyushenok A.S. Cancer incidence and mortality and state of cancer care for colorectal cancer patients in the Russian Far East. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 5–16. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-5-16. EDN: FRDSFJ.

15. *Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенов А.В.* Эпидемиология злокачественных новообразований в мире. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1(5): 95–101. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Khryapenkov A.V. Worldwide cancer epidemiology. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1(5): 95–101. (in Russian)]. EDN: UTGCBL.

16. *Singer J., Brauneck E., Zwickl-Traxler E., Pecherstorfer M.* Evaluation of personalized cancer therapies based on comprehensive genomic profiling in a middle-sized oncologic center in Austria, the University Clinic Krems. Transl Oncol. 2021; 14(5). doi: 10.1016/j.tranon.2021.101021.

17. *Парамонов В.В., Черкашин Е.А., Федоров Р.К., Сенькин Ю.Г., Лалетин В.Г.* О результатах разработки информационной системы «Популяционный раковый регистр». Сибирский медицинский жур-

нал. 2009; (3): 87–91. [Paramonov V.V., Cherkashin E.A., Fedorov R.K., Senkin Yu.G., Laletin V.G. On development results of information system “Population cancer registry”. Siberian Medical Journal. 2009; (3): 87–91. (in Russian)]. EDN: KTVOHD.

18. *Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю.* Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. Злокачественные опухоли. 2019; 9(1): 6–9. [Minakov S.N., Levina Y.V., Prostov M.Y. Population-based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. Malignant Tumors. 2019; 9(1): 6–9. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9. EDN: EVWUNI.

19. *Кику П.Ф., Алексеева Г.Н., Измайлова О.А., Юдин С.В., Юдин С.С., Морева В.Г., Сухова А.В.* Модель организации онкологической помощи населению региона. Здравоохранение Российской Федерации. 2017; 61(6): 284–91. [Kiku P.F., Alekseeva G.N., Izmaylova O.A., Iudin S.V., Iudin S.S., Moreva V.G., Sukhova A.V. The model of organization of oncologic care of population of region. Health Care of the Russian Federation. 2017; 61(6): 284–91. (in Russian)]. doi: 10.18821/0044-197%D0%A5-2017-61-6-284-291. EDN: YPWZYZ.

Поступила/Received 28.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 22.10.2024

Принята к публикации/Accepted 11.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самсонов Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2971-5873.

Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор 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); ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8073-0899. Author ID (Scopus): 16175361500. ORCID: 0000-0002-0792-6012.

ВКЛАД АВТОРОВ

Самсонов Юрий Владимирович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Костин Андрей Александрович: общее руководство проектом, 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.

ABOUT THE AUTHORS

Yuriy V. Samsonov, MD, PhD, Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Leading Researcher, Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2971-5873.

Andrey A. Kostin, MD, DSc, Corresponding Member of the RAS, Professor of the RAS, First Vice-Rector – Vice-Rector for Research, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course in Oncurology of the Medical Institute, RUDN University (Moscow, Russia); Leading Researcher, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 16175361500. ORCID: 0000-0002-0792-6012.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuriy V. Samsonov: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey A. Kostin: general project management, study analysis, 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.

Для цитирования: Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Ахметзянов Ф.Ш., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Подлужный Д.В. Непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций в составе мульти-висцеральных операций с сосудистыми вмешательствами. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 26–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-26-33

For citation: Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Akhmetzyanov F.Sh., Polyakov A.N., Kudashkin N.E., Podluzhny D.V. Immediate outcomes of pancreatoduodenectomy in multivisceral surgery with vascular resection. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 26–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-26-33

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ИСХОДЫ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ В СОСТАВЕ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ С СОСУДИСТЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ

В.И. Егоров^{1,2,3}, А.Г. Котельников¹, Ю.И. Патютко¹, Ф.Ш. Ахметзянов^{2,3},
А.Н. Поляков¹, Н.Е. Кудашкин¹, Д.В. Подлужный¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан
им. проф. М.З. Сигала
Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

Аннотация

Цель исследования – изучить непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций (ПДР) в составе мультивисцеральных операций (МВО), сопровождающихся сосудистыми венозными вмешательствами. **Материал и методы.** В исследование включено 145 больных, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция с вмешательством на магистральных венозных сосудах (верхняя брыжеечная вена, воротная вена, нижняя полая вена). Пациенты разделены на две группы: МВО с ПДР (основная группа) – 32 больных и ПДР (контрольная группа) – 113 больных. **Результаты.** В непосредственных исходах в обеих группах значимых различий не выявлено. Панкреатический свищ чаще развивался в группе МВО с ПДР, чем в группе ПДР (25 vs 11,5 %, $p=0,055$). Частота тромбоза резецированной вены в группе МВО с ПДР – 9,4 %, в контрольной группе – 1,8 % ($p=0,07$). Внутривнутрибрюшное кровотечение в послеоперационном периоде – 6,2 vs 8 % ($p=1,0$). Послеоперационная летальность в группе МВО с ПДР составила 6,2 %, в группе ПДР – 8,8 % ($p=1,0$). Истинная инвазия в сосуды при патоморфологическом исследовании подтверждена у 20 (64,5 %) больных в группе МВО с ПДР и у 81 (71,7 %) в группе ПДР ($p=0,44$). **Заключение.** Несмотря на отсутствие значимых различий, венозные резекции при мультивисцеральных операциях с панкреатодуоденальной резекцией демонстрируют более высокий уровень осложнений со стороны панкреатодигестивного анастомоза, более высокую частоту тромбоза резецированных вен по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией без резекции смежных органов, что необходимо иметь в виду при планировании операции и ведении послеоперационного периода.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, резекция сосудов, мультивисцеральная операция, тромбоз, кровотечение.

IMMEDIATE OUTCOMES OF PANCREATODUODENALECTOMY IN MULTIVISCERAL SURGERY WITH VASCULAR RESECTION

V.I. Egorov^{1,2,3}, A.G. Kotelnikov¹, Yu.I. Patyutko¹, F.Sh. Akhmetzyanov^{2,3},
A.N. Polyakov¹, N.E. Kudashkin¹, D.V. Podluzhny¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia
49, Butlerov St., Kazan, 420000, Russia

³Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after
Prof. M.Z. Sigal
29, Sibirskiy trakt, Kazan, 420029, Russia

Abstract

Purpose: to study the immediate outcomes of pancreaticoduodenectomy (PD) in multivisceral surgeries (MVS) with vascular resections. **Material and Methods.** The study included 145 patients who underwent pancreaticoduodenectomy with resection of the major vessels, including the superior mesenteric vein, the portal vein, and the inferior vena cava. These patients were divided into two groups. The main group included 32 patients who underwent MVS with PD, and the control group consisted of 113 patients who underwent PD. **Results.** There were no statistically significant differences in the immediate outcomes between two groups. Pancreatic fistula developed more often in the MVS with PD group than in the PD group (25 vs 11.5 %, $p=0.055$). The incidence of resected vein thrombosis in the main group was 9.4 %, in the control group was 1.8 % ($p=0.07$). Postoperative intra-abdominal bleeding was 6.2 % vs 8 % ($p=1.0$). Postoperative mortality was 6.2 % in the MVS with PD group and 8.8 % in the PD group ($p=1.0$). True vascular invasion was confirmed by pathomorphological examination in 20 (64.5 %) cases in the MVS with PD group and in 81 (71.7 %) cases in the PD group ($p=0.44$). **Conclusion.** Although no statistically significant differences were observed between the two groups, venous resections in multivisceral surgeries involving pancreaticoduodenectomy demonstrated a higher incidence of pancreatodigestive anastomosis complications and a higher frequency of venous thrombosis compared to pancreaticoduodenectomy without resection of adjacent organs, which must be taken into account when planning surgery and managing the postoperative period of this category of patients.

Key words: pancreatic cancer, pancreatoduodenectomy, vascular resection, multivisceral operation, thrombosis, bleeding.

Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является операцией выбора при лечении больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) органов периапулярной зоны [1]. Это сложное вмешательство, которое сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 54,7 % [2]. В 13–30,3 % случаев ПДР может сопровождаться вмешательствами на верхней брыжеечной вене (ВБВ) и/или воротной вене (ВВ) вследствие местной распространенности опухоли, что усложняет выполнение операции [3, 4]. Панкреатодуоденальная резекция с сосудистыми резекциями ожидаемо характеризуется более высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 72 %, чем ПДР без резекции сосудов [5]. Несмотря на сложность и травматичность ПДР с резекцией сосудов, считается, что данные операции с онкологической точки зрения обоснованы и позволяют повысить продолжительность жизни больных [6].

Панкреатодуоденальная резекция может выполняться в составе так называемых мультивисцеральных операций (МВО), когда ПДР сочетается с

резекцией/удалением других органов, не входящих в стандартный объем вмешательства. Мультивисцеральные операции с ПДР могут выполняться как при ЗНО периапулярной зоны, так и при ЗНО за пределами данной анатомической системы (местнораспространенные опухоли желудка, ободочной кишки, почки, печени и желчных путей, желчного пузыря), а также при первично-множественных синхронных новообразованиях [7–9]. По сравнению с ПДР без резекции смежных органов при данных операциях послеоперационные осложнения развиваются чаще, достигая 75 % случаев, а послеоперационная летальность может составлять 25 % [10].

Мультивисцеральные операции с ПДР, так же как ПДР без резекции смежных органов, могут сопровождаться вмешательствами на магистральных венах, что позволяет предполагать более высокую частоту послеоперационных осложнений и летальности. Однако на настоящий момент мы не встретили отдельных исследований, посвященных результатам МВО с ПДР, которые сопровождаются сосудистыми резекциями. Не освещены непосредственные исходы, показывающие переносимость данных вмешательств, и нет доказательств онко-

логической целесообразности выполнения этих операций. Указанное обстоятельство побудило провести данное исследование.

Цель исследования – изучить непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций в составе мультивисцеральных операций, сопровождающихся сосудистыми венозными вмешательствами.

Материал и методы

Исследование ретроспективное, когортное, двуцентровое, сравниваемое. В исследование включены все пациенты, которые с января 2011 г. по апрель 2024 г. перенесли ПДР с резекцией венозных сосудов по поводу ЗНО различных локализаций в двух учреждениях (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» им. М.З. Сигала МЗ РТ). Всего за данный временной интервал было выполнено 1 083 ПДР по поводу ЗНО различных локализаций. Из них у 145 (13,4 %) больных ПДР сопровождалась вмешательствами на магистральных венозных сосудах (верхняя брыжеечная вена (ВБВ), воротная вена (ВВ), нижняя полая вена (НПВ)). Для дальнейшего изучения данные пациенты были разделены на две группы: МВО с ПДР (основная группа) – 32 больных и стандартная ПДР (группа сравнения) – 113 больных.

Изучены клиничко-демографические показатели больных (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), физический статус по шкале ECOG, функциональный статус по шкале ASA, сопутствующие заболевания, характеристики поджелудочной железы, частота химиотерапии), характер и объем операций и их непосредственные исходы. Послеоперационные осложнения и летальность учитывались за 90-дневной период.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия

Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа в исследование включено 145 пациентов, у которых ПДР сопровождалась венозными сосудистыми вмешательствами (табл. 1). В обеих группах основной локализацией опухоли была опухоль головки поджелудочной железы – 24 (75 %) в группе МВО с ПДР и 100 (88,5 %) в группе ПДР. У 7 (21,9 %) больных в группе МВО с ПДР операция выполнялась по поводу опухолей органов не периапулярной области.

Из 32 случаев МВО с ПДР у 12 больных операция комбинировалась с резекцией ободочной кишки, у 9 – с резекцией печени в разных объемах, у 4 – с резекцией тонкой кишки, у 2 – с субтотальной дистальной резекцией желудка, у 2 – с гемиколэктомией справа и нефрэктомией, у 1 – с гемиколэктомией справа и резекцией печени, у 1 – с гастрэктомией и у 1 – с нефрэктомией.

В группе МВО с ПДР больные чаще были оценены в 2–3 балла по шкале ECOG (11 (34,4 %) vs 8 (9,6 %), $p=0,001$), у них реже проводилась неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) (4 (12,5 %) vs 39 (34,5 %), $p=0,016$), был меньше диаметр Вирсунгова протока (0,35 (0,2–0,5) vs 0,5 (0,3–0,6) см, $p=0,013$). По остальным показателям значимых отличий не установлено (табл. 2). В группе ПДР чаще проводилась одновременная резекция ВБВ и ВВ (67 (59,3 %) vs 12 (37,5 %)) и реже НПВ (1 (0,9 %) vs 3 (9,4 %)), $p=0,008$). Интраоперационная кровопотеря оказалась значимо больше в группе ПДР (1200 (650 – 2000) vs 500 (400 – 1550) мл, $p=0,007$) (табл. 3).

Непосредственные исходы в обеих группах значимо не различались (табл. 4). Следует отметить, что панкреатический свищ чаще развивался в группе МВО с ПДР (25 vs 11,5 %, $p=0,055$), в группе

Таблица 1/ Table 1

Локализация опухолей больных в сравниваемых группах Localization of tumors in patients of both groups

Локализация опухоли/Tumor localization	МВО с ПДР/ MVS with PD (n=32)	ПДР/PD (n=113)
ЗНО головки поджелудочной железы/Tumor of the head of the pancreas	24 (75 %)	100 (88,5 %)
Рак желудка/Gastric cancer	3 (9,4 %)	–
Рак толстой кишки/Colon cancer	3 (9,4 %)	–
Рак Фатерова сосочка/Carcinoma of the Vater's ampulla	1 (3,1 %)	–
Рак почки/Kidney cancer	1 (3,1 %)	–
Рак дистального холедоха/Cancer of the distal common bile duct	–	11 (9,7 %)
ЗНО двенадцатиперстной кишки/Tumors of the duodenum	–	2 (1,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: MVS with PD – multivisceral operation with pancreatoduodenectomy, PD – pancreatoduodenectomy; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Клинико-демографические показатели больных
Clinical and demographic parameters of patients

Показатели/Parameters	МВО с ПДР/ MVS with PD (n=32)	ПДР/PD (n=113)	P-value
Пол/Gender			
Мужской/Male	10 (31,2 %)	52 (46 %)	0,13
Женский/Female	22 (68,8 %)	61 (54 %)	
Возраст, лет/Age, years	59 (55,25–65)	62 (56–66)	0,3
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index	23 (21,75–25)	23,5(22–27)	0,2
ECOG			
0–1	21 (65,6 %)	75 (90,4 %)	0,001
2–3	11 (34,4 %)	8 (9,6 %)	
ASA			
1–2	27 (84,4 %)	66 (79,5 %)	0,5
3	5 (15,6 %)	17 (20,5 %)	
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	4 (12,5 %)	16 (19,3 %)	0,3
Стенокардия напряжения/Angina pectoris	7 (21,9 %)	17 (20,5 %)	0,8
Постинфарктный кардиосклероз/Post-infarction cardiosclerosis	0	4 (4,8 %)	0,5
Нарушения ритма сердца/Heart rhythm disturbances	4 (12,5 %)	5 (6 %)	0,26
Цереброваскулярная болезнь/Cerebrovascular disease	2 (6,2 %)	3 (3,6 %)	0,6
Гипертоническая болезнь/Hypertension	19 (59,4 %)	44 (53 %)	0,5
Ожирение/Obesity	1 (3,1 %)	13 (11,5 %)	0,15
Неoadъювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy	4 (12,5 %)	39 (34,5 %)	0,016
Адъювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy	21 (65,6 %)	70 (61,9 %)	0,7
Поджелудочная железа/Pancreas			
«Мягкая»/“Soft”	11 (34,4 %)	36 (31,9 %)	0,7
«Плотная»/“Dense”	21 (65,6 %)	77 (68,1 %)	
Диаметр Вирсунгова протока, см/Wirsung's duct diameter, cm	0,35 (0,2–0,5)	0,5 (0,3–0,6)	0,013

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Характеристика сосудистых вмешательств в сравниваемых группах
Characteristics of vascular resections in both groups

Показатели/Parameters	МВО с ПДР/ MVS with PD (n=32)	ПДР/PD (n=113)	P-value
Резецированные вены/Resected veins			
ВБВ/SMV	17 (53,1 %)	45 (39,8 %)	0,008
ВБВ/ВВ/SMV/PV	12 (37,5 %)	67 (59,3 %)	
НПВ/IVC	3 (9,4 %)	1 (0,9 %)	
Циркулярная резекция, см/Circular resection, cm	3 (2–4 %)	4 (3–4 %)	0,11
Пристеночная резекция, см/Parietal resection, cm	2 (1–2 %)	1 (1–2 %)	0,22
Пластика вены/Vein plastic surgery			
Пристеночный шов/Parietal suture	13 (40,6 %)	28 (24,8 %)	0,12
Сосудистый анастомоз конец в конец/End-to-end vascular anastomosis	14 (43,8 %)	42 (37,2 %)	
Протезирование/Prosthetics	5 (15,6 %)	43 (38 %)	
Время операции, мин/Operation time, min	317,5 (240–362,5)	320 (270–360)	0,749
Кровопотеря, мл/Blood loss, ml	500 (400–1550)	1200 (650–2000)	0,007
Истинная инвазия в сосуды/True vascular invasion	20 (64,5 %)	81 (71,7 %)	0,440

Примечания: ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ВБВ/ВВ – верхняя брыжеечная вена/воротная вена; НПВ – нижняя полая вена; таблица составлена авторами.

Notes: SMV – superior mesenteric vein; SMV/PV – superior mesenteric vein/portal vein; IVC – inferior vena cava; created by the authors.

Непосредственные исходы операций в сравниваемых группах
Immediate outcomes of surgeries in both groups

Показатели/Parameters	МВО с ПДР/ MVS with PD (n=32)	ПДР/PD (n=113)	P-value
Clavien–Dindo	1–2 13 (40,6 %)	40 (35,4 %)	0,7
	≤3 11 (34,4 %)	37 (32,7 %)	
Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза/ Pancreatico–digestive anastomosis leak	2 (6,2 %)	4 (3,6 %)	0,6
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза/ Biliodigestive anastomosis leak	1 (3,1 %)	6 (5,4 %)	1,0
Панкреонекроз/Pancreatic necrosis	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	1,0
Панкреатический свищ/Pancreatic fistula	8 (25,0 %)	13 (11,5 %)	0,055
Внутрибрюшной абсцесс/intra–abdominal abscess	0 (0,0 %)	4 (3,6 %)	0,5
Кровотечение из зоны операции/Bleeding from the surgical area	2 (6,2 %)	9 (8,0 %)	1,0
Кровотечение из язв желудка/Bleeding from gastric ulcers	0 (0,0 %)	9 (8,0 %)	0,2
Релапаротомия/Relaparotomy	2 (6,2 %)	9 (8 %)	1,0
Пневмония/Pneumonia	1 (3,1 %)	9 (8 %)	0,4
Гастростаз/Gastrostasis	10 (31,2 %)	50 (44,2 %)	0,18
Тромбоз резецированной вены/Thrombosis of the resected vein	3 (9,4 %)	2 (1,8 %)	0,07
Послеоперационная летальность/Postoperative mortality	2 (6,2 %)	10 (8,8 %)	1,0

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ПДР чаще наблюдались язвенные кровотечения из желудка (8 vs 0 %, p=0,2). Общая частота тромбоза резецированной вены составила 3,4 %. Обращает на себя внимание более высокая частота тромбоза резецированной вены в группе МВО с ПДР (9,4 vs 1,8 %, p=0,072). Послеоперационные кровотечения в зоне операции наблюдались у 2 (6,2 %) больных в группе МВО с ПДР и у 9 (8 %) в группе ПДР. У одного пациента из группы МВО с ПДР кровотечение развилось на фоне тромбоза резецированной вены в сочетании с ДВС-синдромом, что привело к летальному исходу. У второго пациента кровотечение проявилось в виде одномоментного поступления крови по дренажам из брюшной полости, оно остановлено консервативными методами, и рецидивов кровотечения не было. У 8 (88,9 %) из 9 больных в группе ПДР кровотечение носило аррозивный характер, что было обусловлено панкреатическим свищем, причем у 5 (55,6 %) из них потребовалась релапаротомия. У 1 (11,1 %) в группе ПДР кровотечение развилось в первые 24 ч после операции.

Из 9 умерших больных в группе ПДР у 1 (10 %) пациента причиной летального исхода были осложнения, связанные с сосудистым вмешательством – тромбоз резецированной вены с исходом в синдром полиорганной недостаточности. Оба (100 %) случая летальных исходов в группе МВО с ПДР были обусловлены осложнениями, связанными с сосудистым вмешательством.

Обсуждение

Мультивисцеральные операции с ПДР являются редкими хирургическими вмешательствами в об-

щей структуре панкреатодуоденальных резекций, а случаев данных операций, сопровождающихся сосудистыми резекциями, еще меньше [7–9]. В доступных источниках нами не найдено подобного рода исследований, где бы анализировались отдельно результаты сосудистых резекций при МВО с ПДР. В связи с чем мы объединили опыт двух отечественных онкологических клиник с целью получения репрезентативного материала и изучения непосредственных результатов такого рода оперативных вмешательств. Частота сосудистых вмешательств при ПДР по поводу опухолей различных органов периапулярной зоны, по данным литературы, колеблется от 11 до 30,3 % [3, 11, 12]. В нашем исследовании общая частота венозных резекций во всей структуре ПДР составила 13,4 %, а в структуре МВО с ПДР – 12,7 %. Следует отметить, что 21,9 % случаев венозных резекций в группе МВО с ПДР приходилось на операции не по поводу опухолей органов периапулярной зоны.

Обращает на себя внимание уровень кровопотери в группе ПДР, который оказался выше, чем в группе МВО с ПДР (1200 (650–2000) vs 500 (400–1550) мл, p=0,007). При анализе факторов было установлено, что наличие в анамнезе желтухи (1500 (700–2650) vs 700 (500–800) мл, p<0,001), наличие метастазов в лимфатических узлах (1500 (700–2500) vs 750 (525–1675) мл, p=0,027), а также наличие периневральной инвазии (1400 (700–2600) vs 750 (600–1500) мл, p=0,041) достоверно увеличивают объем интраоперационной кровопотери. По уровню наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах (68,8 vs 59,3 %, p=0,3) и периневральной инвазии (62,5 vs 74,8 %, p=0,2) в

обеих группах не было значимых отличий. В то же время в группе ПДР достоверно чаще встречалась механическая желтуха (77 vs 59,4 %, $p=0,047$). Вероятно, данным фактом можно объяснить более высокий уровень кровопотери в группе ПДР.

Панкреатодуоденальные резекции с венозными резекциями сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений. По данным метаанализа A. Oba et al. [4], послеоперационные осложнения регистрировались с частотой до 86 % случаев, осложнения Clavien–Dindo ≥ 3 – до 56 %, а летальность достигала 11,5 %. Основными осложнениями, связанными непосредственно с резекцией сосудов, являются тромбоз резецированных сосудов (2,7–9 %) и ранние (в первые 24 ч) послеоперационные кровотечения (0,5–1,4 %) [3, 5, 13]. В нашем исследовании частота осложнений Clavien–Dindo ≥ 3 при ПДР без резекции смежных органов составила 32,7 %, тромбоз резецированных вен отмечен в 1,8 % случаев, ранние послеоперационные кровотечения зарегистрированы у 1 (0,9 %) больного, летальность составила 8,8 %. Непосредственные исходы оперативных вмешательств в нашем исследовании у больных с ПДР, в целом, соответствуют литературным данным, что, в свою очередь, делает правомочным использование их в качестве группы сравнения.

Мультивисцеральные операции с ПДР – редкие и травматичные вмешательства, которые сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 72 %, и послеоперационной летальности до 25 % [7–9]. При данных операциях может возникнуть необходимость в резекции сосудов, что повышает риск осложнений и летальности. По данным нашего исследования, сосудистые резекции в группе МВО с ПДР выполнялись в 78,1 % по поводу опухолей органов периапулярной зоны, у 21,9 % больных – по поводу опухолей органов за пределами данной анатомической системы.

При сравнении клинико-демографических показателей в группе ПДР достоверно чаще проводилась НАХТ. Вероятно, причиной этого является тот факт, что физический статус пациентов в группе МВО с ПДР значимо чаще оценивался в 2–3 балла по шкале ECOG, что, видимо, препятствовало проведению НАХТ. Как известно, НАХТ может влиять на развитие послеоперационных осложнений после ПДР. S.L. Zetterval. et al. [14] изучили влияние разных видов неоадьювантной терапии на развитие панкреатического свища и выявили, что у пациентов, получавших НАХТ, частота возникновения панкреатических свищей была снижена. Данные результаты подтверждены в метаанализе S.K. Kamatajah et al. [15], которые показали, что неоадьювантная химиотерапия способствует фибрированию поджелудочной железы и снижению частоты панкреатических свищей.

Достоверные различия по диаметру Вирсунгова протока и частоте проведения НАХТ, вероятно,

способствовали тому, что панкреатические свищи в группе МВО с ПДР встречались чаще (25 vs 11,5 %, $p=0,055$), хотя различия не достигли статистической достоверности. В целом, непосредственные исходы операций в обеих группах выглядят сопоставимыми, позволяющими говорить о приемлемой переносимости МВО с ПДР с сосудистыми вмешательствами.

Сравниваемые группы не имели значимых различий по видам резекций сосудов и их пластики, а также по протяженности циркулярных и краевых резекций, однако в группе МВО с ПДР наблюдалась более высокая частота тромбоза резецированной вены (9,4 vs 1,8 %, $p=0,07$). Вероятно, причиной того, что результаты не были статистически значимы, является малая выборка больных в группе МВО с ПДР, в связи с чем необходимо дальнейшее накопление клинического материала. Тромбоз резецированной вены является грозным осложнением, который может приводить к летальному исходу в 70 % случаев [3]. В нашем исследовании 66,7 % больных в группе МВО с ПДР с тромбозом резецированной вены умерли в послеоперационном периоде.

Обращает на себя внимание частота истинной инвазии опухоли в вены, которая при гистологическом исследовании подтверждена в группе МВО с ПДР в 64,5 %, в группе ПДР – в 71,7 % случаев, различия не были статистически значимыми. В крупном систематическом обзоре и метаанализе E.S. Zwart et al. [16], включающем 2 216 венозных резекций при раке поджелудочной железы, показано, что истинная инвазия опухоли при патоморфологическом исследовании подтверждается в 64,6 % случаев.

По результатам данного исследования нам было необходимо выявить возможные особенности послеоперационного течения МВО с ПДР, сопровождающихся сосудистыми резекциями, а также показать переносимость данных операций. В целом, на основании полученных результатов вполне обоснованно говорить о приемлемой переносимости такого рода операций при условии выполнения их в специализированных центрах. Безусловно, необходимы дальнейшие изучение отдаленных результатов и выявление онкологической обоснованности столь травматичных вмешательств, что будет отражено в будущих работах.

Заключение

Резекции воротной и/или верхней брыжеечной вены при мультивисцеральных операциях с панкреатодуоденальной резекцией демонстрируют тенденцию к росту частоты тромбоза резецированного сосуда до 9,4 %, по сравнению с резекциями воротной и/или верхней брыжеечной вены во время панкреатодуоденальной резекции без резекции смежных органов, что необходимо иметь в виду при планировании и ведении послеоперационного периода данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Naffouje S.A., Pointer D.T. Jr., Satyadi M.A., Hodul P., Anaya D.A., Pimiento J., Malafa M., Kim D.W., Fleming J.B., Denbo J.W. Surgical approach to pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: uncomplicated ends justify the means. *Surg Endosc.* 2022; 36(7): 4912–22. doi: 10.1007/s00464-021-08845-9.
- Kokkinakis S., Kritsotakis E.I., Maliotis N., Karageorgiou I., Chrysos E., Lasithiotakis K. Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022; 21(6): 527–37. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.04.006.
- Загаинов В.Е., Киселев Н.М., Колесник Я.И., Кучин Д.М. Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 360–67. [Zagainov V.E., Kiselev N.M., Kolesnik Ya.I., Kuchin D.M. Vascular complications of pancreaticoduodenal resection: prevention and treatment. *Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 360–67. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-360-367. EDN: QTSIYQ.
- Oba A., Bao Q.R., Barnett C.C., Al-Musawi M.H., Croce C., Schulick R.D., Del Chiaro M. Vascular Resections for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Vascular Resections for PDAC. *Scand J Surg.* 2020; 109(1): 18–28. doi: 10.1177/1457496919900413.
- Mohammed S., Mendez-Reyes J.E., McElhany A., Gonzales-Luna D., van Buren G., Bland D.S., Villafane-Ferriol N., Pierzynski J.A., West C.A., Silberfein E.J., Fisher W.E. Venous thrombosis following pancreaticoduodenectomy with venous resection. *J Surg Res.* 2018; 228: 271–80. doi: 10.1016/j.jss.2018.02.006.
- Кит О.И., Кателницкая О.В., Маслов А.А., Геворкян Ю.А., Колесников Е.Н. Венозные резекции и реконструкции в хирургии рака поджелудочной железы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2020; 28(3): 340–49. [Kit O.I., Katelnitskaya O.V., Maslov A.A., Gevorkyan Yu.A., Kolesnikov E.N. Venous resections and reconstructions in surgery of pancreatic cancer. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020; 28(3): 340–49. (in Russian)]. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020283340-349. EDN: ZECJSW.
- Giuliani T., Di Gioia A., Andrianello S., Marchegiani G., Bassi C. Pancreatoduodenectomy associated with colonic resections: indications, pitfalls, and outcomes. *Updates Surg.* 2021; 73(2): 379–90. doi: 10.1007/s13304-021-00996-7.
- Mizuno T., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Yamaguchi J., Onoe S., Watanabe N., Ando M., Nagino M. Major hepatectomy with or without pancreaticoduodenectomy for advanced gallbladder cancer. *Br J Surg.* 2019; 106(5): 626–35. doi: 10.1002/bjs.11088.
- Roberts P., Seevaratnam R., Cardoso R., Law C., Helyer L., Coburn N. Systematic review of pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012; 15(s1): 108–15. doi: 10.1007/s10120-011-0086-5.
- Khalili M., Daniels L., Gleeson E.M., Grandhi N., Thandoni A., Burg F., Holleran L., Morano W.F., Bowne W.B. Pancreaticoduodenectomy outcomes for locally advanced right colon cancers: A systematic review. *Surgery.* 2019; 166(2): 223–29. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.020.
- Marino M.V., Giovinazzo F., Podda M., Gomez Ruiz M., Gomez Fleitas M., Pisanu A., Latteri M.A., Takaori K. Robotic-assisted pancreaticoduodenectomy with vascular resection. Description of the surgical technique and analysis of early outcomes. *Surg Oncol.* 2020; 35: 344–50. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.025.
- Kauffmann E.F., Napoli N., Menonna F., Genovese V., Cacace C., Andrea C.I., Daniela C., Vistoli F., Amorese G., Boggi U. Robot-assisted pancreaticoduodenectomy with vascular resection: technical details and results from a high-volume center. *Laparosc Surg.* 2020; 4: 37.
- Delpero J.R., Sauvanet A. Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019. *Front Oncol.* 2020; 10: 40. doi: 10.3389/fonc.2020.00040.
- Zettervall S.L., Ju T., Holzmacher J.L., Rivas L., Lin P.P., Vaziri K. Neoadjuvant Radiation Is Associated with Fistula Formation Following Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(6): 1026–33. doi: 10.1007/s11605-018-3725-x.
- Kamarajah S.K., Bundred J.R., Boyle C., Oo J., Pandanaboyana S., Loveday B. Impact of neoadjuvant therapy on post-operative pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020; 90(11): 2201–10. doi: 10.1111/ans.15885.
- Zwart E.S., Yilmaz B.S., Halimi A., Ahola R., Kurlinkus B., Laukkarinen J., Ceyhan G.O. Venous resection for pancreatic cancer, a safe and feasible option? A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2022; 22(6): 803–9. doi: 10.1016/j.pan.2022.05.001.

Поступила/Received 25.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 27.01.2025

Принята к публикации/Accepted 25.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Василий Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог онкологического отделения 11, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала (г. Казань, Россия); докторант отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7794-4210. Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Котельников Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8710-4003. Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Патютко Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 58484049400. ORCID: 0000-0001-9254-1346.

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель хирургической клиники, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала (г. Казань, Россия). SPIN-код: 8908-4761. Author ID (Scopus): 58484049400. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Поляков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9924-0256. Author ID (Scopus): 57190413973. ORCID: 0000-0001-5348-5011.

Кудашкин Николай Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3574-8344. Author ID (Scopus): 54885375500. ORCID: 0000-0003-0504-585X.

Подлужный Данил Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3537-3436. ORCID: 0000-0001-7375-3378.

ВКЛАД АВТОРОВ

Егоров Василий Иванович: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, написание статьи, статистическая обработка данных.

Котельников Алексей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Патютко Юрий Иванович: общее руководство проектом.

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович: научное редактирование.

Поляков Александр Николаевич: сбор материала исследования.

Кудашкин Николай Евгеньевич: сбор материала исследования.

Подлужный Данил Викторович: сбор материала исследования.

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

Vasily I. Egorov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist, Oncology Department, Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Prof. M.Z. Sigal (Kazan, Russia); Doctoral student, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Alexey G. Kotelnikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Yury I. Patyutko, MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Oncology Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 58484049400. ORCID: 0000-0001-9254-1346.

Foat Sh. Akhmetzyanov, MD, DSc, Professor, Head of Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the surgical clinic, Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Prof. M.Z. Sigal (Kazan, Russia). Author ID (Scopus): 58484049400. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Alexandr N. Polyakov, MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57190413973. ORCID: 0000-0001-5348-5011.

Nikolai E. Kudashkin, MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 54885375500. ORCID: 0000-0003-0504-585X.

Danil V. Podluzhny, MD, PhD, Head of the Oncology Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7375-3378.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vasily I. Egorov: development of the concept of scientific work, processing of research results, manuscript writing, statistical data processing.

Alexey G. Kotelnikov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.

Yury I. Patyutko: general project management.

Foat Sh. Akhmetzyanov: scientific editing.

Alexandr N. Polyakov: collection of research material.

Nikolai E. Kudashkin: collection of research material.

Danil V. Podluzhny: collection of research material.

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: *Левицкий А.В., Чемулова В.Ю., Чичеватов Д.А., Тер-Ованесов М.Д., Евдокимов В.И.* Результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого с неoadъювантной системной терапией. Пилотное одноцентровое ретроспективное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 34–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-34-45

For citation: *Levitskiy A.V., Chemulova V.Ju., Chichevatov D.A., Ter-Ovanesov M.D., Evdokimov V.I.* Surgical treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. A pilot single-center retrospective study. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 34–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-34-45

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИЕЙ. ПИЛОТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**А.В. Левицкий^{1,2}, В.Ю. Чемулова¹, Д.А. Чичеватов³,
М.Д. Тер-Ованесов⁴, В.И. Евдокимов¹**

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ
Россия, 108814, г. Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8

²Отдел абдоминальной онкологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

³ГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

⁴Российский университет медицины
Россия, 127005, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии, получивших неoadъювантную системную химиотерапию или химиоиммунотерапию. Оценка особенностей рентгенологических и патоморфологических опухолевых ответов на лекарственный компонент лечения. **Материал и методы.** В исследование включено 22 пациента с немелкоклеточным раком легкого IIB, IIIA и IIIB стадии, получивших неoadъювантную системную терапию в период с мая 2022 по июнь 2024 г. Из анализируемой группы 12 больным проведена платиносодержащая химиотерапия, группа неоХТ, 10 – химиоиммунотерапия с включением пембролизумаба – группа неоХИТ. Среднее число проводимых курсов составило 4 в каждой группе. В радикальном анатомическом объеме резекции легкого оперировано 7 больных из группы неоХИТ и 12 из группы неоХТ. **Результаты.** Рентгенологически полная регрессия наблюдалась у 1 больного из группы неоХИТ, частичная регрессия преобладала в обеих группах – у 6 из 10 больных из группы неоХИТ и у 7 из 12 из группы неоХТ. Полный патоморфологический ответ отмечен у 3 из 10 больных из группы неоХИТ и у 2 из 12 больных из группы неоХТ. Отмечалось преобладание лобэктомии как основного объема анатомической резекции легкого в обеих группах: у 5 больных из группы неоХИТ и у 10 из группы неоХТ. Из всей группы лобэктомий 60 % выполнены в бронхопластическом варианте (9 из 15). Послеоперационные осложнения зафиксированы у 2 больных из группы неоХИТ и у 4 из группы неоХТ, составив в общей группе радикальных операций 31,6 % (6 из 19). Послеоперационная летальность в общей группе радикальных операций составила 5,3 % (1 из 19). Длительность периода наблюдения составила 25,2 мес. Все оперированные больные, без учета послеоперационной летальности, живы. Безрецидивная 2-летняя выживаемость в общей группе радикальных операций – 77,4 ± 15,2 %. Прогрессирование зарегистрировано у 2 больных из группы неоХТ через 5 и 16 мес после операции. **Заключение.** Неoadъювантная системная терапия является безопасным и перспективным методом комплексного лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. Хирургический компонент отличается высокой частотой органосохраняющих вмешательств, неувеличенной частотой осложнений и удовлетворительными отдаленными результатами. Полученные предварительные данные сопоставимы с данными, имеющимися в мировой литературе. Однозначные выводы требуют дальнейшего накопления опыта и проведения более объемного исследования.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, неoadъювантная химиоиммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, лобэктомия.

SURGICAL TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATED WITH NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY. A PILOT SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

A.V. Levitskiy^{1,2}, V.Ju. Chemulova¹, D.A. Chichevatov³, M.D. Ter-Ovanesov⁴, V.I. Evdokimov¹

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Centre "Kommunarka" of Moscow Ministry of Health
8, Sosensky Stan St., Kommunarka village, Moscow, 108814, Russia

²Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³Penza State University
40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

⁴Russian University of Medicine
4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127005, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the effectiveness of surgical treatment in patients with stage II–III non-small cell lung cancer, who received neoadjuvant systemic chemotherapy or chemoimmunotherapy, as well as to assess radiological and pathological tumor responses to drug therapy. **Material and Methods.** The study included 22 patients with stage IIB, IIIA and IIIB non-small cell lung cancer, who received neoadjuvant systemic therapy in the period from May 2022 to June 2024. Of these patients, 12 received platinum-containing chemotherapy (neoChT group) and 10 received chemoimmunotherapy including pembrolizumab (neoChIT group). The median number of therapy courses was 4 in each group. Radical surgery was performed in 7 patients from the neoChIT group and in 12 patients from the neoChT group. **Results.** Radiological complete response was observed in 1 patient from the neoChIT group, and partial response in 6 patients from the neoChIT group and in 7 patients from the neoChT group. Pathological complete response was observed in 3 patients from the neoChIT group and in 2 patients from the neoChT group. Lobectomy was the most common type of lung resection in both groups: in 5 patients from the neoChIT group and in 10 from the neoChT group. The majority of patients (60 %, 9/15) underwent sleeve lobectomies. Postoperative complications were recorded in 2 patients from the neoChIT group and in 4 from the neoChT group. Postoperative mortality in the group of radical surgeries was 5.3 % (1 out of 19). The follow-up period was 25.2 months. All patients who underwent surgery, excluding postoperative mortality, are alive. The 2-year recurrence-free survival rate was 77.4 ± 15.2 %. Disease progression 5 and 16 months after surgery was observed in 2 patients from the neoChT, respectively. **Conclusion.** Neoadjuvant systemic therapy is a safe and promising approach in the treatment of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. The surgical component is characterized by a high frequency of organ-preserving interventions, a non-increased frequency of complications and satisfactory long-term results. The preliminary data obtained are comparable with the available data in the world literature. Unambiguous conclusions require further accumulation of experience and more extensive research.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoimmunotherapy, non-small cell lung cancer, surgical treatment, lobectomy.

Введение

Современная стратегия лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого IIIA2–IIIB стадий при планировании хирургического лечения предполагает проведение неoadъювантной системной терапии [1]. Последняя может проводиться и при более ранних стадиях (IB–IIA1), т.е. в тех случаях, когда предусмотрена адъювантная химиотерапия [2, 3]. Согласно двум метаанализам, основанным на 15 рандомизированных и 29 оригинальных исследованиях эффективности неoadъювантной химиотерапии платиносодержащими дублетами, независимо от стадии, отмечено достижение в 5,5 % случаев полных патоморфологических ответов и улучшение

в абсолютных значениях общей 5-летней выживаемости на 5 %, по сравнению с инициально хирургическим лечением [4, 5]. Интегрирование иммунотерапии в онкологическую практику позволило изменить устоявшуюся парадигму неoadъювантного подхода. В рандомизированных исследованиях Keynote-671 и CheckMate-816 показана эффективность комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с платиносодержащими дублетами в неoadъювантном режиме в виде увеличения частоты полных патоморфологических ответов до 18–24 %, достижения двухлетней общей выживаемости до 80–82 % и бессобытийной до 62–64 % [3, 6]. В 2022 г. H. Wang et al. в метаанализе, включавшем более 1 000 больных,

получивших неоадьювантную иммунотерапию в комбинации с химиотерапией, продемонстрировали 35,3 % полных патоморфологических ответов [5]. Полный патоморфологический ответ опухоли на неоадьювантное лечение рассматривается как первичная конечная точка и как суррогатный маркер, коррелирующий с общей выживаемостью, независимо от индукционной схемы [6, 7]. В этой связи химиоиммунотерапия, позволяющая достичь большей частоты патоморфологических ответов, расценивается экспертами как более предпочтительная опция по сравнению с неоадьювантной химиотерапией [8], даже несмотря на отсутствие окончательных данных по пятилетней общей выживаемости для данной лечебной схемы.

Хирургическая операция после неоадьювантного лечения предполагает ряд дискуссионных аспектов, а именно: оптимальный срок после последнего курса терапии, техническая сложность, возможность мини-инвазивного доступа, частота конверсий доступа, возможность конверсии объема операции из большего в меньший без ущерба для радикальности, частота послеоперационных осложнений. Обсуждаются возможность перевода больного из исходно нерезектабельного состояния в резектабельное и операция в «новых» границах [8], а также необходимость операции в случае рентгенологического и полного патоморфологического ответа при отсутствии резидуальной опухоли. Актуальность проблемы подчеркивается уже имеющимися данными по эффективности иммунотерапии в неоадьювантном лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В настоящем исследовании представлен пилотный анализ хирургического лечения больных НМРЛ после неоадьювантной химиотерапии (неоХТ) и химиоиммунотерапии (неоХИТ).

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии, получивших неоадьювантную системную химиотерапию или химиоиммунотерапию. Оценка особенностей рентгенологических и патоморфологических опухолевых ответов на лекарственный компонент лечения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, которым была проведена неоадьювантная терапия с последующей операцией в ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы в период с мая 2022 по июнь 2024 г. Этап лекарственного лечения проводился в дневном стационаре Центра амбулаторной онкологической помощи, хирургический этап – в отделении торакальной онкологии ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Критерии включения в исследование: НМРЛ; стадия опухоли II и III; не менее 3 курсов неоХТ

или неоХИТ; ECOG статус 0–1; отсутствие активирующих мутаций EGFR/ALK/ROS1 при аденогенном гистологическом варианте; планирование хирургического лечения. В качестве показаний к неоадьювантной терапии рассматривались: распространенность опухоли pT2–pT3N2; N2 – инцидентальный или потенциально резектабельный вариант, с размером узла не более 3 см, без признаков перинодального роста, одноуровневое поражение; pT2–pT3N2 распространенность опухоли в случае планирования пневмонэктомии или ее высокой вероятности.

Помимо стандартного лабораторного и инструментального обследования пациентам выполнялись ПЭТ-КТ и МРТ головного мозга. Медиастинальные лимфатические узлы обязательно исследовались морфологически в случае подозрения на N3 и при дифференциальной диагностике с реактивным лимфаденитом. Критериям включения соответствовало 22 пациента: 12 проведена неоадьювантная химиотерапия (группа неоХТ) и 10 – неоадьювантная химиоиммунотерапия с включением пембролизумаба (группа неоХИТ).

Дизайн исследования представлен на рис. 1, из которого следует, что один пациент после неоХИТ отказался от операции, поскольку имел объективный полный клинический ответ опухоли. Двум больным были выполнены эксплоративные операции ввиду интраоперационного инфаркта и непереносимости одноплеменной вентиляции. Таким образом, из 22 пациентов в объеме анатомической резекции легкого оперировано 19 (12 после неоХТ и 7 после неоХИТ). Адьювантное лечение проведено 2 пациентам: адьювантная иммунотерапия пембролизумабом (n=1), адьювантная лучевая терапия больному с персистирующими $urN2$ метастазами (n=1).

Сравниваемые группы были сбалансированы по основным характеристикам, значимых различий не было (табл. 1). Следует отметить преимущественно PD-L1 позитивные случаи, при этом гиперэкспрессоры (PD-L1>50 %) составили 9 % во всей группе неоадьювантной терапии. Преобладали категории T3 и, соответственно, IIIA стадии в обеих группах. Частота медиастинального метастазирования (N2) в группе неоХИТ составила 30 %, в группе неоХТ – 58,3 % и в общей группе неоадьювантной терапии – 45 %.

В группе неоХИТ лечебный протокол выполнен всем пациентам полностью, проведено 4 курса по схеме: паклитаксел 175 мг/м², в 1-й день + карбоплатин АУС 6, в 1-й день + пембролизумаб 200 мг, в 1-й день. Интервал 21 день. Хирургическое вмешательство проводилось в интервале 4–6 нед после последнего введения.

В группе неоХТ также все пациенты прошли полный курс лечения: 9 больным назначена схема: паклитаксел 175 мг/м², в 1-й день + карбоплатин АУС 6, в 1-й день, с интервалом в 3 нед. Двум паци-

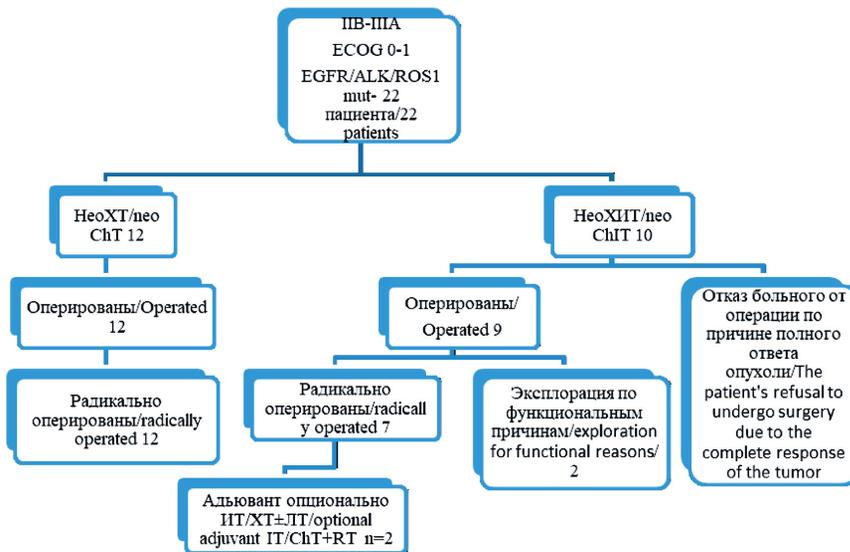


Рис. 1. Блок-схема исследования.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Research flowchart.
Note: created by the authors

ентам с аденокарциномой легкого проведена схема: пеметрексед 500 мг/м², в 1-й день + карбоплатин АUC5, в 1-й день, с интервалом 3 нед, одному больному – винорельбин 25 мг/м², в 1-й день + карбоплатин АUC5, в 1-й день с интервалом 3 нед. Среднее число проводимых курсов составило 4 и варьировало от 3 до 8.

Объективный ответ опухоли на лечение оценивался по RECIST 1.1. Патоморфологический ответ опухоли оценивался по следующим критериям: полный патоморфологический ответ (pCR – pathologic complete response) – отсутствие видимых опухолевых клеток в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах; выраженный патоморфологический ответ (MPR – major pathological response) – ≤10 % резидуальных видимых опухолевых клеток в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах; все остальные случаи неполного патоморфологического ответа опухоли, не попадающие под категорию pCR и MPR, оценивались как отсутствие ответа (NR – no response).

Статистический анализ проводился с использованием программ статистического пакета SPSS (IBM®SPSS®Statistics v.26). Применялись: параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (Kruskal–Wallis) методы, анализ таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона, точный метод Фишера). Выживаемость оценивалась по Kaplan–Meier.

Результаты

Результаты оценки рентгенологического ответа опухоли на неoadъювантную терапию и послеоперационный патоморфологический ответ представлены в табл. 2. Прогрессирование заболевания и эффект «псевдопрогрессии» не отмечались. Отказ пациентки от операции (n=1) и эксплоративная торакотомия без биопсии оставшейся опухоли (n=1) не позволили оценить истинный патоморфологический ответ.

Соотношение рентгенологических и патоморфологических ответов опухоли на терапию представлено в табл. 3. Все морфологически полные ответы (pCR) и 6 из 8 больших морфологических ответов (MPR) соответствовали частичной регрессии опухоли. Пациенты с отсутствием значимого морфологического ответа одинаково часто наблюдались в группах с частичной регрессией и стабилизацией опухоли. Понижение стадии в результате неoadъювантного лечения представлено в табл. 4.

Среднее число иссекаемых лимфатических узлов уровня N1 и N2 (более 20) достаточно для корректного стадирования. Среди выполненных операций отмечались преобладание лобэктомии как основного объема анатомической резекции легкого и высокая частота комбинированных вмешательств (табл. 5). Анализ комбинированных операций, к которым отнесены и бронхопластические лобэктомии, представлен в табл. 6.

Структура бронхопластических лобэктомий и их доля от общего числа лобэктомий представлены в табл. 7 в расчете на общую группу неoadъювантного лечения. Как следует из таблицы, 9 из 15 лобэктомий выполнены в бронхопластическом варианте. У 4 из 9 больных бронхопластика сочеталась с резекцией легочной артерии. На рис. 2 и 3 представлены резекционный и реконструктивный этапы верхней бронхоангиопластической лобэктомии справа.

Частота осложнений между группами химиоиммунотерапии и химиотерапии при R0 операциях достоверно не отличалась и в общей группе составила 31,6 % (табл. 8). В одном наблюдении в случае деструктивной пневмонии после бронхопластической нижней лобэктомии слева (группа НАХТ) наступил летальный исход. Реторакотомия выполнена по поводу бронхоплеврального свища после пневмонэктомии (n=1) и пролонгированного продувания после лобэктомии (n=1).

Таблица 1/Table 1

**Общая характеристика пациентов
General characteristic of patients**

Показатель/The factor	Группа неоХИТ/ neoChIT group (n=10)	Группа неоХТ/ neo ChT group (n=12)	Р
Пол (муж/жен)/Gender (male/female)	8/2	9/3	0,78
Средний возраст (лет)/Age (years)	63,8(7)	62,5(7,9)	0,61
Performance status ECOG (0 /1)	5/5	7/5	0,69
Курят – курили – не курили/ Current smoker-former smoker-never smoker	4 – 6 – 0	7 – 4 – 1	0,35
Стаж курения (пачка/лет)/Pack-years	45,7 (15,9)	45,0 (16,1)	0,78
ОФВ1 (%) /FEV1(%)	82,0 (17,3)	84,4 (18,1)	0,34
Центральный/периферический рак/ Cancer form (central/peripheral)	10/0	9/3	0,09
Сторона (правая/левая)/Side (right/left)	7/3	6/6	0,34
Доля легкого (верхняя/нижняя)/Involved lobe (upper/lower)	5/5	10/2	0,09
Морфология (плоскоклеточный/аденокарцинома)/ Morphology subtype (squamosе/adenocarcinoma)	9/1	7/5	0,1
PD-L1 expression (<1 % , 1-49 % , >50 % , не исследовано/unknomn)	3, 4, 1, 2	0, 5, 1, 6	0,18
сТ* (2 – 3 – 4)	4 – 4 – 2	5 – 6 – 1	0,94
сN* (0 – 1 – 2)	0 – 7 – 3	1 – 4 – 7	0,35
Стадия/Stage* (сIIB – сIIIA – сIIIB)	2 – 7 – 1	2 – 7 – 3	0,84

Примечания: * – TNM UICC 8th Edition. Определение значения р для параметрического сравнения двух выборок проводилось по t-критерию Стьюдента, для непараметрического сравнения использовался критерий χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: * – TNM UICC 8th Edition. The p-value for parametric comparison of two samples was determined using the Student’s t-criterion, and Pearson’s criterion χ^2 was used for nonparametric comparison; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Структура рентгенологических и патоморфологических объективных ответов на неоадъювантное лечение

Radiological and pathological responses after neoadjuvant treatment

Показатель/The factor	Группа неоХИТ/ neoChIT group (n=10)	Группа неоХТ/ neo ChT group (n=12)	Р
RECIST (CR – PR – SD)	1 – 6 – 3	0 – 7 – 5	0,57
Морфологический ответ/ Pathological response (pCR – MPR {включая/include pCR} – NR – NA*	3 – 4 – 5 – 1	2 – 4 – 7 – 1	0,75

Примечания: * – неизвестный ответ. Определение значения р для непараметрического сравнения двух выборок проводилось по критерию χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: * – unknown response. The p-value for nonparametric comparison of two samples was determined using the Pearson’s criterion χ^2 ; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Соотношение рентгенологических и патоморфологических ответов опухоли на неоадъювантную химио/химиоиммунотерапию в общей группе

The ratio of radiological and pathological tumor responses to neoadjuvant chemo/chemoimmunotherapy in the general group

Ответы на терапию/ Responses to therapy	pCR	MPR	NR	Не известно/ Unknomn	Всего/ Total
CR		0	0	1	1
PR	5	6	6	1	13
SD		2	6	0	8
Всего/Total	5	8	12	2	22

Примечания: CR, PR, SD – рентгенологические ответы опухоли; pCR, MPR, NR – морфологические ответы; pCR included in the number MPR; таблица составлена авторами.

Notes: CR, PR, SD – radiological responses; pCR, MPR, NR – pathological responses; pCR included in the number MPR; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**Понижение стадии
Downstaging**

Показатель/The factor	Группа неоХИТ/ neoChIT group (n=10)	Группа неоХТ/ neo ChT group (n=12)	p
cN2 → ypN1/N0	1	4	0,19
cN1 → ypN0	4	4	0,75
Среднее кол-во иссеченных лимфатических узлов/ Lymph nodes resection number	22,4	21,4	0,69
Динамика среднего размера опухоли/ Dynamics of the average tumor size (до/before, см/cm. – после/after, см/cm. – разность/difference, %)	5,6 – 3,7 – 34	5,2 – 3,2 – 38	0,74

Примечания: определение значения p для непараметрического сравнения двух выборок проводилось по критерию χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: the p-value for nonparametric comparison of two samples was determined using the Pearson’s criterion χ^2 ; created by the authors.

Таблица 5/Table 5

**Характеристики хирургических операций
Surgical characteristics**

Показатель/The factor	Группа неоХИТ/ neoChIT group (n=9)	Группа неоХТ/ neo ChT group (n=12)	p
Объем операции (ЛЭ – БЛЭ – ПЭ – ЭКС) ^a / Extent of resection (LE – BLE – PE – Ex) ^a	5 – 1 – 1 – 2	10 – 0 – 2 – 0	0,16
Комбинированные операции/ Combined resections	4	10	0,06
Доступ/Approach (открытый/open – VTS)	9 – 0	11 – 1 ^b	0,38
R0	7	12	0,09
Средняя длительность операции, мин/ Median operative time, min.	179,2 ± 41,8	179,0 ± 42,3	0,99
Средняя кровопотеря, мл/ Estimated blood loss, ml	189,5 ± 90,6	184,1 ± 87,3	0,82
Средняя длительность послеоперационного периода, сут/ Length of postoperative hospitalization, days	12,2 ± 4,9	13,5 ± 8,1	0,72

Примечания: ^a – ЛЭ – лобэктомия, БЛЭ – билобэктомия, ПЭ – пневмонэктомия, ЭКС – эксплоративная операция; ^b – в группе была 1 конверсия; c: не учтены 2 эксплоративные операции; определение значения p для параметрического сравнения двух выборок проводилось по t-критерию Стьюдента, для непараметрического сравнения использовался критерий χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: ^a – LE – lobectomy, BLE – bilobectomy, PE – pneumonectomy, Ex – exploration; ^b – in group was 1 conversion; c: not taken into account 2 explorative operations; the p-value for parametric comparison of two samples was determined using the Student’s t-criterion, and Pearson’s criterion χ^2 was used for nonparametric comparison; created by the authors.

Общая длительность наблюдения составила 25 мес. За этот период никто из пациентов не умер, общая 2-летняя выживаемость, без учета послеоперационной летальности, составила 100 %. Безрецидивная 2-летняя выживаемость в общей группе радикально оперированных больных за исключением послеоперационной летальности (n=18) составила 77,4 ± 15,2 % (рис. 4). Прогрессирование было зафиксировано у 2 больных из группы неоХТ через 5 и 16 мес безрецидивного периода. В одном наблюдении при объективном ответе в виде частичной регрессии без патоморфологического ответа (NR) и операции в объеме пневмонэктомии через 5 мес диагностированы метастазы в головной мозг. В другом наблюдении после бронхопластической верхней лобэктомии справа, при объективном ответе в виде частичной регрессии и выраженном

патоморфологическом ответе (MPR) через 16 мес диагностирован диффузный экстралюминальный верхнемедиастинальный рецидив. Оба пациента живы, получают специализированное лечение. В группе химиоиммунотерапии случаев прогрессирования не отмечено.

Обсуждение

Стратегия неoadьювантной терапии при немелкоклеточном раке легкого преследует следующие цели: понижение стадии, снижение риска местного рецидива и системного прогрессирования, определение чувствительности к химиотерапии опухоли *in vivo* с выявлением в случае прогрессирования больных, не требующих хирургии в принципе [9]. Следует отметить высокую комплаентность больных к неoadьювантной терапии (более 90 %), в то

Таблица 6/Table 6

**Структура комбинированных операций
Combined resections structure**

Показатель/Indicator	Группа неоХИТ/ neoChIT group (n=9)	Группа неоХТ/ neo ChT group (n=12)	р
Некомбинированные операции/Non combined resections	5	2	0,06
Бронхопластические операции/Sleeve lobectomy	0	5	0,03
Бронхоангиопластические операции/ Sleeve lobectomy with angioplasty	3	1	0,15
Резекция левого предсердия/Left atrium resection	0	1	0,38
Резекция перикарда/Pericardium resection	0	1	0,38
Резекция верхней полой вены/Superior vena cava resection	1	0	0,24
Резекция легочной артерии/Pulmonary artery resection	0	1	0,38
Резекция мышечной стенки пищевода/ Esophageal muscular resection	0	1	0,38

Примечания: определение значения р для непараметрического сравнения двух выборок проводилось по критерию χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: the p-value for nonparametric comparison of two samples was determined using the Pearson’s criterion χ^2 ; created by the authors.

Таблица 7/Table 7

**Виды лобэктомий
Type of lobectomy**

Название операции/Type	Всего/Total (n=15)
Типичная лобэктомия/Typical lobectomy	6 (40 %)
Бронхопластическая лобэктомия/Sleeve Lobectomy	9 (60 %)
Верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронха/ Sleeve right upper lobectomy with circular bronchial resection	5 (33,3 %)
Верхняя лобэктомия слева с циркулярной резекцией главного и нижнедолевого бронха/ Sleeve left upper lobectomy with circular bronchial resection	2 (13,3 %)
Нижняя лобэктомия слева с клиновидной резекцией главного и верхнедолевого бронхов/ Sleeve left lower lobectomy with wedge bronchial resection	2 (13,3 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 8/Table 8

**Частота и структура послеоперационных осложнений и летальности в группе R0 операций
Complications and mortality in the R0 operations group**

Показатель/The factor	Группа неоХИТ/ neoChIT group (n=7)*	Группа неоХТ/ neo ChT group (n=12)	Р	Всего/ Total (n=19)
Частота послеоперационных осложнений/ Postoperative complications	2	4	0,83	6 (31,6 %)
Летальность в группе R0 операций/ Mortality in the R0 group	0	1	0,43	1 (5,3 %)
Структура осложнений/Structure of postoperative complications				
Пневмония/Pneumonia	2	2**	0,54	4 (21,1 %)
Бронхоплевральный свищ/Bronchopleural fistula	0	1	0,43	1 (5,3 %)
Длительная негерметичность паренхимы легкого/ Prolonged air leak	0	1	0,43	1 (5,3 %)
Clavien–Dindo				
II	2	1	0,24	3 (15,8 %)
IIIВ	0	2	0,25	2 (10,5 %)
V	0	1	0,43	1 (5,3 %)

Примечания: * – не учтены 2 эксплоративные операции; ** – в одном наблюдении наступил летальный исход; определение значения р для непараметрического сравнения двух выборок проводилось по критерию χ^2 Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: * – not taken into account 2 explorative operations; ** – in one case, a fatal outcome occurred; the p-value for nonparametric comparison of two samples was determined using the Pearson’s criterion χ^2 ; created by the authors.



а – тангенциальная резекция ствола легочной артерии/marginal pulmonary artery trunk resection

б – шов артерии/artery suture

Рис. 2. Бронхоангиопластическая верхняя лобэктомия справа. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Sleeve upper right lobectomy with angioplasty. Note: created by the authors

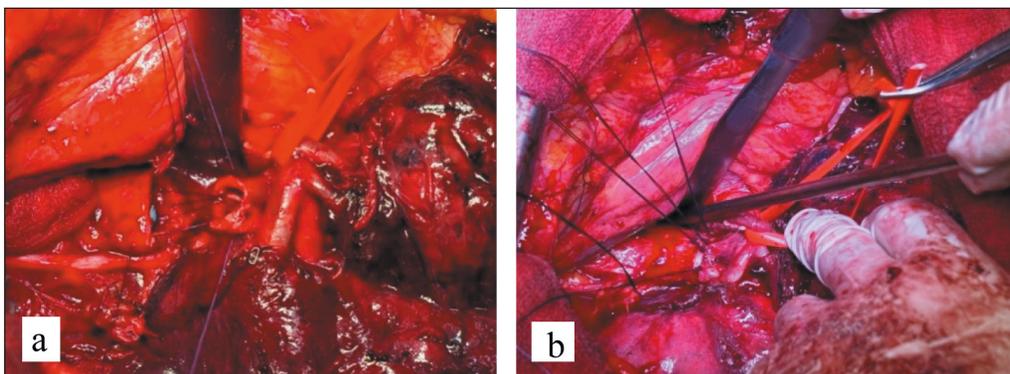


Рис. 3. Формирование межбронхиального анастомоза. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig 3. Forming bronchial anastomosis. Note: created by the authors

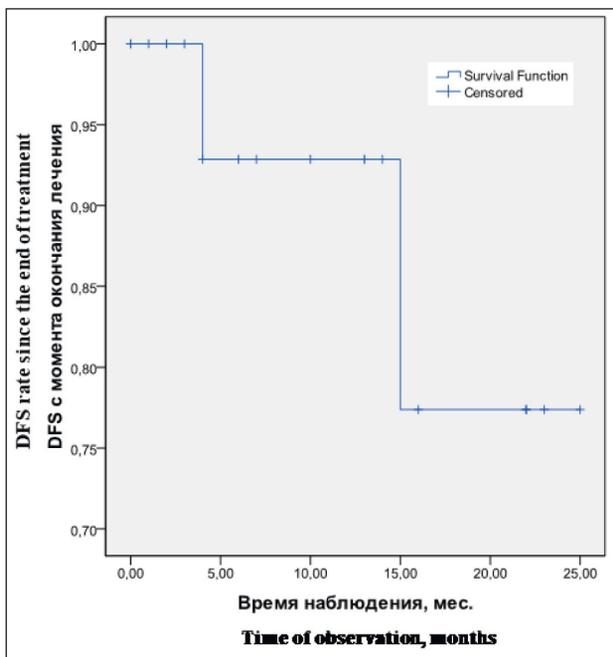


Рис. 4. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости в общей группе неoadъювантной терапии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Two-year disease-free survival in the general group of neoadjuvant therapy. Note: created by the authors

время как адъювантная химиотерапия остается завершенной не более чем в 40–50 % случаев [10].

Одной из ключевых точек оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии, а также химиоиммунотерапии считается достижение патоморфологического полного ответа опухоли pCR, рассматриваемого как предиктор выживаемости [11]. Среди ранее опубликованных фундаментальных работ наилучшая 5-летняя выживаемость при исходной ШАН2 стадии была получена именно при полном патоморфологическом ответе, независимо от объема операции [12].

В связи с этим неоХИТ по сравнению с неоХТ рассматривается как предпочтительная опция в связи с большей частотой патоморфологических полных ответов – 15–42 vs 6 % [3–5, 8, 13] и выраженных патоморфологических ответов – до 63–85 vs 11–16 % [3, 6, 14, 15]. В нашем исследовании частота полных патоморфологических ответов составила 30 % (3 из 10) после химиоиммунотерапии и 16,7 % (2 из 12) после химиотерапии, выраженных патоморфологических ответов – 40 % (4 из 10) после химиоиммунотерапии и 33,3 % (4 из 12) после химиотерапии. Полученные результаты в группе химиоиммунотерапии соответствуют при-

веденным выше литературным данным. Частота патоморфологических ответов после неоадьювантной химиотерапии в нашем исследовании превышает аналогичные результаты других авторов, хотя есть работы, в которых частота pCR ответа после химиотерапии составляет 25,5 % [16]. Мы это связываем с малым количеством наблюдений.

В рамках рентгенологических объективных ответов в нашем исследовании преобладала частичная регрессия. Аналогичную закономерность с преобладанием частичной регрессии приводят другие авторы и после химиоиммунотерапии (20–72 %), и после химиотерапии (30–61 %) [3, 14, 15, 17]. Однако частичная регрессия не рассматривается как маркер эффективности лечения, поскольку не совпадает с частотой патоморфологических ответов, которые до 45 % отмечаются и при полном отсутствии уменьшения объема опухоли рентгенологически [18], в том числе за счет эффекта «псевдопрогрессии», требующего дифференциальной диагностики с истинным прогрессированием [15, 18]. В нашем исследовании псевдопрогрессирования не отмечено, патоморфологические полные ответы коррелировали только с частичной регрессией опухоли.

Немаловажным аспектом является особенность хирургического вмешательства у больных после неоадьювантной терапии. Принимая во внимание тот факт, что неоадьювантное лечение с последующей операцией выполняется, как правило, у пациентов местнораспространенным раком, ряд исследователей указывают на техническую сложность подобных операций, особенно после предшествующей иммунотерапии [19]. Сложность может быть обусловлена иммуновоспалительным эффектом в виде диффузной фиброзной реакции, интерстициального отека, утолщения перивазального футляра, дегенерации слоев, а также микроциркуляторных нарушений бронхиального кровоснабжения [20]. Некоторые авторы указывают на риски ишемии бронхиальных стволов в зоне межбронхиального анастомоза при бронхопластических лобэктомиях [19].

Следует отметить более высокую частоту конверсий при исходном планировании торакоскопического доступа за счет индукции и адгезивности тканей – 10–54 %, по сравнению со случаями без неоадьювантной терапии [3, 15, 21]. В нашей работе все пациенты были оперированы «открытым» доступом по принципиальным соображениям. Одна попытка выполнить торакоскопическую пневмонэктомию завершилась конверсией доступа по причине плотного адгезивного процесса в воротах легкого. Принципиальный выбор открытого доступа связан с тем, что, во-первых, торакоскопический доступ в клинических рекомендациях рассматривается как метод выбора при I стадии заболевания [1], при местнораспространенном раке оптимальным остается «открытый» доступ.

В нашей серии наблюдений у всех пациентов был местнораспространенный рак, преимущественно IIIA–IIIB стадии (81 %), с лимфогенными метастазами уровня N1 и N2 (95 %). Во-вторых, в нашей серии наблюдений отмечалась большая доля комбинированных операций – 66,7 %. В-третьих, ожидалась техническая сложность из-за перитуморозного фиброза вследствие эффекта от неоадьювантного лечения. В «открытом варианте» мы не встретили каких-либо непреодолимых технических сложностей. Такого же мнения придерживаются Y. Hu et al. [22].

В структуре операций в нашей серии превалировала лобэктомия, что согласуется с литературными данными [3, 6, 12, 14, 22, 23]. При этом мы отмечаем высокую долю бронхопластических лобэктомий. Аналогичный акцент также сделан в ряде исследований [13, 14, 19, 22, 23]. В других работах подобных данных нет [3, 6].

Мы не отметили влияния неоадьювантной терапии на частоту послеоперационных осложнений и летальности, что соответствует общим показателям осложнений в группе радикальных операций при НМРЛ (до 40–60 %) [22–24]. Превалировали легочные инфекционно-воспалительные осложнения. Аналогичные данные приводятся в исследовании NADIM: 29 % частота осложнений, из которых 10 % – легочные воспалительные [15]. Мы не отметили риска послеоперационного кровотечения после химиотерапии или химиоиммунотерапии, а также риска ишемических осложнений бронхиальных культей и межбронхиальных анастомозов после бронхопластических операций. Несостоятельности межбронхиальных анастомозов в нашей серии не было, в одном наблюдении была несостоятельность бронхиальной культи после левосторонней пневмонэктомии, но это осложнение мы рассматриваем как вторичное на фоне обострения гнойного бронхита у исходно коморбидного больного с сахарным диабетом.

Выживаемость по ряду публикаций на двухлетний период лучше после неоадьювантной химиоиммунотерапии, чем после химиотерапии. В исследовании Check-Mate-816 бессобытийная 2-летняя выживаемость в группе ниволумаба с химиотерапией составила 63,8 vs 45,3 % ($p=0,005$) в группе только химиотерапии, общая 2-летняя – 82,7 vs 70,6 % ($p=0,008$) [3]. Сходные результаты получены в исследовании Keynote-671. Бессобытийная 2-летняя выживаемость в группе пембролизумаба с химиотерапией составила 62,4 vs 40,6 % в группе химиотерапии, общая 2-летняя выживаемость – 80,9 vs 77,6 % ($p=0,02$) [6]. В настоящем исследовании мы не приводим подгрупповой анализ выживаемости в связи с малочисленностью наблюдений, безрецидивная двухлетняя выживаемость во всей анализируемой группе после R0 операций – $77,4 \pm 15\%$ – близка к приведенным выше литературным данным.

В заключение следует отметить намеченную перспективность неoadъювантной терапии с включением иммунотерапии в плане комплексного лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. В нашем анализе мы не получили значимых различий между группами химиотерапии и химиоиммунотерапии ни по одному фактору, что в большей степени обусловлено малым числом наблюдений. По этой же причине, а также в связи с коротким сроком наблюдения мы не проводили анализ факторов прогноза выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Riely G.J., Wood D.E., Ettinger D.S., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A., Bruno D.S., Chang J.Y., Chirieac L.R., DeCamp M., Desai A.P., Dilling T.J., Dowell J., Durm G.A., Gettinger S., Grotz T.E., Gubens M.A., Juloori A., Lackner R.P., Lanuti M., Lin J., Loo B.W., Lovly C.M., Maldonado F., Massarelli E., Morgensztern D., Mullikin T.C., Ng T., Owen D., Owen D.H., Patel S.P., Patil T., Polanco P.M., Riess J., Shapiro T.A., Singh A.P., Stevenson J., Tam A., Tanvetyanon T., Yanagawa J., Yang S.C., Yau E., Gregory K.M., *Hang L. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024; 22(4): 249–74. doi: 10.6004/jncn.2204.0023.*
- Bott M.J., Yang S.C., Park B.J., Adusumilli P.S., Rusch V.W., Isbell J.M., Downey R.J., Brahmer J.R., Battafarano R., Bush E., Chafi J., Forde P.M., Jones D.R., Broderick S.R. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 158(1): 269–76. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.124.*
- Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., Awad M.M., Felip E., Broderick S.R., Brahmer J.R., Swanson S.J., Kerr K., Wang C., Ciuleanu T.E., Saylor G.B., Tanaka F., Ito H., Chen K.N., Liberman M., Vokes E.E., Taube J.M., Dorange C., Cai J., Fiore J., Jarkowski A., Balli D., Sausen M., Pandya D., Calvet C.Y., Girard N.; *CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022; 386(21): 1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.*
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet. 2014; 383(9928): 1561–71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.*
- Wang H., Liu T., Chen J., Dang J. Neoadjuvant immunotherapy and neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Oncol. 2022; 12: 901494. doi: 10.3389/fonc.2022.901494.*
- Wakelee H., Liberman M., Kato T., Tsuboi M., Lee S.H., Gao S., Chen K.N., Dooms C., Majem M., Eigendorff E., Martinengo G.L., Bylicki O., Rodriguez-Abreu D., Chafi J.E., Novello S., Yang J., Keller S.M., Samkari A., Spicer J.D.; *KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023; 389(6): 491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.*
- Lee J.M., Tsuboi M., Brunelli A. Surgical Perspective on Neoadjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg. 2022; 114(4): 1505–15. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.069.*
- Liang W., Cai K., Chen C., Chen H., Chen Q., Fu J., Hu J., Jiang T., Jiao W., Li S., Liu C., Liu D., Liu W., Liu Y., Ma H., Pan X., Qiao G., Tian H., Wei L., Zhang Y., Zhao S., Zhao X., Zhou C., Zhu Y., Zhong R., Li F., Rosell R., Provencio M., Massarelli E., Antonoff M.B., Hida T., de Perrot M., Lin S.H., Di Maio M., Rossi A., De Ruysscher D., Ramirez R.A., Dempe W.C.M., Camidge D.R., Guibert N., Califano R., Wang Q., Ren S., Zhou C., He J. Expert consensus on neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Trans Lung Cancer Res. 2020; 9(6): 2696–2715. doi: 10.21037/tlcr-2020-63.*
- Gentzler R.D., Riley D.O., Martin L.W. Striving toward Improved Outcomes for Surgically Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: the Promise and Challenges of Neoadjuvant Immunotherapy. *Curr Oncol Rep. 2020; 22(11): 109. doi: 10.1007/s11912-020-00969-w.*
- Nelson D.B., Mehran R.J., Mitchell K.G., Correa A.M., Sepesi B., Antonoff M.B., Rice D.C. Enhanced recovery after thoracic surgery is associated with improved adjuvant chemotherapy completion for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 158(1): 279–86. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.009.*
- Corsini E.M., Weissferdt A., Pataer A., Zhou N., Antonoff M.B., Hofstetter W.L., Mehran R.J., Rajaram R., Rice D.C., Roth J.A., Vaporciyan A.A., Walsh G.L., Cascone T., Heymach J.V., Swisher S.G., Sepesi B. Pathological nodal disease defines survival outcomes in patients with lung cancer with tumour major pathological response following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg. 2021; 59(1):100–8. doi: 10.1093/ejcts/ezaa290.*
- Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.W., Turrisi A.T., Shepherd F.A., Smith C., Chen Y., Livingston R.B., Feins R.H., Gandara D.R., Fry W.A., Darling G., Johnson D.H., Green M.R., Miller R.C., Ley J., Sause W.T., Cox J.D. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet. 2009; 374(9687): 379–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.*
- Chen T., Ning J., Shen J., Pan H., Fu L., Xu E., Wu H., Huang J., Yang Y., Li Z., Luo Q. Sleeve Lobectomy After Neoadjuvant Chemoimmunotherapy Versus Chemotherapy for Squamous Cell Lung Cancer: A Multicenter, Retrospective Study. *JTO Clin Res Rep. 2023; 4(4): 100472. doi: 10.1016/j.jto.2023.100472.*
- Hong T., Sun T., Zhang M., Liu X., Yuan Y., Dolo P.R., Chen B., Zhang H. Surgical perspective in neoadjuvant chemoimmunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer. 2021; 12(20): 2796–2802. doi: 10.1111/1759-7714.14127.*
- Provencio M., Nadal E., Insa A., Garcia-Campelo M.R., Casal-Rubio J., Dómine M., Majem M., Rodriguez-Abreu D., Martinez-Marti A., De Castro Carpeño J., Cobo M., López Vivanco G., Del Barco E., Bernabé Caro R., Viñolas N., Barneto Aranda I., Viteri S., Pereira E., Royuela A., Casarrubios M., Salas Antón C., Parra E.R., Wistuba I., Calvo V., Laza-Briviesca R., Romero A., Massuti B., Cruz-Bermúdez A. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol. 2020; 21(11): 1413–22. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.*
- Chiappetta M., Tabacco D., Iaffaldano A.G., Evangelista J., Congedo M.T., Sassorossi C., Meacci E., D'Argento E., Bria E., Vita E., Tortora G., Boldrini L., Charles-Davies D., Massaccesi M., Martino A., Mazzarella C., Valentini V., Margaritora S., Lococo F. Clinical Stage III NSCLC Patients Treated with Neoadjuvant Therapy and Surgery: The Prognostic Role of Nodal Characteristics. *Life (Basel). 2022; 12(11): 1753. doi: 10.3390/life12111753.*
- Felip E., Rosell R., Maestre J.A., Rodriguez-Paniagua J.M., Morán T., Astudillo J., Alonso G., Borro J.M., González-Larriba J.L., Torres A., Camps C., Guisjarro R., Isla D., Aguiló R., Alberola V., Padilla J., Sánchez-Palencia A., Sánchez J.J., Hermsilla E., Massuti B.; *Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(19): 3138–45. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6204.*
- Forde P.M., Chafi J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., Hellmann M.D., Zahurak M., Yang S.C., Jones D.R., Broderick S., Battafarano R.J., Velez M.J., Rehkman N., Olah Z., Naidoo J., Marrone K.A., Verde F., Guo H., Zhang J., Caushi J. X., Chan H.Y., Sidhom J.W., Scharpf R.B., White J., Gabrielson E., Wang H., Rosner G.L., Rusch V., Wolchok J.D., Merghoub T., Taube J.M., Velculescu V.E., Topalian S.L., Brahmer J.R., Pardoll D.M. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med. 2018; 378(21): 1976–86. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.*
- Liang H., Yang C., Gonzalez-Rivas D., Zhong Y., He P., Deng H., Liu J., Liang W., He J., Li S. Sleeve lobectomy after neoadjuvant chemoimmunotherapy/chemotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. *Trans Lung Cancer Res. 2021; 10(1): 143–55. doi: 10.21037/tlcr-20-778.*
- Chafi J.E., Hellmann M.D., Velez M.J., Travis W.D., Rusch V.W. Initial Experience With Lung Cancer Resection After Treatment With T-Cell Checkpoint Inhibitors. *Ann Thorac Surg. 2017; 104(3): 217–218. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.038.*
- Yang C.J., McSherry F., Mayne N.R., Wang X., Berry M.F., Tong B., Harpole D.H. Jr., D'Amico T.A., Christensen J.D., Ready N.E., Klapper J.A. Surgical Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy and

Ipilimumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(3): 924–29. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.030.

22. Hu Y., Ren S.Y., Wang R.Y., Zeng C., Li J.N., Xiao P., Wu F., Yu F.L., Liu W.L. Surgical Outcomes After Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 684070. doi: 10.3389/fonc.2021.684070.

23. Thorsteinsson H., Alexandersson A., Oskarsdottir G.N., Skuladottir R., Isaksson H.J., Jonsson S., Gudbjartsson T. Resection rate and outcome of pulmonary resections for non-small-cell lung cancer: a na-

tionwide study from Iceland. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(7): 1164–69. doi: 10.1097/JTO.0b013e318252d022.

24. Hui B., Wang X., Wang X., Qiao B., Duan J., Shang R., Yang W., Wang J., Chen K., Yang F., Jiang T., Lei J. Organ preservation strategies after neoadjuvant chemoimmunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2023; 109(8): 2286–92. doi: 10.1097/JS9.000000000000455.

Поступила/Received 14.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2024

Принята к публикации/Accepted 25.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Левницкий Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий 5-онкологическим (торакальной онкологии) отделением, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»; старший научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии, Институт хирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9417-4189. ORCID: 0000-0002-3206-9892.

Чемулова Валерия Юрьевна, онколог 5-онкологического (торакальной онкологии) отделения, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-6360-095X.

Чичеватов Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, ГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). Reseacher ID (WOS): Q-3647-2017. ORCID: 0000-0001-6436-3386.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Российский университет медицины (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Евдокимов Владимир Игоревич, заведующий центром амбулаторной онкологической помощи, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0591-7921.

ВКЛАД АВТОРОВ

Левницкий Александр Васильевич: разработка концепции, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Чемулова Валерия Юрьевна: разработка концепции, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Чичеватов Дмитрий Андреевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Евдокимов Владимир Игоревич: 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, подразумевающие 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.

Благодарности.

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке рукописи: Сажину Александру Вячеславовичу – члену-корреспонденту РАН, д.м.н., профессору, заведующему кафедрой факультетской хирургии №1 Института хирургии, директору Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова; Лебедеву Игорю Сергеевичу – д.м.н., профессору кафедры факультетской хирургии №1 Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, заместителю главного врача по хирургии ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; Ивахову Георгию Богдановичу – д.м.н., профессору кафедры факультетской хирургии №1 Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, заведующему отделом абдоминальной онкологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова; Проценко Денису Николаевичу – д.м.н., профессору, директору ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, заведующему кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Levitskiy, MD, PhD, Head of the 5th Thoracic Oncology Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre “Kommunarika” of Moscow Ministry of Health; Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3206-9892.

Valeria Ju. Chemulova, MD, Oncologist, Thoracic Oncology Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre “Kommunarka” of Moscow Ministry of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6360-095X.

Dmitriy A. Chichevatov, MD, DSc, Professor, Department of Surgery, Medical Institute, Penza State University (Penza, Russia). Researcher ID (WOS): Q-3647-2017. ORCID: 0000-0001-6436-3386.

Mikhail D. Ter-Ovanesov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Russian University of Medicine (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Vladimir I. Evdokimov, Head of the Centre of outpatient cancer care, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre “Kommunarka” of Moscow Ministry of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0591-7921.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander V. Levitskiy: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Valeria Ju. Chemulova: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Dmitriy A. Chichevatov: analysis of the scientific paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mikhail D. Ter-Ovanesov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladimir I. Evdokimov: analysis of the scientific work, 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.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude for the help in preparation of the manuscript: Alexander Vyacheslavovich Sazhin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery №1 of the Institute of Surgery, Director of the Institute of Surgery of Pirogov Federal State Educational Establishment of Russian National Research University of Medical Sciences named after Pirogov; Lebedev Igor Sergeevich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery № 1 of the Institute of Surgery of Pirogov Russian State Autonomous University of Medical Sciences named after Pirogov, Deputy Chief Physician for Surgery of the State Medical Centre ‘Kommunarka’ DZM; Georgy Bogdanovich Ivakhov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery № 1 of the Institute of Surgery of Pirogov Russian State Autonomous University of Medical Sciences named after Pirogov, Head of the Department of Abdominal Oncology of the Institute of Surgery of Pirogov Russian State Autonomous University of Medical Sciences named after Pirogov; Denis Protsenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Budgetary Institution of Medical and Clinical Centre ‘Kommunarka’ DZM, Head of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology of the Federal State Educational Establishment “Pirogov Russian National Medical University”.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-46-55
УДК: 618.19-006.6-037:577.112:575.224



Для цитирования: *Вторушин С.В., Тараканова В.О., Бабышкина Н.Н., Гервас П.А., Крахмаль Н.В.* Влияние экспрессии белков ROR1, BMI-1 и мутации *PIK3CA* на прогноз люминального рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 46–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-46-55

For citation: *Vtorushin S. V., Tarakanova V. O., Babushkina N. N., Gervas P. A., Krakhmal N. V.* The impact of ROR1, BMI-1 expression and *PIK3CA* mutation on the prognosis of luminal breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 46–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-46-55

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ROR1, BMI-1 И МУТАЦИИ *PIK3CA* НА ПРОГНОЗ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин^{1,2}, В.О. Тараканова^{1,2}, Н.Н. Бабышкина^{1,2}, П.А. Гервас¹,
Н.В. Крахмаль^{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

Рак молочной железы (PMЖ) остается одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин. Люминальные подтипы PMЖ, характеризующиеся экспрессией гормональных рецепторов, составляют около 70 % всех случаев. Однако, несмотря на чувствительность к эндокринной терапии, часть пациенток демонстрирует прогрессирование заболевания, что связано с молекулярными особенностями опухоли. Изучение прогностических маркеров, таких как ROR1, BMI-1 и мутация *PIK3CA*, является важным направлением в понимании механизмов устойчивости к терапии и метастазирования. **Цель исследования** – оценка прогностической значимости экспрессии белков ROR1, BMI-1 и мутации гена *PIK3CA* у пациенток с люминальным PMЖ, получавших гормонотерапию ингибиторами ароматазы, а также их влияние на клинические исходы, включая 5-летнюю безрецидивную выживаемость. **Материал и методы.** В исследование были включены 80 пациенток с первично-операбельным люминальным Her2-негативным PMЖ (T1–2N0–1M0). Все пациентки получали адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы. В опухолевой ткани оценивали экспрессию ROR1, BMI-1, циклина D1 (метод иммуногистохимии) и наличие мутации *PIK3CA* (метод полимеразной цепной реакции в реальном времени). **Результаты.** Позитивная экспрессия ROR1 выявлена в 57,5 %, BMI-1 – в 82,5 %, гиперэкспрессия циклина D1 – в 37,5 % случаев. Мутация *PIK3CA* установлена у 30 % пациенток. Экспрессия ROR1 выявлялась в 100 % случаев при люминальном В подтипе (14 из 14) и в 48 % при подтипе А (32 из 66) ($p=0,001$). При наличии экспрессии ROR1 гиперэкспрессия циклина D1 отмечалась в 58,7 % против 8,8 % при ее отсутствии, $p<0,0001$. Высокий уровень экспрессии ROR1 (>50 %) ассоциировался с гиперэкспрессией циклина D1 в 100 % случаев ($p=0,044$). Аналогично при высоком уровне экспрессии BMI-1 (>50 %) гиперэкспрессия циклина D1 регистрировалась у 64,7 % пациенток против 31,6 % при низком уровне ($p=0,03$). У пациенток с мутацией *PIK3CA* 5-летняя безрецидивная выживаемость была значительно ниже ($p=0,03$), прогрессирование наблюдалось у 29 % против 13 % без мутации ($p=0,07$). **Заключение.** Исследование подтверждает значимость ROR1, BMI-1 и мутации *PIK3CA* как потенциальных прогностических маркеров у пациенток с люминальным PMЖ. Выявленные взаимосвязи с циклином D1 и молекулярными подтипами подчеркивают их роль в опухолевом прогрессировании. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшей персонализации лечения, включая комбинированные подходы с ингибиторами PI3K и гормонотерапией.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, ROR1, BMI-1, циклин D1, мутация *PIK3CA*, безрецидивная выживаемость, ингибиторы ароматазы.

THE IMPACT OF ROR1, BMI-1 EXPRESSION AND *PIK3CA* MUTATION ON THE PROGNOSIS OF LUMINAL BREAST CANCER

S.V. Vtorushin^{1,2}, V.O. Tarakanova^{1,2}, N.N. Babyskhina^{1,2}, P.A. Gervas¹,
N.V. Krakhmal^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 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

Breast cancer (BC) remains one of the leading causes of cancer mortality among women. Luminal BC subtypes, which are characterized by the expression of hormone receptors, account for about 70 % of all breast cancer cases. However, despite sensitivity to endocrine therapy, some patients demonstrate disease progression, which is associated with the molecular features of the tumor. The study of prognostic markers such as ROR1, BMI-1, and *PIK3CA* mutation is essential for understanding the mechanisms of resistance to therapy and metastasis. **The aim of the study** was to evaluate the prognostic significance of ROR1, BMI-1 protein expression and *PIK3CA* gene mutation in patients with luminal BC, who received hormone therapy with aromatase inhibitors, as well as their impact on clinical outcomes, including 5-year relapse-free survival. **Material and Methods.** The study included 80 patients with primary resectable luminal Her2-negative breast cancer (T1–2N0–1M0). All patients received adjuvant hormonal therapy with aromatase inhibitors. The expression of ROR1, BMI-1, cyclin D1 (immunohistochemistry), and *PIK3CA* mutation (real-time polymerase chain reaction) were assessed in tumor tissue. **Results.** Positive ROR1 expression was detected in 57.5 % of cases, BMI-1 in 82.5 %, and cyclin D1 overexpression in 37.5 %. The *PIK3CA* mutation was identified in 30 % of patients. ROR1 expression was observed in 100 % of cases with the luminal B subtype (14 out of 14) and in 48 % of cases with the luminal A subtype (32 out of 66), $p=0.001$. Cyclin D1 overexpression was observed in 58.7 % of patients with ROR1 expression and in 8.8 % of patients without ROR1 expression, $p<0.0001$. A high level of ROR1 expression (>50 %) was associated with cyclin D1 overexpression in 100 % of cases, $p=0.044$. Similarly, a high level of BMI-1 expression (>50 %) was associated with cyclin D1 overexpression in 64.7 % of patients compared to 31.6 % in those with low expression, $p=0.03$. Patients with *PIK3CA* mutations demonstrated significantly lower 5-year disease-free survival ($p=0.03$); disease progression was observed in 29 % of cases with the mutation versus 13 % in those without it ($p=0.07$). **Conclusion.** The study confirms the significance of ROR1, BMI-1 and *PIK3CA* mutation as potential prognostic markers in patients with luminal breast cancer. The identified relationships with cyclin D1 and molecular subtypes emphasize their role in tumor progression. The data obtained can be used for further personalization of treatment, including combination approaches with PI3K inhibitors and hormonal therapy.

Key words: luminal breast cancer, ROR1, BMI-1, cyclin D1, *PIK3CA* mutation, relapse-free survival, aromatase inhibitors.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает стабильно занимать лидирующие позиции по показателям онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения [1]. К люминальным опухолям молочной железы относятся те новообразования, которые демонстрируют положительную экспрессию эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов, данный вид опухолей составляет около 70 % от всех случаев РМЖ [2]. Существует ряд молекулярно-биологических факторов, оказывающих влияние на рост и пролиферацию злокачественных опухолей молочной железы, кроме того, обозначенные факторы способствуют формированию неэффективности проводимой лекарственной терапии.

Ключевую роль в синтезе эстрадиола играет фермент ароматаза. Экспрессия данного фермен-

та встречается как в здоровых тканях (яичники, молочные железы, жировая ткань, костная ткань), так и в тканях опухолей, в частности при РМЖ [3–5]. В норме при синтезе ароматазы используется преимущественно промотор 1.4, в жировой ткани здоровой молочной железы он активируется минимально для поддержания базового уровня экспрессии этого фермента. Существует ряд других промоторов, которые могут участвовать в процессе экспрессии ароматазы. Переключение промотора ароматазы с 1.4 на 1.3/II является основным механизмом, который опосредует повышенную экспрессию ароматазы и локальное образование эстрогена в жировой ткани, прилегающей к ткани карциномы молочной железы, а также в самой опухоли. Смена использования промотора ароматазы в злокачественно измененных тканях является основным механизмом, вызывающим аномальную

сверхэкспрессию ароматазы и избыток эстрогена, что, в свою очередь, ухудшает прогноз гормончувствительного РМЖ [6–8].

Одной из отличительных особенностей злокачественных опухолей является способность поддержания передачи сигналов к пролиферации. Ген *CCND1* кодирует белок циклин D1, который потенцирует пролиферацию опухолевых клеток. Данный ген является вторым по частоте амплификации онкогеном среди порядка 26 гистологических типов опухолей различных локализаций. При взаимодействии циклина D1 с циклин-зависимой киназой 4/6 (CDK 4/6) происходят фосфорилирование и инактивация белка ретинобластомы (Rb), что является важным регуляторным шагом для перехода G1-S и прохождения клеточного цикла. Частота амплификации гена *CCND1* при РМЖ, по разным данным, составляет от 9–15 до 35 %, при этом гиперэкспрессия белка циклина D1 встречается примерно в 50 % случаев (до 70 %, по данным метаанализа S.A. Jeffreys et al. [10]), отмечена связь с люминальным подтипом РМЖ [9–11]. Данные литературных источников, касающиеся роли и значения амплификации *CCND1* в развитии резистентности к эндокринной терапии (ингибиторы ароматазы и тамоксифен) у пациенток с ER+ РМЖ, неоднозначны [12].

В литературе представлены сведения о том, что возможна альтернативная активация пролиферативного сигнала посредством активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и рецептора фактора роста фибробластов FGFR [13–15]. PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь занимает одну из ведущих позиций в формировании важнейших процессов жизнедеятельности клетки: метаболизма, роста, пролиферации, апоптоза, ангиогенеза [16]. Активация каскадных реакций данного пути запускается посредством взаимосвязи лиганда (например, инсулин или инсулиноподобный фактор роста) с рецептором клеточной мембраны (например, рецептор тирозинкиназ или рецептор, связанный с G-белком, – GPCR). В злокачественных новообразованиях молочной железы PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь претерпевает множество изменений, вызванных мутациями или амплификацией генов, кодирующих каталитические субъединицы p110 α (*PIK3CA*) и p110 β (*PIK3CB*), а также регуляторную субъединицу PI3K, p85 α (*PIK3RI*) [17]. В неоплазиях человека чаще всего встречается мутация гена *PIK3CA*, его амплификация обнаружена не только при РМЖ, но и при опухолях головы и шеи, раке шейки матки, желудка, легкого. Однако наиболее часто данная мутация встречается при раке предстательной железы, эндометрия, толстой кишки и молочной железы [18]. Наиболее часто встречающимися мутациями *PIK3CA*, суммарно составляющими 73 %, являются: H1047R (35 %), E545K (17 %), E542K (11 %), N345K (6 %) и H1047L (4 %). Наиболее часто мутация гена *PIK3CA* вы-

является при люминальных опухолях молочной железы (42 %), Her2-позитивных подтипах (31 %), реже встречается при тройном негативном варианте РМЖ (16 %). Мутация гена *PIK3CA* была наиболее часто наблюдаемой мутацией, связанной с повышением киназной активности пути PI3K, что может способствовать росту, пролиферации и инвазии опухолевых клеток [19].

Особый интерес представляет роль белков BMI-1 и ROR1 в патогенезе РМЖ и его люминального подтипа в частности. Белок ROR1 – орфановый рецептор, играющий важнейшую роль в период эмбрионального развития в процессах дифференцировки и роста тканевых элементов, у взрослого человека в норме его экспрессия в тканях практически не встречается [20]. Гиперэкспрессия ROR1 выявляется при ряде злокачественных опухолей, таких как рак легкого, хронический лимфолейкоз и РМЖ [21]. Важно отметить, что при опухолях молочной железы наиболее часто гиперэкспрессия данного белка встречается при люминальных подтипах и коррелирует с более высокой степенью злокачественности и худшим прогнозом [22, 23]. Существуют данные о том, что экспрессия белка ROR1 в моделях клеточных линий люминального РМЖ ассоциирована с процессом эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток и, как следствие, развитием метастазирования [24].

BMI-1 является белком семейства поликомб, одна из его основных функций – регуляция генов, способствующих дифференцировке и самообновлению стволовых клеток [25]. Повышенная экспрессия белка встречается во многих опухолях, включая карциномы молочной железы, и связана с более агрессивным течением опухолевого процесса, а также с неэффективностью проводимой гормонотерапии и неблагоприятным прогнозом для пациентов [26, 27].

Исследования показали, что ко-экспрессия белков ROR1 и BMI-1 может усиливать процессы роста и пролиферации клеток люминального РМЖ, тем самым ухудшая прогноз течения данного заболевания. Одновременный нокдаун обоих белков приводит к синергическому ингибирующему действию на рост злокачественно трансформированных опухолевых клеток [28].

Учитывая уже имеющиеся фундаментальные знания о роли белков ROR1 и BMI-1 при карциномах молочной железы, несомненный интерес вызывает комплексное изучение данных факторов и их связь с прогнозом течения РМЖ и формированием неэффективности гормонотерапии.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость экспрессии белков ROR1, BMI-1 и мутации гена *PIK3CA* в опухоли у пациенток с люминальным раком молочной железы, получавших гормонотерапию ингибиторами ароматазы.

Материал и методы

Группу исследования составили 80 пациенток (средний возраст – $62,1 \pm 8,1$ года) с первично-операбельным РМЖ стадии T1–2N0–1M0, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, во всех случаях больным выполнен оперативный этап лечения в объеме мастэктомии или секторальной резекции молочной железы, проводились лучевая терапия и гормонотерапия ингибиторами ароматазы в адъювантном режиме. Критерии включения в исследование: гистологически и иммуногистохимически подтвержденный люминальный Her2-негативный подтип РМЖ, постменопауза и адъювантная гормонотерапия ингибиторами ароматазы. Критерии исключения: наличие неоадъювантной терапии, адъювантная химиотерапия и первично-множественные злокачественные опухоли. Период наблюдения составил 5 лет.

В данном исследовании проводилось морфологическое изучение ткани опухоли и всех удаленных лимфатических узлов аксиллярной клетчатки, полученных в результате хирургического лечения (операционный материал). Во всех случаях диагноз люминального Her2-негативного подтипа РМЖ был установлен на основании ряда гистологических и иммуногистохимических критериев, представленных в классификации опухолей молочной железы 5-го пересмотра (классификация ВОЗ, 2019). В исследование включены только опухоли, имеющие люминальный А и люминальный В Her2-негативный молекулярный подтип. При морфологическом исследовании на светооптическом уровне в препаратах ткани первичной опухоли определяли гистологический тип и степень злокачественности, в лимфатических узлах оценивали наличие метастазов. Для оценки указанных параметров применяли световой микроскоп Nikon ECLIPSE Si.

Во всех случаях проводили иммуногистохимическое исследование с применением антител к ROR1 (ROR1 antibody, polyclonal, 1:100, ThermoFisher), BMI-1 (BMI-1 antibody, polyclonal, 1:100, ThermoFisher) и циклину D1 (Cyclin D1 antibody, monoclonal, 1:100, Abcam). Иммуногистохимическое окрашивание выполняли с использованием автоматического иммуногистостейнера Bond-MAX (Leica Biosystem) в соответствии со стандартным протоколом. В срезах первичной опухоли в каждом случае оценивали наличие иммунного окрашивания белков ROR1 и BMI-1, свидетельствующего о позитивной экспрессии данных маркеров, а также степень ее выраженности. В соответствии с установленными критериями слабая степень экспрессии определялась при наличии иммунного окрашивания от 1 до 25 % опухолевых клеток, умеренная – при окрашивании от 25 до 50 % клеток, а высокая степень – при окрашивании более 50 % опухолевых клеток. Гиперэкспрессию циклина D1 оценивали по наличию ядерного

иммунного окрашивания в опухолевых клетках, используя пороговое значение более 25 %. Оценка окрашивания проводилась в наиболее представительных полях зрения двумя независимыми патологами, в случаях расхождений применялся консенсусный метод.

Для определения наличия мутации гена *PIK3CA* выделяли ДНК из фиксированных в формалине и залитых в парафин образцов ткани с использованием набора ДНК cobas® DNA Sample Preparation Kit. Тест на мутации гена *PIK3CA* проводили с применением набора cobas® PIK3CA Mutation Test. Набор cobas® PIK3CA Mutation Test основан на полимеразной цепной реакции в реальном времени, для качественного обнаружения и идентификации 17 мутаций (E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, Q546E, Q546R, Q546K, N345K, C420R, H1047L, H1047R, H1047Y, M1043I, G1049R и E726K) в экзонах 2, 5, 8, 10 и 21 гена каталитической субъединицы альфа фосфо-инозитид-3-киназы (PIK3CA) в ДНК образцов ткани с использованием амплификатора cobas® 4800.

Прогрессирование заболевания определяли на основании анализа медицинской документации. В ходе динамического наблюдения на различных этапах обследования фиксировали появление и проводили верификацию отдаленных гематогенных метастазов. В случаях их выявления пациентку относили к группе с зарегистрированным фактом прогрессирования заболевания.

Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10.0. Проверка нормальности распределения переменных осуществлялась с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий между группами использовались непараметрический критерий χ^2 для категориальных переменных. Оценка 5-летней безрецидивной выживаемости проводилась методом Каплана–Майера, статистическая значимость различий между группами определялась с использованием log-rank теста. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования в изучаемой когорте пациенток ($n=80$) у 14 (17,5 %) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания (группа 1), тогда как в 66 случаях ретроспективный анализ выявил стабилизацию опухолевого процесса (группа 2). Сформированные группы были сопоставимы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам новообразования, включая стадию заболевания, гистологический тип, за исключением степени злокачественности РМЖ ($p=0,047$). Распределение случаев в обеих группах представлено в табл. 1, где отчетливо видна выявленная корреляция между молекулярным подтипом РМЖ и прогрессированием заболевания.

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические параметры опухолей молочной железы в зависимости от наличия или отсутствия признаков прогрессирования заболевания

Clinical and morphological parameters of breast tumors depending on the presence or absence of signs of disease progression

Параметры/Parameters		Наличие признаков прогрессирования/ Presence of signs of disease progression	Отсутствие признаков прогрессирования/ Absence of signs of disease progression	P
Стадия заболевания/ Stage of the disease	I	7/14 (50,0 %)	32/66 (49,0 %)	0,96
	IIA	5/14 (36,0 %)	26/66 (39,0 %)	
	IIB	2/14 (14,0 %)	8/66 (12,0 %)	
Гистологический тип/ Histology type	Инвазивный дольковый рак/ Invasive lobular carcinoma	2/14 (14,0 %)	6/66 (9,0 %)	0,56
	Инвазивный протоковый рак/ Invasive ductal carcinoma	12/14 (86,0 %)	60/66 (91,0 %)	
Степень злокачественности/ Grade	I	6/14 (43,0 %)	42/66 (64,0 %)	p=0,047
	II	7/14 (50,0 %)	24/66 (36,0 %)	
	III	1/14 (7,0 %)	0/66 (0,0 %)	
Молекулярный подтип/ Molecular type	Люминальный A/ Luminal A	7/14 (50,0 %)	59/66 (89,0 %)	0,0004
	Люминальный B/ Luminal B	7/14 (50,0 %)	7/66 (11,0 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

При анализе экспрессии маркеров ROR1 и BMI-1 в ткани первичной опухоли РМЖ иммуногистохимическим методом позитивная экспрессия белка ROR1 была обнаружена в 57,5 % случаев (n=46/80), белка BMI-1 – в 82,5 % случаев (n=66/80). Детальное исследование выраженности степени экспрессии BMI-1 в выборке пациенток (n=66) выявило следующую картину распределения: слабая экспрессия наблюдалась у 43 пациенток (65,2 %), умеренная – у 6 пациенток (9,1 %), высокая – у 17 пациенток (25,7 %). Таким образом, доминирующим паттерном экспрессии BMI-1 являлся низкий уровень, идентифицированный у двух третей обследованных, в то время как высокий уровень экспрессии был выявлен примерно у четверти исследуемой когорты. Также был проведен анализ степени экспрессии маркера ROR1 в группе пациенток с наличием позитивного иммунного окрашивания (n=46). Распределение уровней экспрессии имело следующие показатели: слабая экспрессия – 34 (73,9 %), умеренная – 8 (17,4 %), высокая экспрессия – 4 (8,7 %) случая. Подобно BMI-1, для ROR1 было характерно преобладание низкого уровня экспрессии, зафиксированного почти у трех четвертей исследуемых пациенток. Необходимо подчеркнуть, что частота встречаемости высокого уровня экспрессии ROR1 была существенно ниже в сравнении с BMI-1, составляя менее одной десятой части выборки.

Мутация гена *PIK3CA* была идентифицирована в 30 % опухолей (n=24/80), с наибольшей частотой локализации в экзонах H1047X (37,5 %) и E545X

(33 %), реже – в экзонах Q546X и N345K (по 12,5 %) и E542K (4,5 %). Гиперэкспрессия циклина D1 в клетках первичной опухоли была верифицирована у 30 пациенток (37,5 %).

Полученные данные о частоте позитивной экспрессии маркеров ROR1 и BMI-1, уровнях их экспрессии в опухолевой ткани, а также сведения о наличии мутации гена *PIK3CA* и гиперэкспрессии циклина D1 были ретроспективно сопоставлены с клинико-морфологическими параметрами первичной опухоли (стадия заболевания, гистологический тип, степень злокачественности, молекулярный подтип), а также с фактом наличия либо отсутствия признаков прогрессирования заболевания на протяжении периода наблюдения.

Проведенное исследование установило отсутствие значимых различий между частотой позитивной экспрессии белка ROR1 в опухолевой ткани, стадией заболевания, гистотипом и степенью злокачественности новообразования. Однако выявлена отчетливая связь экспрессии данного маркера с молекулярным подтипом РМЖ. У всех пациенток с люминальным В (14 из 14, 100 %) выявлена экспрессия ROR1, в то время как среди пациенток с подтипом А – в 32 из 66 (48 %) случаев (p=0,001). При наличии позитивной экспрессии ROR1 гиперэкспрессия циклина D1 наблюдалась у 27 из 46 (58,7 %) пациенток, тогда как при отсутствии экспрессии ROR1 – только у 3 из 34 (8,8 %) (p<0,0001). Кроме того, при высоком уровне экспрессии ROR1 (>50 %) гиперэкспрессия циклина D1 регистрировалась у 4 из 4 (100 %) пациенток,

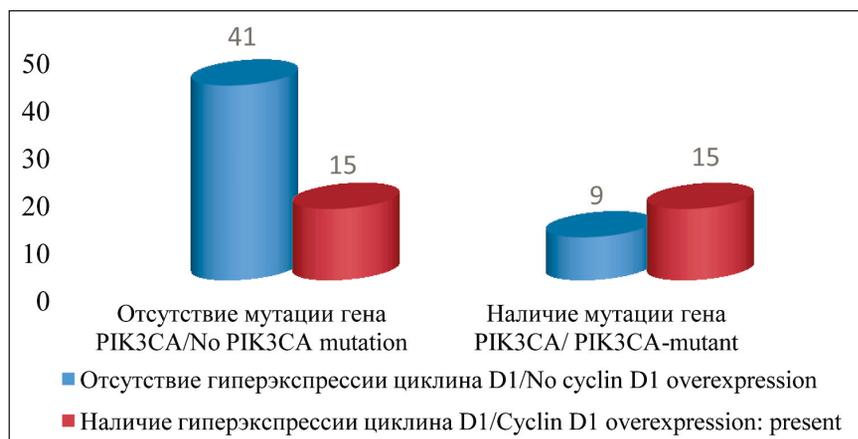


Рис. 1. Распределение больных люминальным РМЖ в зависимости от наличия либо отсутствия мутаций гена PIK3CA и гиперэкспрессии циклина D1 в ткани первичной опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Distribution of patients with luminal breast cancer depending on the presence or absence of PIK3CA gene mutations and cyclin D1 hyperexpression in the primary tumor tissue. Note: created by the authors

при уровне 25–50 % – у 17 из 26 (65 %) и при уровне <25 % – у 6 из 16 (37,5 %) (p=0,044). В исследовании не была идентифицирована связь между экспрессией ROR1 и наличием признаков прогрессирования заболевания.

Анализ особенностей экспрессии белка ВМI-1 аналогичным образом продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между частотой его позитивной экспрессии в опухолевой ткани, стадией заболевания, гистотипом и степенью злокачественности новообразования. Для маркера ВМI-1 также отмечалась тенденция к связи с молекулярным подтипом, не достигшая статистической значимости: у всех пациенток с люминальным В подтипом (14 из 14, 100 %) выявлена позитивная экспрессия, тогда как среди пациенток с люминальным А подтипом экспрессия отмечалась в 52 из 66 (78,8 %) случаев (p=0,13).

При наличии экспрессии ВМI-1 в опухоли позитивная экспрессия ROR1 была зарегистрирована у 44 из 66 (66,7 %) пациенток, а при отсутствии – у 2 из 14 (14,3 %) (p=0,001). Хотя в целом между частотой экспрессии ВМI-1 и гиперэкспрессией циклина D1 значимой связи не отмечено, при высоком

уровне экспрессии ВМI-1 (>50 %) гиперэкспрессия циклина D1 выявлялась у 11 из 17 (64,7 %) пациенток, в то время как при уровне <25 % – у 18 из 57 (31,6 %) (p=0,03). Кроме того, в группе пациенток с прогрессированием заболевания (n=14) в 100 % случаев (14 из 14) зарегистрирована позитивная экспрессия ВМI-1, по сравнению с 52 из 66 (78,8 %) в группе без признаков прогрессирования; однако данная разница не достигла статистической значимости (p=0,13).

В ходе выполненной работы не обнаружено значимой связи между наличием/отсутствием мутаций гена PIK3CA и всеми исследуемыми клинико-морфологическими параметрами первичной опухоли, частотой позитивной экспрессии и уровнем экспрессии белков ROR1 и ВМI-1. Продемонстрировано, что при отсутствии в опухоли гиперэкспрессии циклина D1 мутация гена PIK3CA идентифицировалась значимо реже (p=0,003) (рис. 1). Выявлена отчетливая тенденция к взаимосвязи между наличием мутации гена PIK3CA и фактом прогрессирования заболевания, а также молекулярным подтипом опухоли (p=0,07 в обоих случаях) (табл. 2).

Таблица 2/ Table 2

Распределение случаев мутации гена PIK3CA среди пациенток с люминальным РМЖ в зависимости от факта прогрессирования заболевания и молекулярного подтипа опухоли
Distribution of PIK3CA gene mutation among patients with luminal breast cancer depending on the evidence of disease progression and molecular tumor subtype

Параметры/Parameters	Мутация гена PIK3CA/PIK3CA gene mutation	
	Наличие мутации/ Presence of mutation (n=24)	Отсутствие мутации/ Absence of mutation (n=56)
Наличие признаков прогрессирования/ Presence of signs of disease progression (n=14)	7 (50 %)	7 (50 %)
Отсутствие признаков прогрессирования/ Absence of signs of disease progression (n=66)	17 (26 %)	49 (74 %) $\chi^2=3,23; p=0,07$
Люминальный А молекулярный подтип/ Luminal A molecular subtype (n=66)	17 (26 %)	49 (74 %)
Люминальный В молекулярный подтип/ Luminal B molecular subtype (n=14)	7 (50 %)	7 (50 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

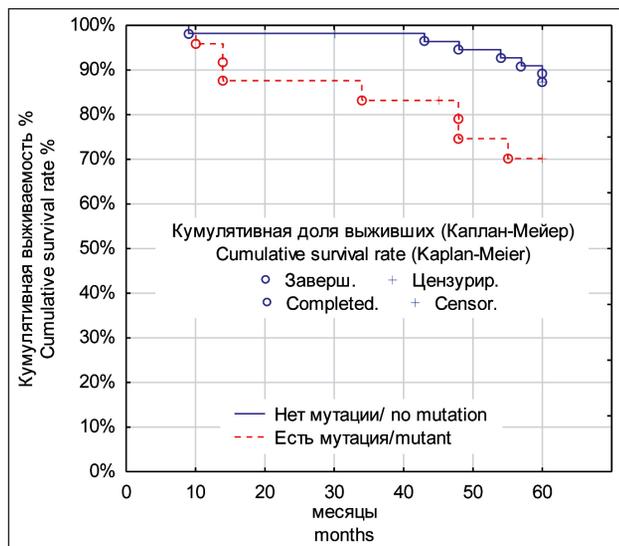


Рис. 2. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациенток с люминальным РМЖ в зависимости от наличия в первичной опухоли мутации гена *PIK3CA*.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The 5-year relapse-free survival of patients with luminal breast cancer depending on the presence of a *PIK3CA* gene mutation in the primary tumor. Note: created by the authors

Кроме того, нами проведена оценка 5-летней безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от наличия мутации *PIK3CA*. Статистический анализ выявил достоверные различия между группами: log-rank test: $\chi^2=2,72$, $p=0,03$ (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии мутации *PIK3CA* на прогноз заболевания, что может указывать на ее роль в формировании устойчивости к терапии и повышении риска рецидива.

Наши данные не выявили значимой зависимости 5-летней безрецидивной выживаемости от гиперэкспрессии циклина D1 ($p>0,05$), что позволяет предположить, что этот маркер не является прогностически значимым у пациенток, получающих ингибиторы ароматазы.

Обсуждение

Выявленная нами корреляция между экспрессией исследованных маркеров ROR1 и BMI-1 и частотой отдаленных метастазов при люминальном РМЖ, наиболее вероятно, может быть обусловлена функциями этих белков, определяющими их ключевую роль как в лимфогенном, так и в гематогенном распространении опухоли. Нам удалось показать, что белки ROR1 и BMI-1 ассоциированы с люминальным В молекулярным подтипом РМЖ. Интерес также представляет выявленная значимая связь между гиперэкспрессией циклина D1 и наличием мутации гена *PIK3CA*, а также позитивной экспрессии

ROR1. В отличие от данных, полученных в исследованиях с использованием тамоксифена, в нашем исследовании гиперэкспрессия циклина D1 не была ассоциирована с достоверным снижением безрецидивной выживаемости у пациенток, получавших ингибиторы ароматазы. Это может свидетельствовать о различии в молекулярных механизмах эндокринной резистентности при различных режимах гормонотерапии. Дополнительно, наши данные подтверждают опубликованные результаты о том, что ко-экспрессия ROR1 и BMI-1 может усиливать процессы инвазии и миграции опухолевых клеток, тем самым способствуя прогрессированию заболевания. Проведенный анализ 5-летней безрецидивной выживаемости показал значимое снижение выживаемости пациенток с мутацией гена *PIK3CA*, что согласуется с данными о роли мутаций данного гена в развитии резистентности к эндокринной терапии. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований по уточнению прогностической значимости *PIK3CA*-ассоциированной активации сигнального пути Р1ЗК/АКТ/mTOR в люминальном РМЖ. Кроме того, выявленная нами связь между экспрессией BMI-1 и наличием прогрессирования заболевания может указывать на важную роль этого белка в поддержании стволовоподобных свойств опухолевых клеток и их устойчивости к терапии. В этом контексте перспективным направлением может быть изучение комбинированных стратегий, направленных на ингибирование BMI-1, в сочетании с традиционными методами лечения.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает значимую роль белков ROR1 и BMI-1 в патогенезе люминального РМЖ. Установлена их ассоциация с люминальным В подтипом опухоли, что может объяснить более агрессивное течение заболевания у данной группы пациенток. Обнаруженная связь между гиперэкспрессией циклина D1 и мутацией гена *PIK3CA* дополнительно свидетельствует о комплексном взаимодействии различных сигнальных путей, влияющих на пролиферацию и резистентность опухолевых клеток. Выявленная связь между мутацией гена *PIK3CA* и сниженной 5-летней безрецидивной выживаемостью подчеркивает необходимость дальнейшего изучения возможности таргетной терапии, направленной на ингибирование Р1ЗК/АКТ/mTOR-сигнального пути. В этом аспекте особый интерес представляет комбинированное использование ингибиторов Р1ЗК и гормональной терапии для улучшения клинических исходов у пациенток с люминальным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Sancho-Garnier H., Colonna M.* Epidemiologie des cancers du sein. *Presse Med.* 2019; 48(10): 1076–84. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.022.
2. *Prat A., Perou C.M.* Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011; 5(1): 5–23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
3. *Onizuka Y., Nagai K., Ideno Y., Kitahara Y., Iwase A., Yasui T., Nakajima-Shimada J., Hayashi K.* Association between FSH, E1, and E2 levels in urine and serum in premenopausal and postmenopausal women. *Clin Biochem.* 2019; 73:105–8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.009.
4. *Zhao H., Zhou L., Shangguan A.J., Bulun S.E.* Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol.* 2016; 57(1): 19–33. doi: 10.1530/JME-15-0310.
5. *Manna P.R., Ahmed A.U., Molehin D., Narasimhan M., Pruitt K., Reddy P.H.* Hormonal and Genetic Regulatory Events in Breast Cancer and Its Therapeutics: Importance of the Steroidogenic Acute Regulatory Protein. *Biomedicines.* 2022; 10(6): 1313. doi: 10.3390/biomedicines10061313.
6. *Agarwal V.R., Bulun S.E., Leitch M., Rohrich R., Simpson E.R.* Use of alternative promoters to express the aromatase cytochrome P450 (CYP19) gene in breast adipose tissues of cancer-free and breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(11): 3843–49. doi: 10.1210/jcem.81.11.8923826.
7. *Utsumi T., Harada N., Maruta M., Takagi Y.* Presence of alternatively spliced transcripts of aromatase gene in human breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(6): 2344–49. doi: 10.1210/jcem.81.6.8964875.
8. *Zhou C., Zhou D., Esteban J., Murai J., Siiteri P.K., Wilczynski S., Chen S.* Aromatase gene expression and its exon I usage in human breast tumors. Detection of aromatase messenger RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1996; 59(2): 163–71. doi: 10.1016/s0960-0760(96)00100-8.
9. *Valla M., Klæstad E., Ytterhus B., Bofin A.M.* CCND1 Amplification in Breast Cancer—associations With Proliferation, Histopathological Grade, Molecular Subtype and Prognosis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2022; 27(1): 67–77. doi: 10.1007/s10911-022-09516-8.
10. *Jeffreys S.A., Becker T.M., Khan S., Soon P., Neubauer H., de Souza P., Powter B.* Prognostic and Predictive Value of CCND1/Cyclin D1 Amplification in Breast Cancer With a Focus on Postmenopausal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 895729. doi: 10.3389/fendo.2022.895729.
11. *Montalto F.I., de Amicis F.* Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells.* 2020; 9(12): 2648. doi: 10.3390/cells9122648.
12. *Aleksakhina S.N., Kramchaninov M.M., Mikushina A.D., Kubrina S.E., Petkau V.V., Ivantsov A.O., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N., Iyevleva A.G.* CCND1 and FGFR1 gene amplifications are associated with reduced benefit from aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2021; 23(4): 874–81. doi: 10.1007/s12094-020-02481-w.
13. *Azarnezhad A., Tabrizi M., Javan F., Mehdipour P.* Detection of CCND1, C-MYC, and FGFR1 amplification using modified SYBR Green qPCR and FISH in breast cancer. *Turk J Med Sci.* 2018; 48(4): 759–67. doi: 10.3906/sag-1710-93.
14. *Marin A., Morales F., Walbaum B.* Fibroblast growth factor receptor signaling in estrogen receptor-positive breast cancer: mechanisms and role in endocrine resistance. *Front Oncol.* 2024; 14: 1406951. doi: 10.3389/fonc.2024.1406951.
15. *Gilman J.M., Hutchinson K.E., Stricker T.P., Formisano L., Young C.D., Estrada M.V., Nixon M.J., Du L., Sanchez V., Ericsson P.G., Kuba M.G., Sanders M.E., Mu X.J., Van Allen E.M., Wagle N., Mayer I.A., Abramson V., Gómez H., Rizzo M., Toy W., Chandralapaty S., Mayer E.L., Christiansen J., Murphy D., Fitzgerald K., Wang K., Ross J.S., Miller V.A., Stephens P.J., Yelensky R., Garraway L., Shyr Y., Meszoely I., Balko J.M., Arteaga C.L.* Genomic profiling of ER⁺ breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance. *Sci Transl Med.* 2017; 9(402). doi: 10.1126/scitranslmed.aai7993. Erratum in: *Sci Transl Med.* 2019; 11(479). doi: 10.1126/scitranslmed.aaw7620.
16. *Lim W., Mayer B., Pawson T.* Cell Signaling: Principles and Mechanisms. 1st Edition. New York, USA. c2014. 412p. ISBN: 9780429258893.
17. *Miller T.W., Rexer B.N., Garrett J.T., Arteaga C.L.* Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(6): 224. doi: 10.1186/bcr3039.
18. *Chalhoub N., Baker S.J.* PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4: 127–50. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311.
19. *Martínez-Sáez O., Chic N., Pascual T., Adamo B., Vidal M., González-Farré B., Sanfeliu E., Schetini F., Conte B., Brasó-Maristany F., Rodríguez A., Martínez D., Galván P., Rodríguez A.B., Martínez A., Muñoz M., Prat A.* Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 45. doi: 10.1186/s13058-020-01284-9.
20. *Karvonen H., Barker H., Kaleva L., Niinen W., Ungureanu D.* Molecular Mechanisms Associated with ROR1-Mediated Drug Resistance: Crosstalk with Hippo-YAP/TAZ and BMI-1 Pathways. *Cells.* 2019; 8(8): 812. doi: 10.3390/cells8080812.
21. *Zhang S., Chen L., Cui B., Chuang H.Y., Yu J., Wang-Rodriguez J., Tang L., Chen G., Basak G.W., Kipps T.J.* ROR1 is expressed in human breast cancer and associated with enhanced tumor-cell growth. *PLoS One.* 2012; 7(3). doi: 10.1371/journal.pone.0031127.
22. *Cui B., Zhang S., Chen L., Yu J., Widhopf G.F. 2nd, Fecteau J.F., Rässenti L.Z., Kipps T.J.* Targeting ROR1 inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Res.* 2013; 73(12): 3649–60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3832.
23. *Henry C.E., Llamas E., Djordjevic A., Hacker N.F., Ford C.E.* Migration and invasion is inhibited by silencing ROR1 and ROR2 in chemoresistant ovarian cancer. *Oncogenesis.* 2016; 5(5). doi: 10.1038/oncsis.2016.32.
24. *Zhang S., Chen L., Wang-Rodriguez J., Zhang L., Cui B., Frankel W., Wu R., Kipps T.J.* The onco-embryonic antigen ROR1 is expressed by a variety of human cancers. *Am J Pathol.* 2012; 181(6): 1903–10. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.024.
25. *Sauvageau M., Sauvageau G.* Polycomb group proteins: multifaceted regulators of somatic stem cells and cancer. *Cell Stem Cell.* 2010; 7(3): 299–313. doi: 10.1016/j.stem.2010.08.002.
26. *Kim J.H., Yoon S.Y., Jeong S.H., Kim S.Y., Moon S.K., Joo J.H., Lee Y., Choe I.S., Kim J.W.* Overexpression of Bmi-1 oncoprotein correlates with axillary lymph node metastases in invasive ductal breast cancer. *Breast.* 2004; 13(5): 383–88. doi: 10.1016/j.breast.2004.02.010.
27. *Chen D., Wu M., Li Y., Chang I., Yuan Q., Ekimyan-Salvo M., Deng P., Yu B., Yu Y., Dong J., Szymanski J.M., Ramadoss S., Li J., Wang C.Y.* Targeting BMI1⁺ Cancer Stem Cells Overcomes Chemoresistance and Inhibits Metastases in Squamous Cell Carcinoma. *Cell Stem Cell.* 2017; 20(5): 621–34. doi: 10.1016/j.stem.2017.02.003.
28. *Dong H., Claffey K.P., Brocke S., Epstein P.M.* Inhibition of breast cancer cell migration by activation of cAMP signaling. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152(1): 17–28. doi: 10.1007/s10549-015-3445-9.

Поступила/Received 07.03.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 22.04.2025

Принята к публикации/Accepted 30.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, 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.

Тараканова Валерия Олеговна, младший научный сотрудник отделения системной и персонализированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9986-7494. ORCID: 0000-0001-9472-017X.

Бабьшкіна Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной

диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2738-9275. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, руководитель группы молекулярно-генетических методов исследований в референс центре, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1543-6546. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вторушин Сергей Владимирович: разработка концепции научной работы, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тараканова Валерия Олеговна: обзор литературы, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, написание статьи.

Бабьшклина Наталия Николаевна: обработка результатов исследования, научное редактирование.

Гервас Полина Анатольевна: обработка результатов исследования, научное редактирование.

Крахмаль Надежда Валерьевна: сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников.

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 объявляют, что у них нет конфликта интересов.

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 № 13 от 21.12.20.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of Department, 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.

Valeriia O. Tarakanova, Junior Researcher, Department of Systemic and Personalized Tumor Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Oncology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9472-017X.

Natalia N. Babyshkina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Polina A. Gervas, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Head of the Group of Molecular-Genetic Research Methods, Reference Center, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Nadezhda V. Krakhmal, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey V. Vtorushin: development of the concept of scientific work, processing of research results, statistical processing of data, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Valeriia O. Tarakanova: literature review, collection of research material, statistical data processing, writing of the article.

Natalia N. Babyshkina: processing of research results, scientific editing.

Polina A. Gervas: processing of research results, scientific editing.

Nadezhda V. Krakhmal: collection and processing of data, selection and analysis of literary sources.

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 interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles 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. 13 dated December 21, 2020.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Стахеева М.Н., Ермак Н.А., Мальцева А.А., Ливанос Е.И., Коломиец Л.А., Чердынцева Н.В. Влияние иммунотаргетной терапии на показатели иммунной системы у больных раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 56–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-56-67

For citation: Stakheyeva M.N., Ermak N.A., Maltseva A.A., Livanos E.I., Kolomiets L.A., Cherdyntseva N.V. Influence of immune targeted therapy on immune system parameters in patients with endometrial cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 56–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-56-67

INFLUENCE OF IMMUNE TARGETED THERAPY ON IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

M.N. Stakheyeva^{1,2}, N.A. Ermak¹, A.A. Maltseva¹, E.I. Livanos²,
L.A. Kolomiets^{1,2}, N.V. Cherdyntseva¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 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

Immune targeted therapy (ITT) including pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor, and lenvatinib, a targeted drug that blocks receptor tyrosine kinases, is one of the main treatment strategies for advanced endometrial cancer (aEC) patients with proficient mismatch repair (pMMR) and microsatellite stable (MSS). Since immunological mechanisms are involved in the implementation of the therapeutic effects of pembrolizumab and lenvatinib, it is likely that the current state of the patients' immune system affects the efficacy of ITT. **The purpose of the study** was to investigate changes in peripheral blood immune parameters depending on the response to therapy in aEC patients who received therapy with pembrolizumab and lenvatinib. **Material and Methods.** The study included 12 patients with stage II–IV (T2–4N0–2M0–1) aEC with pMMR and MSS, who received therapy with combination of pembrolizumab and lenvatinib. All patients were divided into 2 groups: 1) with disease progression within 6 months of starting ITT (n=4), 2) without signs of progression for more than 6 months (n=8). The immune parameters (the number of VEGFR+ monocytes and VEGFR expression on monocytes, the number of PD-1+ cells in peripheral blood and PD-1 expression on them, the lymphocyte subsets) were evaluated by flow cytometry before starting ITT, 2 and 6 months after therapy. The control group consisted of 39 patients with newly diagnosed EC prior to anticancer therapy. **Results.** ITT resulted in significant changes in the number of VEGFR+ monocytes and VEGFR expression on monocytes, as well as in the number of PD-1+ cells in peripheral blood and PD-1 expression on them, along with alterations in the lymphocyte subsets. Changes in the immune parameters were related to the response to ITT. At the point of outcome (during disease progression or in the case of long-term response to therapy) the difference in the parameters reached the level of statistical significance. In the case of effective ITT, the immune parameters approached the values observed in control group patients with EC being newly diagnosed. **Conclusion.** Changes in immune system parameters of aEC patients treated with pembrolizumab in combination with lenvatinib were found to be related to response to therapy.

Key words: endometrial cancer, immune targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, immunologic parameters, antitumor treatment efficacy.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

М.Н. Стахеева^{1,2}, Н.А. Ермак¹, А.А. Мальцева¹, Е.И. Ливанос²,
Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.В. Чердынцева¹

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

Введение. Иммунотаргетная терапия (ИТТ), включающая ингибитор контрольных точек иммунного ответа пембролизумаб и таргетный препарат лenvатиниб, блокирующий тирозинкиназы рецепторов, является одной из основных стратегий лечения прогрессирующего рака эндометрия (пРЭ) с профицитом системы репарации (pMMR) и отсутствием микросателлитной нестабильности (MSS). Поскольку иммунологические механизмы вовлечены в реализацию терапевтических эффектов пембролизумаба и лenvатиниба, то вероятно, что актуальное состояние иммунной системы пациенток оказывает влияние на эффективность ИТТ. **Цель исследования** – изучить изменение иммунологических показателей в периферической крови, ассоциированных с молекулярно-клеточными механизмами действия пембролизумаба и лenvатиниба, у больных пРЭ при проведении иммунотаргетной терапии в зависимости от эффективности данного вида лечения. **Материал и методы.** В исследование вошли 12 пациенток с пРЭ II–IV (T2–4N0–2M0–1) стадии, с профицитом системы репарации (pMMR) и отсутствием микросателлитной нестабильности (MSS), получившие терапию в виде комбинации пембролизумаба и лenvатиниба. В зависимости от эффективности ИТТ сформированы 2 группы: с прогрессированием ИТТ в течение 6 мес от начала данной терапии (n=4) и без признаков прогрессирования более 6 мес (n=8). До начала ИТТ, через 2 мес и 6 мес терапии у пациенток методом проточной цитометрии оценивались следующие иммунологические показатели: количество VEGFR⁺ моноцитов и экспрессия VEGFR на моноцитах, количество PD-1+клеток периферической крови и экспрессия PD-1 на них, популяционная структура лимфоцитов. В качестве контрольной группы выступили 39 пациенток с впервые диагностированным РЭ до начала противоопухолевого лечения. **Результаты.** Проведение ИТТ сопровождалось значимым изменением количества VEGFR⁺ моноцитов и экспрессии VEGFR на моноцитах, количества PD-1+клеток периферической крови и экспрессии PD-1 на них, популяционной структуры лимфоцитов. Характер динамики иммунологических показателей связан с эффективностью ИТТ. В точке наступления исхода (момент прогрессирования или последнее наблюдение при длительном ответе на терапию) различие в показателях достигало уровня статистической значимости. При эффективной ИТТ исследуемые параметры приближались к значениям у пациенток с впервые диагностируемым РЭ. **Заключение.** Динамика показателей иммунной системы у больных пРЭ при проведении терапии пембролизумабом в комбинации с лenvатинибом связана с характером ответа на лечение.

Ключевые слова: рак эндометрия, иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, лenvатиниб, иммунологические показатели, эффективность противоопухолевого лечения.

Introduction

According to clinical practice guidelines since 2019, immune targeted therapy (ITT) including pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor (ICI), and lenvatinib, a targeted drug that blocks receptor tyrosine kinases, has been one of the main treatment strategies for advanced and metastatic endometrial cancer (EC) in patients with proficient mismatch repair (pMMR) and microsatellite stable (MSS) [1].

Currently, the therapeutic effects of ITT are associated with the immune system activation. Thus, the use of anti-PD-1 drugs, including pembrolizumab, leads to the restoration of cytotoxic activity of CD8⁺ cytotoxic T-lymphocytes [2], and induces M1-polarization of monocyte-macrophage cells [3, 4]. Blocking the

functional activity of VEGFR⁺ monocytes and macrophages, lenvatinib cancels the suppressive effect of T-regulatory cells and their production of cytokines with immunosuppressive activity IL-10 and TGF- β [5]. In addition, there is evidence that lenvatinib increases tumor infiltration by CD8⁺ T-cells expressing granzyme B and IFN- γ [6], which suggests the activation of adaptive immunity and potentiation of the PD/PD-L-associated action of pembrolizumab. It has been suggested that the effect of immune checkpoint inhibitors (ICI) depends largely on the functional status of lymphocytes [7], in particular, on the presence of signs of exhaustion characterized by the expression of immune-inhibitory molecules, including PD-1 (CD279) [7–9]. It has been shown that signs

of exhaustion appear at the progenitor stage and then spread to antigen-committed populations – memory cells and effector cells [7, 10, 11].

Since the immune system contributes to therapeutic effects of the combination of pembrolizumab and lenvatinib, it is obvious that the actual state of the immune system is crucial for effective ITT. However, despite numerous studies on the relationship between the parameters of local and systemic immunity and the response to ITT in EC patients [12], there is no information on the effect of a combination of pembrolizumab and lenvatinib on immune parameters assessed in the blood circulation. Such knowledge will be important to more fully understand the mechanisms of action of the therapeutic strategy, determine the dominant pathways of involvement of various effectors of adaptive and innate immunity, and identify criteria for stratification of patients for prescription and markers for monitoring effective ITT.

The purpose of the study was to investigate the relationship between changes in peripheral blood immune parameters of aEC patients who received therapy with pembrolizumab and lenvatinib and response to ITT.

Material and Methods

The study group included 12 patients with stage II–IV (T2–4N0–2M0–1) endometrial cancer, who received immune targeted therapy at the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences from 2022 to 2024. The mean age of patients with advanced EC was 62.9 ± 15.9 years (standard deviation, ages from 47 to 79 years). MSI and/or dMMR were not detected in all patients during genetic analysis. All patients had previously undergone treatment for endometrial cancer. Surgery was the main method of primary treatment. The patients received adjuvant radiotherapy or chemotherapy depending on their risk factors. The diagnosis was verified morphologically.

Patients received immune targeted therapy with pembrolizumab (BIOCAD, Russia): 200 mg intravenously once every 3 weeks + lenvatinib (EISAI, Japan): 20 mg orally once daily (21-day cycles).

The response to ITT was assessed using imaging techniques based on the absence of signs of progression according to the iRECIST scale. ITT was considered effective if the patient did not show signs of disease progression during treatment for 6 months or more. If progression occurred within 6 months of ITT, therapy was considered ineffective. Therefore, 2 subgroups were defined: effective (n=8) and ineffective (n=4) ITT.

To evaluate the impact of EC progression and treatment on immune system parameters, 39 patients with newly diagnosed stage I–IV (T1–4N0–2M0–1) EC were used as a reference (control) group. The median age of these patients was 62.6 ± 23.6 years (standard deviation, ages from 39 to 86 years).

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, 1964, and the permission of

the local ethical committee of the institute. All patients signed informed consent before being included in the study.

Venous blood (20 ml) from patients was collected in the morning on an empty stomach and drawn into vacuum containers with heparin. The populations of interest were peripheral blood cells expressing PD-1(CD279); VEGFR(CD309)+ monocytes distributed among the main subpopulations of peripheral blood (classical, intermediate, non-classical); CD8+lymphocytes with signs of activation (CD69+); naive CD45RA+lymphocytes; CD45R0+lymphocytes with signs of commitment; CCR7(CD197)+lymphocytes and CD62L+lymphocytes with migration activity to lymph nodes; lymphocytes expressing co-stimulatory molecules CD27 and CD28. The relative number of cell subsets as well as the expression level of surface molecules (median fluorescence intensity, MFI) was investigated using flow cytometry. The evaluated markers and antibodies used are presented in Table.

Samples with appropriate isotopic antibodies were used as negative controls. The phenotype of the studied subsets was evaluated using a BD FACS Canto II flow cytometer (BD, USA). The compensation procedure was performed using CompBeads kit (BD, USA).

Antibodies to the antigens shown in Table 1 were added to whole blood samples (100 μ l) in volumes corresponding to the manufacturer's recommendations. They were incubated for 20 minutes in the dark at a room temperature. Erythrocytes were lysed using Lysing Solution (BD, USA). Samples were incubated for 15 minutes in the dark, after which they were washed twice with Cell Wash Solution (BD, USA). Phenotypic features of the studied populations were evaluated using a flow cytometer. At least 50,000 events were collected for each sample.

Data were visualized and analyzed using FACSDiva Version 6.1.3 software. Monocyte, lymphocyte, and neutrophil subsets were selected from the CD45+leukocyte population using a gating strategy. The number of PD1(CD279)+cells in each subset was estimated. CD45+monocytes were further divided into subpopulations of CD14+CD16- classical monocytes, intermediate CD14+CD16+ monocytes, and non-classical CD14-CD16+ monocytes, in each of which the number of CD309+cells and the expression of this marker were evaluated. CD8+lymphocytes and CD8+CD69+lymphocytes were sequentially identified in the CD45+lymphocyte population. The populations of CD45RA+CD45R0-CD27+CD28+naive lymphocytes, CD45RA+CD45R0-CCR7(CD197)- terminally differentiated lymphocytes, CD45RA-CD45R0+CD62L+central memory cells and CD45RA-CD45R0+CD62L- effector memory cells were sequentially identified from the CD45+lymphocyte gait.

Immune parameters associated with molecular and cellular mechanisms of pembrolizumab and lenvatinib were assessed at the time of diagnosis in control (reference) patients, and before ITT, 2 and 6 months after

ITT, as well as during disease progression in patients with advanced endometrial cancer (aEC). Statistical analysis was performed using the program Statistica version 12 for Windows (StatSoft Inc). Nonparametric methods of visualization and analysis of the results were used due to the small size of the researched groups and the results were presented as median (Me) and interquartile range (Q1;Q3). Comparison of the studied populations depending on the stage and effectiveness of ITT was performed using the Mann–Whitney criterion for independent samples. If the p-value was less than 0.05, the difference in the groups was considered statistically significant. The data corresponding to the level of statistical trend ($p < 0.1$) were also given.

Results

Before investigating changes in immune parameters associated with molecular and cellular mechanisms of pembrolizumab and lenvatinib during ITT,

we evaluated changes in the state of the immune system that were influenced by the tumor growth and disease progression, as well as the antitumor treatment performed.

Compared to patients with newly diagnosed EC, patients with recurrent disease progression, who had received two or more lines of anticancer therapy showed a decrease in the level of CD14+CD16- monocytes of the classical subpopulation expressing receptor for vascular endothelial growth factor VEGFR (CD309) ($p = 0.03$, Fig. 1A).

The disease progression and anticancer treatment were accompanied by a decrease in the level of PD-1-expressing neutrophils (CD279) in the peripheral blood as compared to that observed in the control group patients ($p = 0.02$, Fig.1B). However, the PD-1(CD279) expression level on lymphocytes and CD8+lymphocytes was higher in aEC patients than in controls ($p = 0.003$ and $p = 0.02$, Fig.1B).

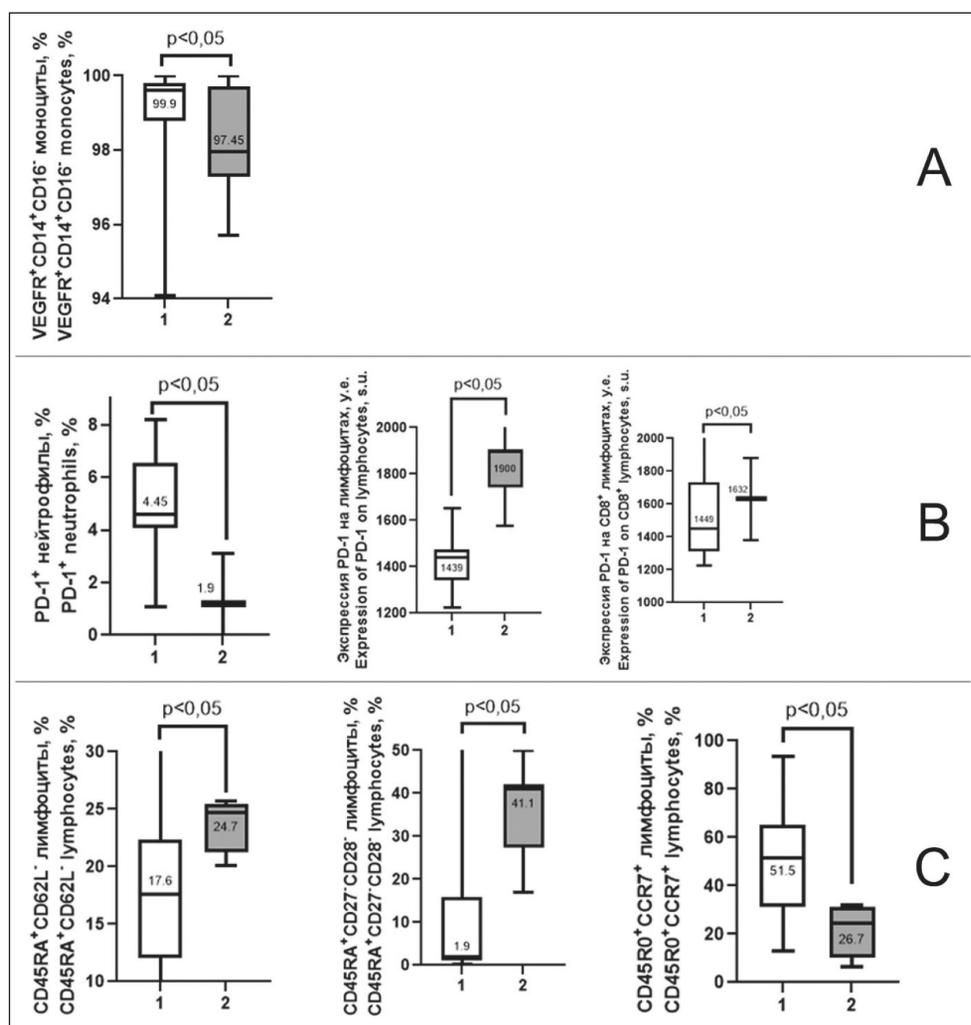


Fig. 1. Differences in immune parameters between patients with newly diagnosed EC (1) and advanced EC (2). A – parameters related to VEGFR (CD309) expression on peripheral blood cells; B – parameters related to PD-1 (CD279) expression on peripheral blood cells; C – parameters related to lymphocyte differentiation. Note: created by the authors

Рис. 1. Отличия иммунологических показателей у пациенток с впервые диагностированным РЭ (1) и прогрессирующим РЭ (2): А – показатели, связанные с экспрессией VEGFR (CD309) на клетках периферической крови; В – показатели, связанные с экспрессией PD-1 (CD279) на клетках периферической крови; С – показатели, связанные с дифференцировкой лимфоцитов. Примечание: рисунок выполнен авторами

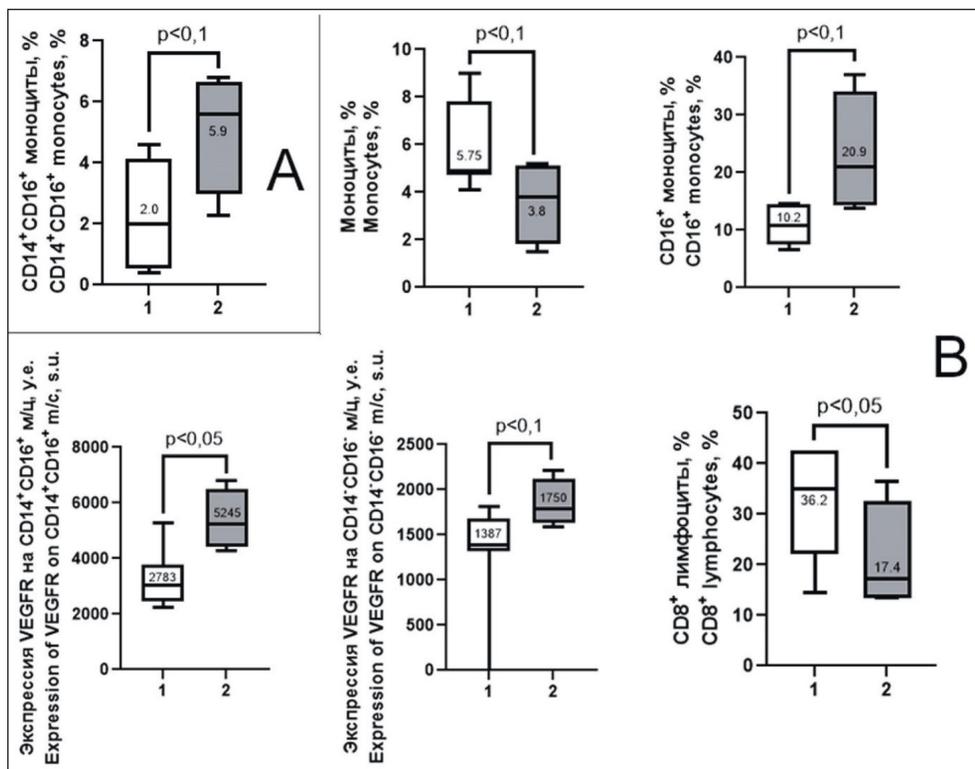


Fig. 2. Differences in immune parameters in aEC patients depending on the effectiveness of ITT. 1 – effective ITT group; 2 – ineffective ITT group. A – before ITT; B – during disease progression or the last progression-free follow-up. Note: created by the authors

Рис. 2. Отличия иммунологических показателей у больных с прогрессирующим РЭ в зависимости от эффективности ИТТ: 1 – группа эффективной ИТТ; 2 – группа неэффективной ИТТ. А – до начала ИТТ; В – в момент прогрессирования или последнего наблюдения без прогрессирования. Примечание: рисунок выполнен авторами

Patients with recurrent progression and multiple lines of anticancer therapy demonstrated an increased count of CD45RA+CD62L- cells and CD45RA+CD27-CD28- cells (TEMRA). However, the count of CD45R0+CCR7+ central memory cells was lower almost in 2 times (p=0.05, Fig. 1C).

The combination of pembrolizumab with lenvatinib in the treatment of aEC patients resulted in a decrease in the number of CD14-CD16+ monocytes 2 months after therapy compared to that before therapy : 4.75 [2.70–5.60] % and 9.75 [6.35–12.10] %, respectively (p=0.09). After 6 months of ITT, there was a 1.55-fold increase in surface CD14 expression on monocytes compared to the baseline level (p=0.09).

Two months after therapy, the proportion of VEGFR+(CD309+) monocytes in the classical subpopulation and VEGFR(CD309) expression on them was estimated to be higher and remained elevated after 6 months (p=0.07, 0.05, respectively), while VEGFR(CD309) expression in the non-classical population was decreased by 1.6 times 6 months after ITT compared to the that observed before therapy (p=0.02).

Two months after ITT, the count of PD-1-(CD279)+CD8+cytotoxic T-lymphocytes was lower by 5.3 times (p=0.02), and after 6 months it amounted to only 1 % of the initial number of cells of this population (p=0.08). A 4.9-fold decrease in the count of PD-1+ cells in the total lymphocyte population was

detected 6 months after ITT (p=0.04); however, the expression of this molecule on lymphocytes was 2-fold higher compared to that before ITT (p=0.04).

We compared immune parameters associated with molecular and cellular mechanisms of pembrolizumab and lenvatinib in patients with advanced EC depending on the effectiveness of ITT.

Patients with aEC who had disease progression within 6 months from the start of ITT demonstrated higher number of CD14+CD16+ monocytes in the peripheral blood compared to that observed in patients without progression (p=0.07, Fig. 2A). After 2 and 6 months of therapy no differences in immune parameters between patients with effective and ineffective therapy were revealed. However, significant differences in the changes of these parameters during ITT between the groups of patients were found (Fig. 2B).

Ineffective ITT was accompanied by a lower number of CD14-CD16- non-polarized monocytes compared to that before ITT (p=0.08, Fig.3). However, the count of VEGFR(CD309) +CD14-CD16- non-polarized monocytes, as well as the expression of this receptor both on the cells of this subpopulation and on CD14+CD16+ monocytes of the intermediate subpopulation was increased (p=0.03, 0.05, 0.08, respectively, Fig.3).

Patients with effective ITT showed higher level of CD14 expression on monocytes compared to baseline (p=0.03, Fig. 4A). The number of

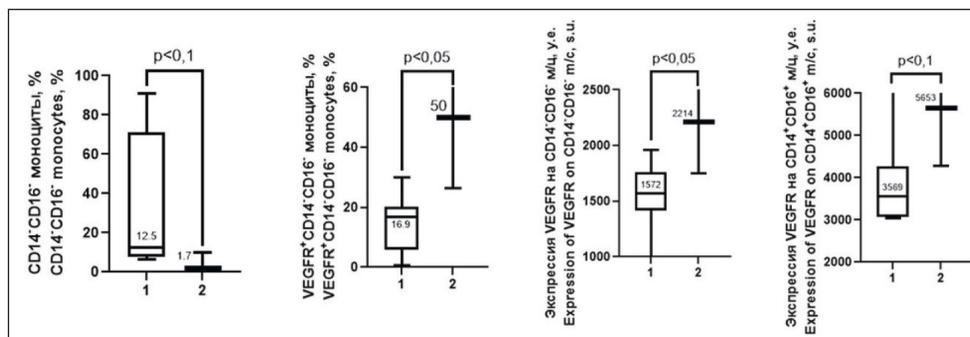


Fig. 3. Dynamics of immunologic parameters in patients with progressive EC with ineffective ITT (duration of response 6 months and less): 1 – before ITT; 2 – moment of progression. Note: created by the authors
 Рис. 3. Динамика иммунологических показателей у пациенток с прогрессирующим РЭ при неэффективной ИТТ (длительность ответа 6 мес и менее): 1 – до начала ИТТ; 2 – момент прогрессирования. Примечание: рисунок выполнен авторами

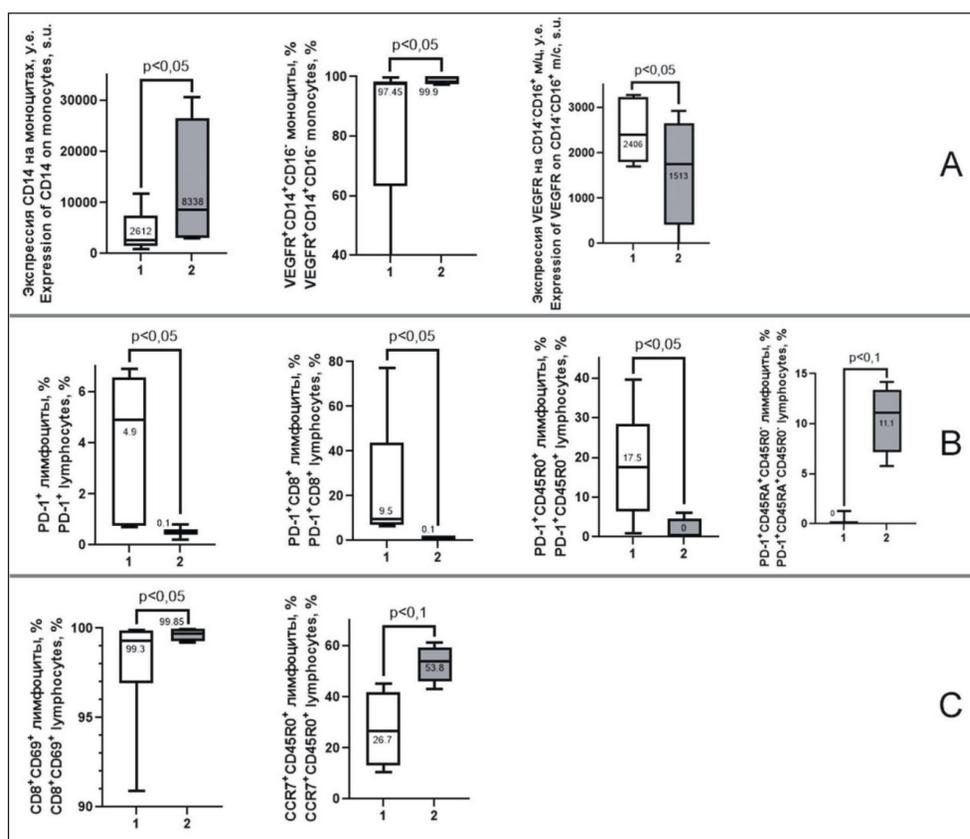


Fig. 4. Dynamics of immunologic parameters in patients with progressive EC during effective ITT (duration of response more than 6 months). 1 – before ITT; 2 – moment of the last observation. A – parameters related to monocytes and VEGFR expression on them; B – parameters related to PD-1 expression on peripheral blood cells; C – parameters related to activation and differentiation of peripheral blood lymphocytes. Note: created by the authors

Рис. 4. Динамика иммунологических показателей у пациенток с прогрессирующим РЭ при проведении эффективной ИТТ (длительность ответа более 6 мес): 1 – до начала ИТТ; 2 – момент последнего наблюдения. А – показатели, связанные с моноцитами и экспрессией на них VEGFR; В – показатели, связанные с экспрессией PD-1 на клетках периферической крови; С – показатели, связанные с активацией и дифференцировкой лимфоцитов периферической крови. Примечание: рисунок выполнен авторами

VEGFR(CD309)+CD14+CD16- monocytes in the classical subpopulation was increased compared to the pre-ITT baseline ($p=0.01$). The expression of VEGFR (CD309) on CD14-CD16+monocytes of non-classical subpopulation was decreased in comparison with the baseline parameters ($p=0.002$, Fig.4A).

Effective ITT was associated with changes in immunologic parameters related not only to the

expression of receptor to vascular endothelial growth factor. Thus, the number of PD-1(CD279)+ lymphocytes, PD-1(CD279)+CD8+lymphocytes, PD-1(CD279)+CD45RA-CD45R0+ lymphocytes were decreased compared with the corresponding parameters before ITT ($p=0.02$, 0.02 , 0.08 , Fig.4B) but PD-1(CD279)+CD45RA+CD45R0- naive and terminally differentiated lymphocytes were higher

Molecular markers of the main populations and antibodies for their identification used in the work
Молекулярные маркеры основных популяций и антитела для их идентификации, использованные в работе

Antigen/ Антиген	Conjugated fluorochrome/ Конъюгированный флуорохром	Clone/ Клон	Marker/Маркер	Manufacturer/ Производитель
CD45	APC-Cy7	2D1	Total leukocyte marker/ Общий маркер лейкоцитов	BD
CD309	PE	89106	VEGFR2	BD
CD14	FITC	M5E2	Monocyte/macrophage marker/ Маркер моноцитов/макрофагов	BD
CD16	APC	3G8	Monocyte/macrophage marker/ Маркер моноцитов/макрофагов	BD
CD8	PE-Cy5	HIT8a	Lymphocyte marker/ Маркер лимфоцитов	BD
CD69	PE-Cy7	FN50	Marker of cytotoxic lymphocyte activation/ Маркер активации цитотоксических лимфоцитов	BD
CD197	FITC	G043H7	CCR7	Elabscience
CD45R0	PE	UCHL1	Marker of committed lymphocytes/ Маркер коммитированных лимфоцитов	Elabscience
CD45RA	PerCP	HI10U	Marker of naive cells/ Маркер наивных клеток	Elabscience
CD279	FITC	J116	PD-1	Elabscience
CD27	APC	O323	TNF receptor/Рецептор к TNF	Elabscience
CD28	FITC	CD28.2	T-cell co-stimulatory molecule/ Ко-стимулирующая молекула Т-клеток	Elabscience
CD62L	APC	MEL-14	L-selectin/L-селектин	Elabscience

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

than pre-ITT ones ($p=0.08$, Fig.4B). In addition, an increased number of CD8+CD69+ activated lymphocytes and CCR7+CD45R0+ committed lymphocytes was observed in patients with effective ITT ($p=0.06$, Fig. 4C).

Changes in the parameters within ITT depending on the efficacy of this treatment led to significant differences in the endpoints – the point of EC progression for 6 months or the last follow-up in the absence of progression for more than 6 months. The relative level of monocytes was lower and the level of CD16+ monocytes was higher in patients with disease progression than in patients without disease progression ($p=0.01$, 0.08 , respectively, Fig. 2B). The level of VEGFR(CD309) expression on CD14+CD16+ monocytes of the intermediate subpopulation and on non-polarized CD14-CD16- monocytes in patients with disease progression was higher than that in the comparison group ($p=0.05$, 0.08 , respectively Fig. 2B). EC progression within ITT was associated with a lower number of CD8+ lymphocytes ($p=0.03$, Fig. 2B).

Discussion

Currently, immune targeted therapy including pembrolizumab, a PD-1 receptor inhibitor, and lenvatinib, a multikinase inhibitor, is the treatment strategy for patients with proficient mismatch repair (pMMR)

and microsatellite stable (MSS), who experience disease progression during chemotherapy [13]. The therapeutic effects of both pembrolizumab and lenvatinib are known to be associated with the modulation of immunological mechanisms: recovery of CD8+ T-lymphocyte cytotoxicity against tumor cells [6], changes in the subpopulation structure of the total lymphocyte population [14, 15], blocking the angiogenic activity of tumor-associated macrophages [5], and suppression of T-regulatory cells [5]. However, it is also well known that tumor progression and ongoing antitumor treatment and, in particular, cytostatic agents have pronounced effects on the immune system [16, 17], which may determine the efficacy of further therapeutic strategies based on immunological mechanisms [18]. Therefore, we compared the parameters associated with the main mechanisms of involvement of immune system effectors in the realization of the therapeutic effects of pembrolizumab and lenvatinib.

This study showed that the potential effectors of the therapeutic action of pembrolizumab and lenvatinib, are impacted by tumor progression and antitumor treatment in EC (Fig.1). Thus, there was a statistically significant decrease in VEGFR+CD14+CD16- monocytes of the classical subpopulation (Fig. 1A). Classic CD14+CD16- monocytes are precursors of M1-macrophages and, therefore, replenish the popu-

lation of cytotoxic tumor-associated macrophages (TAM) capable of eliminating malignant cells [19]. A decrease in their number is unfavorable for the course of the tumor process.

The increased expression of PD-1(CD279) both on the surface of lymphocytes in the total pool and on CD8+ lymphocytes defines them as targets for attack by PD-L+ tumor cells, the consequence of which is the anergy or apoptosis of immune system cells (Fig. 1B) [20, 21]. The function of terminally differentiated effectors with CD45RA+CD26L- and CD45RA+CD27-CD28- phenotype is currently not fully defined. They are considered as the final stage of lymphocyte development [22]. The increase in the number of cells at the stage of termination of functioning and at the same time, the proportion of CD45R0+CCR7+cells of central memory was lower almost in 2 times, which determine the possibility of rapid induction of immune response, are probably unfavorable factors for antitumor protection.

Immune targeted therapy has been introduced into the practice of EC treatment only recently. Probably, due to this fact, there is no information in the literature about the state of the immune system during ITT. Our study has shown that ITT is associated with changes in immune parameters reflecting potential mechanisms of therapeutic action of pembrolizumab and lenvatinib. We found the increased expression of lipopolysaccharides (LPS) receptor CD14 on the surface of monocytes. This fact should be regarded as a shift in the functional profile of monocytes towards M1-polarization of monocyte-macrophage cells [19].

ITT resulted in an increase in the number of VEGFR+CD14+CD16- monocytes of the classical subpopulation and expression of VEGFR on the cell surface of this population. However the number of these receptors on CD14-CD16+ monocytes of the non-classical subpopulation decreased. The data obtained detail the negative role of VEGFR+monocytes in tumor progression. Undoubtedly, this population of monocytes, transforming in situ into TAMs, promotes angiogenesis in tumors [23, 24]. It is known that one of the molecular targets of lenvatinib is tyrosine kinase of VEGFR(CD309) receptor [25]. Through inhibition of VEGF/VEGFR interaction, lenvatinib is able to block the tumor-stimulating effect of VEGFR+macrophages [5]. However, the obtained data suggest a possible selective action of lenvatinib on monocytes of a certain functional profile: the drug has a suppressive effect on CD14-CD16+ monocytes and stimulates CD14+CD16- monocytes. At the same time, the subpopulation of classical monocytes is a resource of proinflammatory M1-macrophages with cytotoxic potential, which may contribute to the elimination of tumor cells.

The decrease in the number of CD279(PD-1)+ lymphocytes, including CD279(PD-1)+CD8+ lymphocytes is apparently due to the binding of this molecular target to pembrolizumab. The clinical

significance of this phenomenon is that ITT reduces the proportion of lymphocytes potentially exposed to the PD-L molecule expressed by tumor cells or TAM, which in general may be associated with the canceling of the immunosuppressive effect of the tumor and with an increase in the cytotoxic action of lymphocytes reflected in the ITT efficacy parameters.

The CD69 protein is an integral transmembrane protein that functions as a signal transduction receptor in lymphocytes and is the earliest marker of lymphocyte proliferation/activation [26]. ITT resulted in a decrease in the expression of CD69 molecule on CD8+ cytotoxic lymphocytes 6 months after therapy, which indicates a decrease in the degree of their activation and, in general, can be regarded as an indicator of how well the immune system functions, i.e. eliminates tumor cells.

An important aspect of this study was to compare the changes in immunologic parameters related to the mechanisms of action of pembrolizumab and lenvatinib in EC patients depending on the efficacy of ITT. Unfortunately, a small number of patients who underwent ITT during the study period did not allow us to perform analysis using the Wilcoxon criterion. Since before the start of ITT, only one significantly statistical difference in the immune parameters was revealed in patients with different responses to treatment (higher number of CD14+CD16+ monocytes in the group of patients with disease progression, Fig. 2A), we combined patients before ITT into one group and compared these parameters with those at the time of progression in patients with ineffective therapy or at the last follow-up in patients with effective therapy

Changes in immune parameters during ITT in patients with duration of response of less than 6 months affected only the monocyte population. In this group of patients, we observed an increase in VEGFR+CD14-CD16- monocytes and expression of this receptor on both non-polarized CD14-CD16- cells and CD14+CD16+ monocytes of the intermediate population by the time of progression (Fig. 3). These results are in accordance with the notion of negative contribution of VEGFR+ cells of monocyte-macrophage lineage to the pathogenesis of tumor growth [27]. In other words, the current treatment had little effect on the negative vector of events. The decrease in the number of unpolarized CD14-CD16- monocytes probably indicates the increased polarization of the monocyte population in the peripheral blood during the ongoing EC progression (Fig. 3).

Patients with effective ITT (progression-free survival time of more than 6 months) are characterized by a different dynamics of the parameters. It determined the changes in the state of the immune system, which we described above for the patients who received ITT: increased expression of CD14 on monocytes (Fig. 4A), increase in the number of VEGFR+CD14+CD16- monocytes of the classical subpopulation and decrease in the expression of this receptor on the surface of

CD14-CD16⁺ monocytes of the intermediate subpopulation in EC patients (Fig.4A), decrease in the proportion of PD-1(CD279)-expressing lymphocytes and PD-1(CD279)+CD8⁺ lymphocytes (Fig. 4B). Since these changes in parameters are associated with a prolonged response to treatment, it can obviously be considered as a marker of ITT efficacy.

Specific changes in immune parameters during effective ITT were also found. Thus, a decrease in the number of PD-1(CD279)+CD45R0⁺ lymphocytes and an increase in PD-1(CD279)+CD45RA+CD45R0-naive lymphocytes were detected (Fig. 4B). These changes probably indicate that the effect of pembrolizumab is targeted to functionally mature effectors.

Statistically significant increase in the number of CD8+CD69⁺ activated lymphocytes and increase in CCR7+CD45R0+committed lymphocytes indicate the induction of immune response, since lymphocytes are committed by antigen and are able to migrate to lymphoid organs for further differentiation and interaction with the target (Fig. 4B) [22]. The possibility of the immune response is indicated by the tendency towards a decrease in the population of CD45RA+CD27-CD28-lymphocytes, which is considered as terminally differentiated effectors [28]. Decrease in their number is a sign of their function fulfillment and death.

Thus, before starting ITT in patients with effective and ineffective therapy, a statistically significant difference in only one immune parameter was observed; however, during ITT in patients with disease progression for 6 months or in patients without progression for more than 6 months, statistical differences in several immune parameters associated with the molecular-cellular mechanisms of pembrolizumab and lenvatinib were observed (the number of CD16⁺ monocytes, VEGFR expression on CD14+CD16⁺ monocytes of the intermediate subpopulation and CD14-CD16⁻non-polarized monocytes, and the number of CD8⁺ lymphocytes) (Fig. 2B).

When evaluating changes in immune parameters in aEC patients treated with pembrolizumab in combination with lenvatinib, it should be

noted that effective ITT leads to changes in the number of VEGFR+CD14+CD16⁻ monocytes and CCR7+CD45R0+committed lymphocytes, which correspond to values in patients with newly diagnosed disease (Fig. 1A, C in comparison with Fig. 4A, C). Apparently, effective ITT restores the quantitative and functional state of the immune system to a status that provides antitumor protection, compensating for the adverse effects of tumor progression and cytostatic treatment. Based on this observation, the feasibility of using ITT in patients with newly diagnosed EC, when the immune system still has its own resources for an effective response to the tumor, becomes promising. This assumption was confirmed by the results of phase 3 multicenter clinical trial (309/Keynote 775) that showed the advantage of using ITT in the first-line therapy compared to chemotherapy [1]. Thus, the effectiveness of ITT in EC patients is related to the response of the immune system to treatment. However, the question remains open as to what factors determine the ability of the immune system to respond to ITT.

Conclusion

In patients with advanced EC, a combination therapy with pembrolizumab and lenvatinib was shown to have a significant impact on the immune system parameters (the number of VEGFR⁺ monocytes and VEGFR expression on monocytes, the number of PD-1⁺ cells in peripheral blood and PD-1 expression on them, and the population structure of lymphocytes). The effectiveness of ITT is related to the treatment-dependent changes in immune parameters. In the case of effective ITT, the quantitative and functional state of the immune system becomes close to the status of patients with newly diagnosed EC. Changes in VEGFR⁺ monocytes, PD-1-expressing peripheral blood populations, and lymphocyte population structure can be used to predict the duration of response to ITT. Further studies are required to confirm the value of CD14+CD16⁺ monocyte counts in the intermediate population as a marker for stratifying patients with EC for combination therapy with pembrolizumab and lenvatinib.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk B.J., Mackay H., Santin A.D., Miller D.S., Moore R.G., Baron-Hay S., Ray-Coquard I., Ushijima K., Yonemori K., Kim Y.M., Guerra Alia E.M., Sanli U.A., Bird S., Orłowski R., McKenzie J., Okpara C., Barresi G., Lorusso D. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 2904–10. doi: 10.1200/JCO.22.02152.
2. Cao W, Ma X, Fischer J.V., Sun C., Kong B., Zhang Q. Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives. *Biomark Res.* 2021; 9(1): 49. doi: 10.1186/s40364-021-00301-z.
3. Gubin M.V. Using convolutional neural networks to classify audio signal in noisy sound scenes. 2018 Global Smart Industry Conference (GloSIC). 2018; 1–6. doi: 10.1109/GloSIC.2018.8570117.
4. Sun N.Y., Chen Y.L., Wu W.Y., Lin H.W., Chiang Y.C., Chang C.F., Tai Y.J., Hsu H.C., Chen C.A., Sun W.Z., Cheng W.F. Blockade of PD-L1 Enhances Cancer Immunotherapy by Regulating Dendritic Cell Maturation and Macrophage Polarization. *Cancers (Basel).* 2019; 11(9): 1400. doi: 10.3390/cancers11091400.
5. Kudo M., Ueshima K., Chan S., Minami T., Chishina H., Aoki T., Takita M., Hagiwara S., Minami Y., Ida H., Takenaka M., Sakurai T.,

- Watanabe T., Morita M., Ogawa C., Wada Y., Ikeda M., Ishii H., Izumi N., Nishida N. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8): 1084. doi: 10.3390/cancers11081084.
6. Kato Y., Tabata K., Kimura T., Yachie-Kinoshita A., Ozawa Y., Yamada K., Ito J., Tachino S., Hori Y., Matsuki M., Matsuoka Y., Ghosh S., Kitano H., Nomoto K., Matsui J., Funahashi Y. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8⁺ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One.* 2019; 14(2). doi: 10.1371/journal.pone.0212513.
7. Li Y., Wu D., Yang X., Zhou S. Immunotherapeutic Potential of T Memory Stem Cells. *Front Oncol.* 2021; 11: 723888. doi: 10.3389/fonc.2021.723888.
8. Kurachi M. CD8⁺ T cell exhaustion. *Semin Immunopathol.* 2019; 41(3): 327–37. doi: 10.1007/s00281-019-00744-5.
9. Raghu D., Xue H.H., Mielke L.A. Control of Lymphocyte Fate, Infection, and Tumor Immunity by TCF-1. *Trends Immunol.* 2019; 40(12):1149–62. doi: 10.1016/j.it.2019.10.006.
10. Beltra J.C., Manne S., Abdel-Hakeem M.S., Kurachi M., Giles J.R., Chen Z., Casella V., Ngioiw S.F., Khan O., Huang Y.J., Yan P., Nzingha K., Xu W., Amaravadi R.K., Xu X., Karakousis G.C., Mitchell T.C., Schuch-

- ter L.M., Huang A.C., Wherry E.J. Developmental Relationships of Four Exhausted CD8⁺ T Cell Subsets Reveals Underlying Transcriptional and Epigenetic Landscape Control Mechanisms. *Immunity*. 2020; 52(5): 825–41. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.014.
11. Cai M.C., Zhao X., Cao M., Ma P., Chen M., Wu J., Jia C., He C., Fu Y., Tan L., Xue X., Yu Z., Zhuang G. T-cell exhaustion interrelates with immune cytolytic activity to shape the inflamed tumor microenvironment. *J Pathol*. 2020; 251(2): 147–59. doi: 10.1002/path.5435.
12. Tashireva L.A., Larionova I.V., Ermak N.A., Maltseva A.A., Livanos E.I., Kalinchuk A.Y., Stakheyeva M.N., Kolomiets L.A. Predicting immunotherapy efficacy in endometrial cancer: focus on the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2025; 15. doi: 10.3389/fimmu.2024.1523518.
13. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В. Рак тела матки и саркомы матки. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2-2): 165–88. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova, E.G., Novikova, O.V., Tyulyandina, A.S., Ul'rikh, E.A., Fedenko, A.A., Khokhlova, S.V. Corpus uteri cancer and uterine sarcomas. *Malignant tumours*. 2024; 14(3s2-1(2)): 165–88. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-06. EDN: TMatCS
14. Chen W., Pandey M., Sun H., Rolong A., Cao M., Liu D., Wang J., Zeng L., Hunter A., Lin S. Development of a mechanism of action-reflective, dual target cell-based reporter bioassay for a bispecific monoclonal antibody targeting human CTLA-4 and PD-1. *MAbs*. 2021; 13(1): 1914359. doi: 10.1080/19420862.2021.1914359.
15. Gitto S., Natalini A., Antonangeli F., Di Rosa F. The Emerging Interplay Between Recirculating and Tissue-Resident Memory T Cells in Cancer Immunity: Lessons Learned From PD-1/PD-L1 Blockade Therapy and Remaining Gaps. *Front Immunol*. 2021; 12: 755304. doi: 10.3389/fimmu.2021.755304.
16. Hong W., Zhang L., Qi Y., Wang Y., Wang W. Impact of Chemotherapy on Circulating Lymphocyte Subsets in Lung Cancer Patients. *Cancer Manag Res*. 2024; 16: 1205–13. doi: 10.2147/CMAR.S475967.
17. Patysheva M., Frolova A., Larionova I., Afanas'ev S., Tarasova A., Cherdyntseva N., Kzhyskowska J. Monocyte programming by cancer therapy. *Front Immunol*. 2022; 13: 994319. doi: 10.3389/fimmu.2022.994319.
18. Sharma A., Jasrotia S., Kumar A. Effects of Chemotherapy on the Immune System: Implications for Cancer Treatment and Patient Outcomes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024; 397(5): 2551–66. doi: 10.1007/s00210-023-02781-2.
19. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol*. 2014; 5: 514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514.
20. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
21. Баторов Е.В., Аристова Т.А., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А., Денисова В.В., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. Экспрессия рецепторов цитокинов с общей γ -цепью как маркеров функциональных фенотипов PD-1- и TIM-3-позитивных Т-клеток при множественной миеломе. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(1): 43–54. [Batorov E.V., Aristova T.A., Ushakova G.Yu., Sizikova S.A., Denisova V.V., Shevela E.Ya., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Common γ -chain cytokine receptors as functional phenotype markers of PD-1 and TIM-3-positive T cells in multiple myeloma. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(1): 43–54. (in Russian).] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-43-54. EDN: TPZZZE.
22. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Толоян А.А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(2): 227–40. [Kudryatsev I.V., Borisov A.G., Vasilyeva E.V., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian Areg A. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic t lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Medical Immunology*. 2018; 20(2): 227–40. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240. EDN: YNTEBR.
23. Lin E.Y., Li J.F., Gnatovskiy L., Deng Y., Zhu L., Grzesik D.A., Qian H., Xue X.N., Pollard J.W. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer. *Cancer Res*. 2006; 66(23): 11238–46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1278.
24. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*. 2014; 41(1): 49–61. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
25. Lorusso D., Danesi R., Locati L.D., Masi G., De Giorgi U., Gadducci A., Pignata S., Sabbatini R., Savarese A., Valabrega G., Zamagni C., Colombo N. Corrigendum: Optimizing the use of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial carcinoma. *Front Oncol*. 2023; 13: 1232476. doi: 10.3389/fonc.2023.1232476.
26. Lichtfuss G.F., Hoy J., Rajasuriar R., Kramski M., Crowe S.M., Lewin S.R. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Biomark Med*. 2011; 5(2): 171–86. doi: 10.2217/bmm.11.15.
27. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010; 141(1): 39–51. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.014.
28. Romero P., Zippelius A., Kurth I., Pittet M.J., Touvrey C., Iancu E.M., Cortesy P., Devevre E., Speiser D.E., Rufer N. Four functionally distinct populations of human effector-memory CD8⁺ T lymphocytes. *J Immunol*. 2007; 178(7): 4112–19. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4112.

Поступила/Received 27.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 22.04.2025

Принята к публикации/Accepted 24.04.2025

ABOUT THE AUTHORS

Marina N. Stakheyeva, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

Nikita A. Ermak, MD, Postgraduate, Research Assistant, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57887085900. ORCID: 0000-0003-1205-5976.

Anastasia A. Maltseva, MD, Postgraduate, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57215558396. ORCID: 0000-0001-8212-731X.

Ekaterina I. Livanos, 6th year student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0006-3734-1126.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina N. Stakheyeva: study conception and design, data analysis, drafting of the manuscript.

Nikita A. Ermak: data analysis, drafting of the manuscript.

Anastasia A. Maltseva: data analysis, drafting of the manuscript.

Ekaterina I. Livanos: data analysis, drafting of the manuscript.

Larisa A. Kolomiets: supervision, editing of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Nadezhda V. Cherdyntseva: supervision, editing of the manuscript, 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 study was funded by “Association of Oncological Organizations of Siberia and the Far East” non-commercial organization.

Conflict of interests

Prof. Kolomiets L.A. is a member of the editorial board of *Siberian Journal of Oncology*. Prof. Cherdyntseva N.V. 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.

Acknowledgments

Gratitude to the “Association of Oncologists of Siberia and the Far East” for financial support of the study.

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 (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 24 dated November 16, 2023.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стахеева Марина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7804-0361. Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

Ермак Никита Андреевич, аспирант, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1555-2911. Author ID (Scopus): 57887085900. ORCID: 0000-0003-1205-5976.

Мальцева Анастасия Алексеевна, аспирант, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8144-2041. Author ID (Scopus): 57215558396. ORCID: 0000-0001-8212-731X.

Ливанос Екатерина Иоаннисовна, студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0006-3734-1126.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник, 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.

ВКЛАД АВТОРОВ

Стахеева Марина Николаевна: разработка концепции и дизайна научной работы, анализ полученных данных, подготовка текста публикации.

Ермак Никита Андреевич: анализ полученных данных, подготовка текста публикации.

Мальцева Анастасия Алексеевна: анализ полученных данных, подготовка текста публикации.

Ливанос Екатерина Иоаннисовна: анализ полученных данных, подготовка текста публикации.

Коломиец Лариса Александровна: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, обсуждение результатов исследования.

Чердынцева Надежда Викторовна: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, обсуждение результатов исследования.

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 некоммерческой организации «Ассоциация онкологических организаций Сибири и Дальнего Востока».

Конфликт интересов

Автор Коломиец Л.А. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «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.

Благодарности

Благодарность некоммерческой организации «Ассоциация онкологов Сибири и Дальнего Востока» за финансовую поддержку исследования.

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 № 24 от 16.11.23.

Информированное согласие

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

Для цитирования: Su'aida N., Pratama R.R., Fadillah A., Fauzi M. Прогнозирование фармакокинетических свойств химических соединений из плодов хлебного дерева (*Artocarpus altilis*) в качестве агонистов альфа-эстрогеновых рецепторов для новой терапии рака молочной железы: in silico метод. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 68–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-68-78

For citation: Su'aida N., Pratama R.R., Fadillah A., Fauzi M. Prediction of compounds from breadfruit plants (*Artocarpus altilis*) as alpha estrogen receptor agonists for novel breast cancer anticancer therapy: an in silico approach. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 68–78. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-68-78

PREDICTION OF COMPOUNDS FROM BREADFRUIT PLANTS (*ARTOCARPUS ALTILIS*) AS ALPHA ESTROGEN RECEPTOR AGONISTS FOR NOVEL BREAST CANCER ANTICANCER THERAPY: AN IN SILICO APPROACH

Nily Su'aida, Rizki Rahmadi Pratama, Aris Fadillah, Muhammad Fauzi

Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin
South Kalimantan, Banjarmasin, Indonesia, 70234

Abstract

The aim of this study was to investigate the potential of compounds from the breadfruit tree (*Artocarpus altilis*) as anti-breast cancer agents using in silico techniques. **Material and Methods.** The methods used in this study include molecular docking and ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) predictions to evaluate the interactions with Estrogen Receptor alpha (ER α). **Results.** Among the 22 compounds tested, Cycloaltisin-7 exhibited the most favorable binding affinity, with a free energy of -10.25 kcal/mol and an inhibition constant of 30.89 nM. Additionally, Cyclocommunol and Cudraflavone B demonstrated significant binding interactions, with free energies of -9.61 kcal/mol and -9.53 kcal/mol, and inhibition constants of 90.82 nM and 103.50 nM, respectively. For comparison, the standard compound 4-Hydroxytamoxifen showed superior binding characteristics, with a free energy of -12.36 kcal/mol and an inhibition constant of 867.83 pM. ADMET predictions indicate that Cycloaltisin-7, Cyclocommunol, and Cudraflavone B meet essential drug-like criteria, suggesting their potential as viable candidates for further development as breast cancer therapeutics. **Conclusion.** These findings highlight Cycloaltisin-7 as a particularly promising compound, with Cyclocommunol and Cudraflavone B also showing considerable potential. This research provides valuable insights for the advancement of plant-based treatments for breast cancer.

Key words: breadfruit plant, breast cancer, estrogen alpha receptor, in silico.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ПЛОДОВ ХЛЕБНОГО ДЕРЕВА (*ARTOCARPUS ALTILIS*) В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ АЛЬФА-ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ НОВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТОД IN SILICO

Nily Su'aida, Rizki Rahmadi Pratama, Aris Fadillah, Muhammad Fauzi

Фармацевтический факультет, Исламский университет Калимантана Мухаммад Арсиад
Аль-Банджари Банджармасин
Индонезия, 70234, г. Банджармасин, Южный Калимантан

Аннотация

Целью данного исследования было изучение потенциала соединений из плодов хлебного дерева (*Artocarpus altilis*) в качестве средства против рака молочной железы с использованием методов in silico. **Материал и методы.** В данном исследовании использовались методы молекулярного докинга и про-

гнозирования ADMET (поглощение, распределение, метаболизм, выведение и токсичность) для оценки их взаимодействия с эстрогеновым рецептором альфа (ER α). **Результаты.** Из 22 протестированных соединений циклоалтазин-7 продемонстрировал наиболее благоприятное сродство к связыванию, свободная энергия которого составила -10,25 ккал/моль, а константа ингибирования -30,89 нМ. Кроме того, циклокоммунол и кудрафлавоны В продемонстрировали значительное связывающее взаимодействие, со свободной энергией связывания -9,61 ккал/моль и -9,53 ккал/моль и константами ингибирования 90,82 нМ и 103,50 нМ соответственно. Для сравнения, стандартное соединение 4-гидрокситамоксифен продемонстрировало превосходные характеристики связывания: свободная энергия составила -12,36 ккал/моль, а константа ингибирования - 867,83 нМ. Согласно прогнозам ADMET, циклоалтазин-7, циклокоммунол и кудрафлавоны В отвечают основным критериям лекарственного сходства, что говорит об их потенциале как перспективных кандидатов для дальнейшей разработки в качестве препаратов для лечения рака молочной железы. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что циклоалтазин-7 является особенно перспективным соединением, а циклокоммунол и кудрафлавоны В также демонстрируют значительный потенциал. Это исследование дает ценные сведения для разработки методов лечения рака молочной железы на основе средств растительного происхождения.

Ключевые слова: хлебное дерево, рак молочной железы, альфа-рецептор эстрогена, *in silico*.

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), over 80 % of the population in developing nations relies on traditional herbal medicine for health care solutions [1]. For centuries, plants have served as traditional remedies for various illnesses. The natural compounds found in medicinal plants have played a crucial role in inspiring the discovery, research, and development of new drugs [2].

Breast cancer is currently one of the most frequently diagnosed cancers and the fifth leading cause of cancer-related deaths, with an estimated 2.3 million new cases worldwide according to GLOBOCAN 2020 data [3]. In 2020, breast cancer caused approximately 684,996 deaths worldwide, with an age-adjusted rate of 13.6 per 100,000 people (95 % uncertainty interval: 675,493-694,633). While developed regions had the highest incidence rates, it is worth noting that countries in Asia and Africa accounted for a significant proportion of over 63 % of the total deaths from breast cancer in the same year [4].

Efforts to discover new drugs from natural sources continue, with the breadfruit tree (*Artocarpus altilis*) emerging as a significant candidate. Indigenous to Indonesia and Papua New Guinea, and prevalent throughout Southeast Asia and Africa [5]. Several studies have conducted comprehensive research on trees from the *Artocarpus* genus, such as anticancer [6], antituberculosis [7], antioxidant [8], antibacterial [9], antiplatelet [10], antifungal [11], antimalaria [12], and cytotoxic [13]. Given its anticancer properties, research has focused on identifying compounds in the breadfruit tree that could inhibit breast cancer by targeting Estrogen Receptors alpha (ER α). Rich in bioactive compounds, breadfruit plants hold promise for the treatment of various diseases due to their pharmacological properties [14].

Estrogen interactions with its receptors stimulate cell growth in various tissues, including breast epithelial tissue. Estrogen receptors (ER), particularly ER α , play a crucial role in the regulation, differentiation, and tumorigenesis of breast epithelial cells. Estrogen

also contributes to genetic instability by causing DNA damage through free radicals and mutations [15, 16]. ER α , a key target in immunohistochemical examinations, correlates with better prognoses and higher responsiveness to anti-estrogen therapies [17, 18]. Approximately 70 % of hormone-dependent breast cancers, categorized as luminal A and B, express ER. In these cancers, estrogen is a primary driver of tumor growth and development, with nuclear ER α being a significant mediator, making it a vital target for breast cancer treatments [19].

The discovery and development of drugs represent a lengthy and challenging process that involves extensive time, typically spanning two years or more, from chemical synthesis to the identification and selection of drug targets [20]. Drug discovery and development continue to garner significant attention, particularly through the isolation and synthesis of chemical compounds aimed at targeting enzymes for treating various cancers. One approach that can be applied as an initial step in drug discovery is analysis using *in silico* methods, which enables the evaluation of free energy values, inhibition constants, and interactions between ligands and amino acids of receptor proteins [21].

This study aims to explore the potential of compounds from breadfruit plants (*Artocarpus altilis*) as anti-breast cancer agents by investigating their interaction with estrogen alpha receptors using *in silico* techniques. Although various natural compounds have been evaluated for their anti-cancer properties, the specific mechanisms and binding affinities of breadfruit plant compounds with estrogen alpha receptors remain poorly understood. By employing *in silico* methods, this research seeks to address this knowledge gap and provide new insights that could pave the way for the development of more effective and selective plant-based therapies for breast cancer. The successful outcome of this study is expected to contribute to the existing literature and offer potentially safer and more effective therapeutic alternatives compared to conventional treatments.

Material and methods

Instrument *In-Silico* Studies

The hardware used was the Legion 5 Pro 16AC6H laptop, equipped with 16.0 gigabytes of RAM, an AMD Ryzen 7 5800H processor, Radeon graphics running at 3.20GHz, an NVIDIA GeForce RTX 3060 graphics card, and the Microsoft® Windows® 10 Pro operating system. The laptop was connected to an online network via Wifi. The software used includes the Windows 10 pro-64-bit operating system, Discovery Studio Visualizer®, AutoDock Tools® 1.5.6 from The Scripps Research Institute in America, AutoDock 4.2.6 from The Scripps Research Institute in America, Autogrid 4.2.6 from The Scripps Research Institute in America, PkCSM, and PyMOL® from DeLano Scientific LLC in Italy.

Ligand Preparation

The protein structure of the Human Estrogen Receptor Alpha Ligand-Binding Domain in complex with 4-Hydroxytamoxifen (PDB ID: 3ERT) was obtained from the Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). The structure was then minimized using the Swiss PDB Viewer (SPDBV). The ligand or test compound was obtained via compound search data on the website <https://lotus.naturalproducts.net/>. It was then downloaded in (.sdf) format. Structure preparation was performed using BIOVIA Discovery Studio Visualizer® 2021, and ligand minimization was conducted using Avogadro®.

Molecular docking and visualization

The crystal structure of the Human Estrogen Receptor Alpha Ligand Binding Domain in complex with 4-Hydroxytamoxifen protein (PDB ID: 3ERT) was obtained from the Protein Data Bank. The water molecules were completely eliminated, and any remaining residues and hydrogen atoms were added. The process of energy minimization was carried out with the constraint of the MMFF94 force field to create a stable geometric structure for both the ligand and the protein. The protein's energy minimization was performed using GROMOS96. The dimensions of the grid box are set at a point distance of 0.375 Å and measure 40 × 40 × 40. The grid box is located at the coordinates x=30.323, y=-1.690, z=23.716.

Semi-flexible docking approaches entail the flexible formation of the ligand while maintaining the rigidity of the protein shape. The process of molecular docking was conducted using a Lamarckian Genetic Algorithm. The algorithm employed a population size of 150 individuals and a maximum number of evaluations set at 2,500,000 for each set of 100 independent runs. The best pose was established by evaluating the binding energy (ΔG) score along with the inhibition constant (K_i) values and identifying the functional essential amino acids involved in docking interactions using BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021. Subsequently, the docking findings

underwent toxicity testing using PkCSM, using the parameters of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion.

Data analysis

The result of molecular docking is the energy of the bonds and the types of bonds formed. The bond energy is used to show the strength of the bond between the ligand and the target protein. The lower the bond energy value, the stronger and more stable the bonds are. The type of bond formed is used to analyse the interaction mechanism between ligands and proteins.

ADMET Prediction

ADMET parameters are calculated using the pre-ADMET® program accessed through the website (<https://preadmetbmdrc.kr/adme/>). The chemical structure of the compound is drawn or uploaded in mol file (mol) format. The program automatically calculates the predicted values of the selected parameters, namely: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity [14].

Results and Discussion

A prominent outcome of successful molecular docking is seen through the comparison of the binding energy or binding free energy (ΔG) values and the Inhibition Constant (KI). The binding energy indicates the level of strength in the link between the ligand and receptor. A smaller ΔG value signifies a more stable association between the ligand and receptor [22]. The inhibition constant (KI) is important in molecular docking as it dictates the strength of the protein-ligand binding and its ability to create inhibitory activity [23].

Figure 1 illustrates the protein-ligand interactions of the top three best docking results Cycloaltisin-7, Cyclocommunol, and Cudraflavone B against the alpha estrogen receptor ($ER\alpha$), a key target in breast cancer therapy. The three-dimensional (3D) representation highlights the binding site and ligand positioning within the receptor, while the two-dimensional (2D) interaction diagrams depict crucial molecular interactions, including van der Waals forces, hydrogen bonds, carbon-hydrogen bonds, pi-sulfur interactions, and pi-pi stacking. These interactions are essential for ligand stability and binding affinity, suggesting the potential of these compounds as $ER\alpha$ agonists, which may contribute to the development of novel therapeutics for hormone-responsive breast cancer.

Table 1 provided molecular docking data analysis. Among the 22 test compounds, the Cycloaltisin-7 chemical has the lowest molecular docking value of -10.25 kcal/mol. Additionally, it has an inhibition constant value of 30.89 nM (nanomolar). The Cyclocommunol molecule had the second-best result in molecular docking, with a free binding energy of -9.61 kcal/mol and an inhibition constant value of 90.82 nM

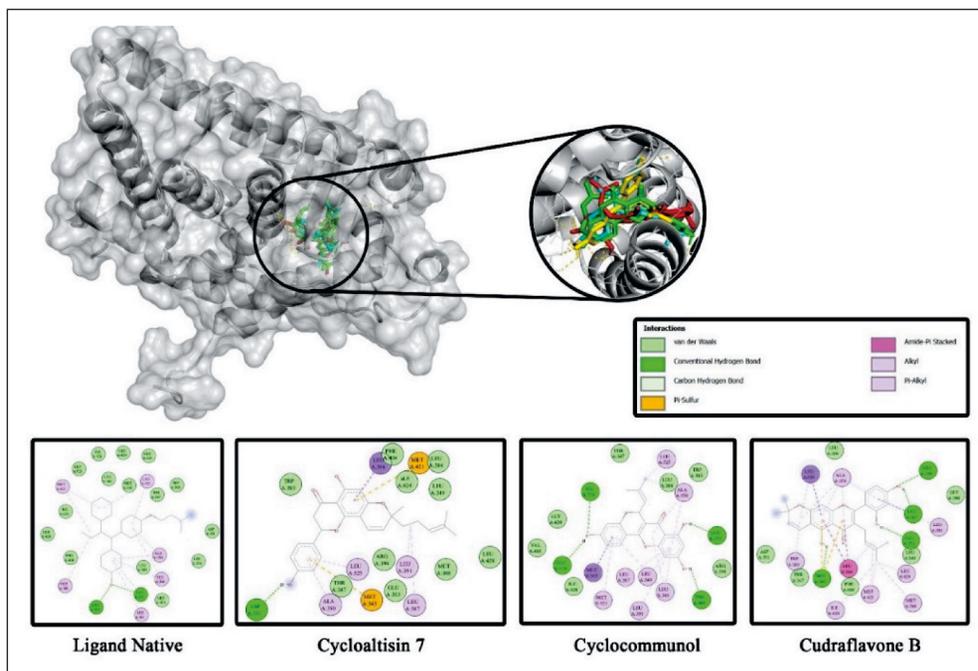


Fig. 1. 2D and 3D images generated using BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 illustrating the protein-ligand interactions of the top three best docking results: (A) Cycloaltisin-7, (B) Cyclocommunol, and (C) Cudraflavone B. Note: created by the authors

Рис. 1. 2D- и 3D-изображения, созданные с помощью BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021, иллюстрирующие взаимодействие белка с лигандом для трех лучших результатов докинга: (А) Циклоальтизин-7; (В) Циклокоммунол и (С) Кудрафлавоп В.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Table 1/Таблица 1

Molecular Docking Tata Analysis
Анализ данных молекулярного докинга

Compound/Соединение	Free Binding Energy/ Свободная энергия связывания (ΔG)	Inhibition Constant/ Постоянная ингибирования
Ligand Native (4-Hydroxytamoxifen)/ Нативный лиганд (4-гидрокситамоксифен)	-12,36	867.83 pM (picomolar/пикомолярный)
Cycloaltisin-7/Циклоалтизин-7	-10,25	30.89 nM (nanomolar/наномолярный)
Cyclocommunol/Циклокоммунол	-9,61	90.82 nM (nanomolar/наномолярный)
Cudraflavone B/Кудрафлавоп В	-9,53	103.50 nM (nanomolar/наномолярный)
Cyclomorusin/Цикломорусин	-9,24	168.56 nM (nanomolar/наномолярный)
Artocarpin/Артокарпин	-9,22	6.38 uM (micromolar/наномолярный)
Cycloartocarpin/Циклоартокарпин	-9,1	215.34 nM (nanomolar/наномолярный)
Cycloartomunin/Циклоартомунин	-8,99	258.31 nM (nanomolar/наномолярный)
Isocyclomorusin/Изоцикломорусин	-8,98	259.84 nM (nanomolar/наномолярный)
Cyclomulberrin/Цикломульберин	-8,9	297.15 nM (nanomolar/наномолярный)
Morusin/Морусин	-8,9	301.20 nM (nanomolar/наномолярный)
Cudraflavone C/Кудрафлавоп С	-8,82	342.32 nM (nanomolar/наномолярный)
Artonin E/Артонин Е	-8,61	623.05 nM (nanomolar/наномолярный)
Artonin F/Артонин Ф	-8,47	23.81 uM (micromolar/микромоль)
Cycloaltisin/Циклоалтизин	-8,24	918.60 nM (nanomolar наномолярный)
Artocarpesin/Артокарпезин	-8,06	1.23 uM (micromolar/микромоль)
Isocyclomulberrin/Изоцикломульберин	-7,78	1.97 uM (micromolar/микромоль)
Kloroquin/Клорохин	-7,67	2.41 uM (micromolar/микромоль)
Norartocarpetin/Норартокарпетин	-7,67	2.37 uM (micromolar/микромоль)
Quercetin/Кверцетин	-7,59	2.71 uM (micromolar/микромоль)
Hydroxycholoroquine/Гидроксихолорохин	-7,5	3.20 uM (micromolar/микромоль)
Artomunoxanthone/Артомуноксантон	-7,09	490.46 nM (nanomolar/наномолярный)

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

(nanomolar). Next, Cudraflavone B exhibited a free binding energy of -9.53 kcal/mol and an inhibitory constant value of 103.50 nM (nanomolar). In this work, the ligand native 4-Hydroxytamoxifen exhibited a binding free energy of -12.36 and an inhibition constant of 867.83 pM (picomolar). 4-Hydroxytamoxifen is frequently employed as a positive control or compound in the treatment of breast cancer. When searching for new medications, it is important to assess not only the binding strength of the ligand to the target protein but also the pharmacokinetics and toxicity of the compounds [24]. This evaluation helps determine the effectiveness and success of the therapeutic approach. The drug's trip in the body begins with the processes of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME). Predictions based on ADME will be utilized. Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic Properties Using Graph-Based Signatures (PkCSM) is a web-based platform that accurately predicts the ADMET properties of novel chemical compounds.

Caco-2 cells, derived from human colon adenocarcinoma, form a single layer of cancer cells that are commonly employed in vitro experiments to simulate the absorption of medicines and chemicals

in the human intestine [25]. A substance is considered to have high permeability in Caco-2 cells if its value for log Papp is greater than 0.90 in units of 10⁻⁶ cm/s. The research findings (Table 2) indicated that all test substances, with the exception of Cudraflavone B, exhibited favorable intestinal permeability.

Next, there is a forecast of the extent to which a drug may be absorbed in the human intestine, known as Human Intestinal Absorption (HIA). This prediction indicates the percentage or quantity of the drug that can be absorbed in the human intestine. A substance is considered to have low absorption ability if the percentage of human intestinal absorption (HIA) is less than 30 % [26]. All test compounds exhibited exceptional absorption rates.

Skin permeability, also known as the permeability of human skin, is utilized to forecast the potential of a test substance to pass through the skin barrier, enabling the development of a transdermal formulation [27]. If the value of log Kp is greater than -2.5, then the skin permeability is considered to be low. All the test chemicals successfully permeated the skin membrane, indicating their suitability for the formulation of skin treatment. The steady-state volume of distribution

Table 2/Таблица 2

Pharmacokinetic Properties of Novel Chemical Compounds (Absorption)
Фармакокинетические свойства новых химических соединений (абсорбция)

Compound/Соединение	Water Solubility/ Растворимость в воде	Absorption/Абсорбция		
		Caco2 Permeability/ Проницаемость Caco2	Intestinal absorption (human)/ Кишечная абсорб- ция (человек)	Skin permeability/ Проницаемость кожи
Ligand Native (4-Hydroxytamoxifen)/ Нативный лиганд (4-гидрокситамоксифен)	-5.715 log mol/L	1.102 log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s	90.134 %	-3.014 log Kp
Cycloaltisin-7/Циклоалтизин-7	-4.468	0.705	91.329	-2.785
Cyclocommunol/Циклокоммунол	-3.337	0.349	96.059	-2.739
Cudraflavone B/Кудрафлавонон В	-3.629	-0.148	93.358	-2.735
Cyclomorusin/Цикломорусин	-4.848	1.085	94.55	-2.736
Artocarpin/Артокарпин	-3.437	0.311	92.417	-2.735
Cycloartocarpin/Циклоартокарпин	-4.106	0.895	95.15	-2.735
Cycloartomunin/Циклоартомунин	-4.963	1.178	100	-2.735
Isocyclomorusin/Изоцикломорусин	-4.018	1.044	91.486	-2.742
Cyclomulberrin/Цикломальберин	-4.482	0.298	91.505	-2.735
Morusin/Морусин	-3.92	0.629	97.217	-2.735
Cudraflavone C/Кудрафлавонон С	-3.035	0.375	87.07	-2.735
Artonin E/Артонин Е	-3.46	0.313	89.994	-2.735
Artonin F/Артонин Ф	-3.698	0.939	100	-2.735
Cycloaltisin/Циклоалтизин	-4.906	0.404	94.177	-2.735
Artocarpesin/Артокарпезин	-3.624	1.113	83.485	-2.735
Isocyclomulberrin/Изоцикломальберин	-4.482	0.298	91.505	-2.735
Kloroquin/Клорохин	-4.264	1.562	89.929	-2.83
Norartocarpetin/Норартокарпетин	-3.185	0.823	81.844	-2.735
Quercetin/Кверцетин	-2.982	0.694	74.84	-2.735
Hydroxychloroquine/Гидроксихлорохин	-3.873	1.449	90.196	-2.949
Artomunoxanthone/Артомуноксантон	-4.265	0.483	95.85	-2.735

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

(VDss) that showed in Table 3 also known as the human volume of distribution at steady state, refers to the volume of distribution at steady-state conditions [28]. It represents the amount of drug dispersed in tissue relative to plasma. If the logarithm of VDss is greater than 0.45 and less than -0.15, it suggests that the drug concentration is dispersed in the tissue to a lesser extent than in plasma. The research findings indicated that the native Ligand compounds, namely cycloaltisin-7, cyclocommunol, chloroquine, norartocarpetin, quercetin, and hydroxychloroquine, exhibited a value greater than 0.45, whereas the remaining compounds demonstrated a value less than -0.15. The data presented above demonstrates the drug's capacity for efficient distribution in both tissue and plasma.

The Blood Brain Barrier (BBB), sometimes known as the blood-brain barrier (BBB), is a membrane structure that primarily serves to safeguard the brain from substances present in the blood while still allowing for metabolic functions to take place [29]. The term “log BB” refers to the value assigned to a drug on the PkCSM website. If a compound has a log

BB value greater than 0.3, it indicates that its ability to distribute into the blood-brain barrier membrane is favorable. Conversely, a log BB value greater than -1 suggests inadequate distribution of the molecule or medicine across the blood-brain barrier. The research findings indicate that all drugs exhibit efficient distribution across the blood-brain barrier membrane, making them potential options for brain-targeted treatment. However, cyclomorusin and chloroquine exhibit little ability to distribute effectively across the blood-brain barrier. An important factor that can affect the capacity of a substance or drug to cross the blood-brain barrier is the lipid solubility of the molecules [30]. Generally, lipid-soluble molecules have an easier time penetrating the blood-brain barrier by passing through the lipid cell membranes.

The Central Nervous System (CNS), also known as the Central Nervous System (CNS), refers to the potential of a substance or medicine to enter and affect the CNS. Assessing a drug's impact on the central nervous system (CNS) is crucial. Based on the data in the table, it can be shown that all test compounds had Log PS values below -3. This indicates that none

Table 3/Таблица 3

Pharmacokinetic Properties of Novel Chemical Compounds (Distribution)

Фармакокинетические свойства новых химических соединений (распространение)

Compound/Соединение	Distribution/Распространение		
	VDss (human)/ VDss (человек)	BBB permeability/ Проницаемость гемато- энцефалического барьера	CNS permeability/ Проницаемость ЦНС
Ligand Native (4-Hydroxytamoxifen)/ Нативный лиганд (4-гидрокситамоксифен)	0.871	-0.043	-2.968
Cycloaltisin-7/Циклоалтизин-7	0.525	-0.253	-1.686
Cyclocommunol/Циклокоммунол	0.688	-1.149	-3.228
Cudraflavone B/Кудрафлавон В	-0.089	-1.107	-1.754
Cyclomorusin/Цикломорусин	-0.161	0.045	-1.58
Artocarpin/Артокарпин	-0.575	-1.173	-1.799
Cycloartocarpin/Циклоартокарпин	-0.908	0.323	-1.576
Cycloartomunin/Циклоартомунин	-0.111	-0.122	-2.667
Isocyclomorusin/Изоциклморусин	-0.102	-0.217	-1.539
Cyclomulberrin/Цикломальберин	-0.812	-1.034	-1.783
Morusin/Морусин	-0.301	-1.164	-1.833
Cudraflavone C/Кудрафлавон С	-0.311	-1.264	-1.98
Artonin E/Артонин Е	-0.151	-1.511	-2.872
Artonin F/Артонин Ф	-0.507	-1.328	-2.604
Cycloaltisin/Циклоалтизин	-0.699	-1.185	-2.695
Artocarpesin/Артокарпезин	-0.025	-1.268	-2.326
Isocyclomulberrin/Изоциклмальберин	-0.812	-1.034	-1.783
Kloroquin/Клорохин	1.901	0.722	-2.302
Norartocarpetin/Норартокарпетин	0.058	-1.199	-2.453
Quercetin/Кверцетин	0.31	-1.377	-3.416
Hydroxychloroquine/Гидроксихлорохин	1.68	0.026	-2.553
Artomunoxanthone/Артомуноксантон	-0.263	-1.076	-1.076

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 4/Таблица 4

Pharmacokinetic Properties of Novel Chemical Compounds (Metabolism)
Фармакокинетические свойства новых химических соединений (метаболизм)

Compound/Соединение	Metabolism/Метаболизм						
	CYP2D6 substrate/Субстрат CYP2D6	CYP3A4 substrate/Субстрат CYP3A4	CYP1A2 inhibitor/Ингибитор CYP1A2	CYP2C19 inhibitor/Ингибитор CYP2C19	CYP2C9 inhibitor/Ингибитор CYP2C9	CYP2D6 inhibitor/Ингибитор CYP2D6	CYP3A4 inhibitor/Ингибитор CYP3A4
Ligand Native (4-Hydroxataxifen)/ Нативный лиганд (4-гидроксатаксифен)	No	Yes	No	No	No	No	No
Sucloaltisin-7/Диклоалтизин-7	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Sucloctmuno/Диклокоммунол	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Sudraflavone B/Кудрафлавоны В	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Sucloctmorusin/Дикломорусин	No	No	No	No	Yes	No	Yes
Artosarip/Артокарпин	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Sucloartosarip/Диклоартокарпин	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
Sucloartomunin/Диклоартомунин	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Isosucloctmorusin/ Изоциклморусин	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Sucloctmuberip/Дикломумльберин	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Morusin/Морусин	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Sudraflavone C/Кудрафлавоны С	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Artomin E/Артонин Е	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Artomin F/Артонин Ф	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Sucloaltisin/Диклоалтизин	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Artosaripin/Артокарпезин	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Isosucloctmuberip/ Изоциклмумльберин	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Kloroquin/Клорохин	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Notartosaripin/Норартокарпезин	No	No	Yes	No	Yes	No	No
Quercetin/Кверцетин	No	No	Yes	No	No	No	No
Hydroxocholorequine/ Гидроксихолорохин	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Artomunoxanthone/ Артомуноксантон	No	No	No	Yes	Yes	No	No

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

of the test compounds are capable of crossing the blood-brain barrier, and hence, they lack promise as therapeutic candidates targeting the central nervous system (CNS).

Table 5 provided total clearance and renal OCT2 substrate data of novel chemical compounds of *Artocarpus altilis*. Total clearance refers to the collective process of eliminating a substance from the body, which involves both renal clearance (the excretion of the substance through the kidneys) and hepatic clearance (the metabolism of the substance in the liver) [31]. Total clearance refers to the rate at which a drug or chemical is eliminated or released from the body. This information is crucial for estimating the appropriate dosage of a drug needed to maintain a consistent concentration in the body over time. The table displays the overall clearance of all substances, which varies between 0.348 and 0.945 in units of log mg/kg/day. Comparison of total clearance values among the four most potent molecules, including the native ligand, cycloaltisin-7, cyclocommunol, and cudraflavon B. The natural ligand with the highest value is compound 0.651. This can be read as meaning that the four compounds with the greatest total clearance value have a rapid rate of medication excretion.

The maximum tolerated dose (MTD) is commonly defined as the dosage that results in an “acceptable” level of toxicity. This refers to a dose that, if surpassed, would subject the patient to an “unacceptable” degree of risk for toxicity [32]. This test can assist in determining the optimal first dosage for medications during phase-I clinical studies. If the MTD (maximum tolerated dose) is less than or equal to 0.477 log (mg/kg/day), it indicates that the tolerated dose is still in the low range. Conversely, if the MTD value is greater than 0.477 log (mg/kg/day), it falls into the category of high tolerated dose. The research findings indicated that the quercetin component had the highest value, specifically 0.954.

Hepatotoxicity refers to the state in which the hepatocytes, or liver cells, sustain damage as a result of exposure to harmful chemicals [33]. The research findings indicate that certain molecules, including native ligands such as artocarpine, cycloartocarpin, cdraflavone c, artonin F, chloroquine, and hydroxychloroquine, have the capacity to cause liver toxicity. Conversely, other compounds are projected to lack any toxic effects on the liver.

The subsequent examination is the skin sensation test, which aims to determine whether the substance possesses the capacity to have adverse effects on

Table 5/Таблица 5

Pharmacokinetic Properties of Novel Chemical Compounds (Excretion)

Фармакокинетические свойства новых химических соединений (экскреция)

Compound/Соединение	Excretion/Экскреция	
	Total Clearance/ Общий клиренс	Renal OCT2 Substrate/ Субстрат OCT2 в почках
Ligand Native (4-Hydroxytamoxifen)/ Нативный лиганд (4-гидрокситамоксифен)	0.651	No
Cycloaltisin-7/Циклоалтизин-7	0.393	No
Cyclocommunol/Циклокоммунол	0.231	No
Cudraflavone B/Кудрафлавоны В	0.212	No
Cyclomorusin/Цикломорусин	0.192	No
Artocarpin/Артокарпин	0.512	No
Cycloartocarpin/Циклоартокарпин	0.283	No
Cycloartomunin/Циклоартомунин	0.209	No
Isocyclomorusin/Изоцикломорусин	0.127	No
Cyclomulberrin/Цикломольберин	0.336	No
Morusin/Морусин	0.319	No
Cudraflavone C/Кудрафлавоны С	0.538	No
Artonin E/Артонин Е	0.242	No
Artonin F/Артонин Ф	-0.787	No
Cycloaltisin/Циклоалтизин	0.351	No
Artocarpesin/Артокарпезин	0.493	No
Isocyclomulberrin/Изоциклоломльберин	0.336	No
Kloroquin/Клорохин	1.137	Yes
Norartocarpetin/Норартокарпетин	0.697	No
Quercetin/Кверцетин	0.624	No
Hydroxychloroquine/Гидрохлорохин	1.184	No
Artomunoxanthone/Артомуноксантон	0.304	No

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Pharmacokinetic Properties of Novel Chemical Compounds (Toxicity)
Фармакокинетические свойства новых химических соединений (токсичность)

Compound/Соединение	Max tolerated dose (human)/ Максимально допустимая доза (человек)	Toxicity/Токсичность	
		Hepatotoxicity/ Гепатотоксичность	Skin Sensitisation/ Сенсибилизация кожи
Ligand Native (4-Hydroxytamoxifen)/ Нативный лиганд (4-гидрокситамоксифен)	-0.858	Yes	No
Cycloaltisin-7/Циклоалтизин-7	-0.412	No	No
Cyclocommunol/Циклокоммунол	-0.264	No	No
Cudraflavone B/Кудрафлавон В	0.35	No	No
Cyclomorusin/Цикломорусин	0.235	No	No
Artocarpin/Артокарпин	0.405	Yes	No
Cycloartocarpin/Циклоартокарпин	0.303	Yes	No
Cycloartomunin/Циклоартомунин	0.199	No	No
Isocyclomorusin/Изоцикломорусин	0.119	No	No
Cyclomulberrin/Цикломальберин	0.423	No	No
Morusin/Морусин	0.663	No	No
Cudraflavone C/Кудрафлавон С	0.449	Yes	No
Artonin E/Артонин Е	0.781	No	No
Artonin F/Артонин Ф	0.376	Yes	No
Cycloaltisin/Циклоалтизин	0.347	No	No
Artocarpesin/Артокарпезин	0.840	No	No
Isocyclomulberrin/Изоцикломальберин	0.423	No	No
Kloroquin/Клорохин	0.167	Yes	No
Norartocarpetin/Норартокарпетин	0.785	No	No
Quercetin/Кверцетин	0.954	No	No
Hydroxychloroquine/Гидроксихлорохин	0.254	Yes	No
Artomunoxanthone/Артомуноксантон	0.282	No	No

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

the skin or elicit allergic reactions following its application. From the data provided, it is evident that none of the test substances exhibit any ability to induce adverse effects on the skin.

Conclusions

This study highlights the potential of compounds from the breadfruit tree (*Artocarpus altilis*) as promising anti-breast cancer agents, as evidenced by their strong binding affinities with Estrogen Receptor alpha (ER α) in molecular docking simulations. Among the tested compounds, Cycloaltisin-7 exhibited the highest binding affinity, followed by Cyclocommunol

and Cudraflavone B. These compounds also meet essential drug-like criteria based on ADMET predictions. Moving forward, future in silico studies should explore interactions with additional breast cancer protein targets and broaden ADMET analyses to include long-term toxicity and drug interactions. Experimental validation in cell and animal models is recommended to further evaluate the therapeutic efficacy and safety of these compounds. Integrating in silico simulations with experimental testing will strengthen the validity of findings and advance the development of targeted and effective plant-based therapies for breast cancer.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Canter P.H., Thomas H., Ernst E. Bringing medicinal plants into cultivation: opportunities and challenges for biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2005; 23(4): 180–85. doi: 10.1016/j.tibtech.2005.02.002.
2. Chaachouay N., Zidane L. Plant-derived natural products: A source for drug discovery and development. *Drugs Drug Candidates.* 2024; 3(1): 184–207. <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>.
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. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. France: Lyon, 2020. [cited 2024 Mar 3]. URL: <https://gco.iarc.fr/today>.

5. Appiah F., Oduro I.N., Ellis W.O. Proximate and Mineral Composition of Artocarpus altilis Pulp Flour as Affected by Fermentation. *Pakistan Journal of Nutrition.* 2011; 10(7): 653–57. doi: 10.3923/pjn.2011.653.657.
6. Arung E.T., Wicaksono B.D., Handoko Y.A., Kusuma I.W., Yulia D., Sandra F. Anticancer properties of diethylether extract of wood from sukun (*Artocarpus altilis*) in human breast cancer (T47D) cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2009; 8(4): 317–24.
7. Boonphong S., Baramee A., Kittakoop P., Puangsomat P. Antitubercular and Antiplasmodial Prenylated Flavones from the Roots of *Artocarpus altilis*. *Chiang Mai J. Sci.* 2007; 34(3): 339–44.
8. Lan W.C., Tzeng C.W., Lin C.C., Yen F.L., Ko H.H. Prenylated flavonoids from *Artocarpus altilis*: antioxidant activities and inhibitory effects on melanin production. *Phytochemistry.* 2013; 89: 78–88. doi: 10.1016/j.phytochem.2013.01.011.

9. Khan M.R., Omoloso A.D., Kihara M. Antibacterial activity of *Artocarpus heterophyllus*. *Fitoterapia*. 2003; 74(5): 501–5. doi: 10.1016/s0367-326x(03)00120-5.
10. Weng J.R., Chan S.C., Lu Y.H., Lin H.C., Ko H.H., Lin C.N. Antiplatelet prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. *Phytochemistry*. 2006; 67(8): 824–29. doi: 10.1016/j.phytochem.2006.01.030.
11. Jayasinghe L., Balasooriya B.A., Padmini W.C., Hara N., Fujimoto Y. Geranyl chalcone derivatives with antifungal and radical scavenging properties from the leaves of *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry*. 2004; 65(9): 1287–90. doi: 10.1016/j.phytochem.2004.03.033.
12. Widyawaruyanti A., Subehan, Kalauni S.K., Awale S., Nindatu M., Zaini N.C., Syafruddin D., Asih P.B.S., Tezuka Y., Kadota S. New prenylated flavones from *Artocarpus champeden*, and their antimalarial activity in vitro. *J Nat Med*. 2007; 61: 410–13. doi: 10.1007/s11418-007-0153-8.
13. Ko H.H., Lu Y.H., Yang S.Z., Won S.J., Lin C.N. Cytotoxic prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. *J Nat Prod*. 2005; 68(11): 1692–95. doi: 10.1021/np050287j.
14. Fauzi M., Fadillah A., Rahman F., Ramadhani J., Erlianti K., Hasniah, Soemarie Y.B., Malik A. Activity Screening and Structure Modification of Artocarpin Against Ace2 and Main Protease Through In Silico Method. *Int J App Pharm*. 2021; 13(6): 192–98. doi: 10.22159/ijap.2021v13i6.42571.
15. Sommer S., Fuqua S.A. Estrogen receptor and breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2001; 11(5): 339–52. doi: 10.1006/scbi.2001.0389.
16. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016; 16(1): 4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006.
17. Ali S., Coombes R.C. Estrogen receptor alpha in human breast cancer: occurrence and significance. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000; 5(3): 271–81. doi: 10.1023/a:1009594727358.
18. Carausu M., Bidard F.C., Callens C., Melaabi S., Jeannot E., Pierra J.Y., Cabel L. ESR1 mutations: a new biomarker in breast cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019; 19(7): 599–611. doi: 10.1080/14737159.2019.1631799.
19. Liang Y., Zhang H., Song X., Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*. 2020; 60: 14–27. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.012.
20. Fauzi M., Saptarini N.M., Mustarichie R. In silico-screening of compounds contained in wera (*Malvaviscus arboreus* cav.) leaves as anti-aloppecia with androgen receptors. *J Glob Pharma Technol*. 2019; 11(6): 309–17.
21. Fauzi M., Muchtaridi M. Synthesis and Anti-Breast Cancer Activities of Alpha Mangostin Derivatives: A Review. *Rasayan J Chem*. 2020; 13(4): 2544–51. doi: 10.31788/RJC.2020.1345769.
22. Arwansyah Ambarsari L., Sumaryada T.I. Simulasi Docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*. 2014; 1(1): 11–19.
23. Pandey A.K., Verma S. An in-silico evaluation of dietary components for structural inhibition of SARS-Cov-2 main protease. *J Biomol Struct Dyn*. 2020; 1–7. doi: 10.1080/07391102.2020.1809522.
24. Suwardi Salin A., Mahendra J.A.Y., Wijayanto D.B.A., Rochiman N.A., Anam S.K., Hikmah N. Virtual Screening, Pharmacokinetic Prediction, Molecular Docking and Dynamics Approaches in the Search for Selective and Potent Natural Molecular Inhibitors of MAO-B for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Indonesiam Journal of Chemistry and Environment*. 2023; 6(2): 95–110.
25. Haddad M.J., Sztupecki W., Delayre-Orthez C., Rhazi L., Barbezier N., Depeint F., Anton P.M. Complexification of In Vitro Models of Intestinal Barriers, A True Challenge for a More Accurate Alternative Approach. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 3595. doi: 10.3390/ijms24043595.
26. Ahmad I., Kuznetsov A.E., Pirzada A.S., Alsharif K.F., Daglia M., Khan H. Computational pharmacology and computational chemistry of 4-hydroxyisoleucine: Physicochemical, pharmacokinetic, and DFT-based approaches. *Front Chem*. 2023; 11. doi: 10.3389/fchem.2023.1145974.
27. Pecoraro B., Tutone M., Hoffman E., Hutter V., Almerico A.M., Traynor M. Predicting Skin Permeability by Means of Computational Approaches: Reliability and Caveats in Pharmaceutical Studies. *J Chem Inf Model*. 2019; 59(5): 1759–71. doi: 10.1021/acs.jcim.8b00934.
28. Yates J.W., Arundel P.A. On the volume of distribution at steady state and its relationship with two-compartmental models. *J Pharm Sci*. 2008; 97(1): 111–22. doi: 10.1002/jps.21089.
29. Alajangi H.K., Kaur M., Sharma A., Rana S., Thakur S., Chatterjee M., Singla N., Jaiswal P.K., Singh G., Barnwal R.P. Blood-brain barrier: emerging trends on transport models and new-age strategies for therapeutics intervention against neurological disorders. *Mol Brain*. 2022; 15(1): 49. doi: 10.1186/s13041-022-00937-4.
30. Zeiadeh L., Najjar A., Karaman R. Strategies for Enhancing the Permeation of CNS-Active Drugs through the Blood-Brain Barrier: A Review. *Molecules*. 2018; 23(6). doi: 10.3390/molecules23061289.
31. Garza A.Z., Park S.B., Kocz R. Drug Elimination. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [cited 2023 Jul 4]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/>.
32. Chevret S. Maximum Tolerable Dose (MTD). *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat07089>.
33. Gulati K., Reshi M.R., Rai N., Ray A. Hepatotoxicity: Its Mechanisms, Experimental Evaluation and Protective Strategies. *Am J Pharmacol*. 2018; 1(1).

Поступила/Received 19.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 06.12.2024

Принята к публикации/Accepted 09.04.2025

ABOUT THE AUTHORS

Nily Su'aida, Assistant Professor, Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjarmasin (Banjarmasin, Indonesia). Author ID (Scopus): 58030395300. ORCID: 0000-0001-8972-8484.

Rizki Rahmadi Pratama, Assistant Professor, Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjarmasin (Banjarmasin, Indonesia). Author ID (Scopus): 58110640100. ORCID: 0000-0002-5275-7211.

Aris Fadillah, Assistant Professor, Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjarmasin (Banjarmasin, Indonesia). Author ID (Scopus): 57339399900. ORCID: 0009-0003-1724-1070.

Muhammad Fauzi, Assistant Professor, Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjarmasin (Banjarmasin, Indonesia). Author ID (Scopus): 57218821752. ORCID: 0000-0001-6861-9174.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nily Su'aida: contributed to data collection and drafting of the manuscript.

Rizki Rahmadi Pratama: handled data analysis, interpretation, and manuscript drafting.

Aris Fadillah: provided study supervision and critically revised the manuscript.

Muhammad Fauzi: contributed to the study's conception and design, data analysis and drafting 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 was funded by APBU 2024 Research Grant Universitas Islam Kalimantan MAB Banjarmasin, Indonesia.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

This research was supported by APBU 2024 Research Grant, Universitas Islam Kalimantan MAB Banjarmasin, Indonesia.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Nily Su'aida, доцент, кафедра фармации, фармацевтический факультет, Исламский университет Калимантана Мухаммад Арсиад Аль-Банджари Банджармасин (г. Банджармасин, Индонезия). Author ID (Scopus): 58030395300. ORCID: 0000-0001-8972-8484.

Rizki Rahmadi Pratama, доцент, кафедра фармации, фармацевтический факультет, Исламский университет Калимантана Мухаммад Арсиад Аль-Банджари Банджармасин (г. Банджармасин, Индонезия). Author ID (Scopus): 58110640100. ORCID: 0000-0002-5275-7211.

Aris Fadillah, доцент, кафедра фармации, фармацевтический факультет, Исламский университет Калимантана Мухаммад Арсиад Аль-Банджари Банджармасин (г. Банджармасин, Индонезия). Author ID (Scopus): 57339399900. ORCID: 0009-0003-1724-1070.

Muhammad Fauzi, доцент, кафедра фармации, фармацевтический факультет, Исламский университет Калимантана Мухаммад Арсиад Аль-Банджари Банджармасин (г. Банджармасин, Индонезия). Author ID (Scopus): 57218821752. ORCID: 0000-0001-6861-9174.

ВКЛАД АВТОРОВ

Nily Su'aida: сбор данных и подготовка рукописи.

Rizki Rahmadi Pratama: руководство исследованием, редактирование.

Aris Fadillah: анализ, интерпретация данных, подготовка рукописи статьи.

Muhammad Fauzi: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных и подготовка рукописи.

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

Данное исследование было профинансировано APBU 2024 Research Grant Universitas Islam Kalimantan MAB Banjarmasin, Indonesia.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Данное исследование было проведено при поддержке APBU 2024 Research Grant, Universitas Islam Kalimantan MAB Banjarmasin, Indonesia.

Для цитирования: *Иноземцев Р.О., Костин А.А., Каприн А.Д., Воробьев Н.В., Крашенинников А.А., Рябов А.Б., Чалышева В.А., Иванова Е.С., Ростакханова З.А., Лысенкова А.Р., Абрамочкина П.А.* Лапароскопическая резекция почки с внутриартериальной холодной перфузией. Что может пойти не так? Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 79–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-79-92

For citation: *Inozemtsev R.O., Kostin A.A., Kaprin A.D., Vorobyev N.V., Krasheninnikov A.A., Ryabov A.B., Chalysheva V.A., Ivanova E.S., Rostakhanova Z.A., Lysenkova A.R., Abramochkina P.A.* Laparoscopic partial nephrectomy with intra-arterial cold perfusion. What can go wrong? Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 79–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-79-92

LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY WITH INTRA-ARTERIAL COLD PERFUSION. WHAT CAN GO WRONG?

**R.O. Inozemtsev¹, A.A. Kostin¹, A.D. Kaprin^{1,2,3}, N.V. Vorobyev^{2,4},
A.A. Krasheninnikov², A.B. Ryabov^{2,3}, V.A. Chalysheva¹, E.S. Ivanova¹,
Z.A. Rostakhanova¹, A.R. Lysenkova¹, P.A. Abramochkina¹**

¹RUDN University

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

²P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia

3, 2nd Botkinsky Dr., Moscow, 125284, Russia

³National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

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

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

Abstract

Introduction. In kidney masses of a high nephrometric index, a variant of renal ischemia is mostly needed, and to increase the time of compression of the renal artery, the cold renal ischemia may be relevant. Advantages of intra-arterial cold perfusion (IACP) are: good visualization and uniform cooling of the entire thickness of the renal parenchyma. This approach is not without its own set of challenges and potential complications during and after surgery. **Purpose:** to describe complications during kidney resection under IACP and options for their resolution with the practical recommendations based on literature data and clinical cases from our center. **Material and Methods.** The study included 14 patients with kidney masses of a high nephrometric index (RENAL 10 or more), who underwent kidney resections as an experimental technique under IACP from 2021 to 2024 at P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute. **Results.** We identified both intra- and postoperative complications in 6 cases: perforation of the renal artery (n=1), brachial artery thrombosis (n=1), thrombosis of the renal artery (n=1), air embolism of segmental branches of the renal artery (n=2), urine leakage (n=1). **Conclusion.** The IACP-associated intraoperative complications in our cohort diminished over time as familiarity with the technique improved. The IACP is workable, efficient, and holds promise, indicating its appropriateness for large, well-equipped centers. In patients with just one functioning kidney and high nephrometric index masses needing prolonged ischemia during removal, this technique could become a lifesaving option as expertise grows.

Key words: intra-arterial cold perfusion, cold renal ischemia, kidney resection, partial nephrectomy, high nephrometric index, renal cell carcinoma, intraoperative complications, postoperative complications.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ С ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ПЕРФУЗИЕЙ. ЧТО МОЖЕТ ПОЙТИ НЕ ТАК?

Р.О. Иноземцев¹, А.А. Костин¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}, Н.В. Воробьев^{2,4},
А.А. Крашенинников², А.Б. Рябов^{2,3}, В.А. Чалышева¹, Е.С. Иванова¹,
З.А. Ростоханова¹, А.Р. Лысенкова¹, П.А. Абрамочкина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

²Московский 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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 42

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

Минздрава России

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

Аннотация

Введение. При выявлении у пациентов образований почки высокого нефрометрического индекса в большинстве случаев необходимо прибегнуть к одному из вариантов ишемии почки, а для увеличения доступного времени пережатия почечной артерии может быть применен метод холодной ишемии почки. Преимуществами внутриартериальной холодной перфузии (ВАХП) являются хорошая визуализация и равномерное охлаждение всей толщи почечной паренхимы. Данный метод не лишен недостатков и сложностей, которые могут приводить к интра- и послеоперационным осложнениям. **Цель исследования** – описание возможных осложнений при выполнении резекции почки в условиях ВАХП и вариантов их разрешения с предоставлением практических рекомендаций на основании данных литературы и 14 клинических случаев лечения пациентов в нашем центре. **Материал и методы.** В исследование включены 14 пациентов с образованиями почек высокого нефрометрического индекса (RENAL 10 и более), которым в МНИОИ им. П.А. Герцена за период с 2021 по 2024 г. в качестве экспериментальной методики выполнены резекции почки в условиях ВАХП. **Результаты.** Интра- и послеоперационные осложнения при резекциях почки в условиях ВАХП возникли в 6 случаях: перфорация почечной артерии (n=1), тромбоз плечевой артерии (n=1), тромбоз почечной артерии (n=1), воздушная эмболия сегментарных ветвей почечной артерии (n=2), мочевого затек (n=1). **Заключение.** Частота интраоперационных осложнений, связанных с ВАХП, уменьшилась по мере освоения методики вмешательства. Данная медицинская технология является реализуемой, эффективной и может быть рекомендована к использованию в крупных, технически оснащенных центрах. С набором опыта данная методика может быть вариантом лечения у пациентов с единственной или единственной функционирующей почкой, у которых выявлены образования высокого нефрометрического индекса, требующие длительного времени ишемии при выполнении резекции.

Ключевые слова: внутриартериальная холодная перфузия, холодная ишемия почки, резекция почки, высокий нефрометрический индекс, почечно-клеточная карцинома, интраоперационные осложнения, послеоперационные осложнения.

Introduction

Renal cell carcinoma accounts for approximately 3 % of all cancers, with the highest incidence observed in Western countries [1, 2]. The world literature ranks kidney cancer in 14th place, comprising 2.2 % of all malignancies. In 2020, over four hundred thousand new cases of kidney cancer were diagnosed worldwide [3, 4]. The studies show the 60 % rate of localized kidney cancer [5].

The wide coverage of the population by ultrasound and MSCT, easily available diagnostic tools, increases the accidental detection of kidney cancer at the stage of a localized process, urging the organ-preserving

treatment. The improvement of technologies allows for its expansion.

Kidney resection allows better preservation of overall renal function compared to nephrectomy, reducing the risk of metabolic or cardiovascular complications. Several retrospective analyses of large databases have shown the correlation of kidney resection compared with nephrectomy with a decrease in cardiovascular mortality and an increase in overall survival, having similar oncological results [6–13]. In patients with pre-existing chronic kidney disease (CKD), kidney resection is the preferred treatment, reducing the risk of further progression of renal failure requiring hemo-

dialysis. Huang et al. found the glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min in 26 % of patients with newly diagnosed renal cell carcinoma (RCC), even though normal baseline serum creatinine [14]. Therefore, most scientific associations, such as AUA and EAU, recommend kidney resection as the method of choice for masses available for removal with the possibility of preserving the remaining renal tissue [15, 16].

The kidney is a parenchymal, actively blood-supplied organ, and the resection of the parenchyma involves the choice of an option for creating its ischemia. In modern surgical practice, there are several most common variants of renal parenchymal ischemia. They include thermal ischemia with complete compression of the main trunk of the renal artery and selective thermal ischemia by clamping of the segmental branch of the renal artery leading to the tumor [17]. However, these methods have a time limit not exceeding 30 minutes, according to various studies [18]. Other authors note that time exceeding 30 minutes does not affect kidney function [19]. The preservation of kidney function after resection in localized tumors is of great importance, especially in cases of a single kidney, previous CKD, proteinuria, or multiple/bilateral masses [20, 21]. Currently, most studies report a 10 % decrease in GFR during renal resection under conditions of thermal ischemia in patients with a healthy contralateral kidney [22–24]. This prompted the increase in clinical use of ischemic kidney resection; however, the method is relevant for small peripheral masses not involving massive blood loss [25]. In kidney masses of a high nephrometric index, a variant of renal ischemia is mostly needed, and to increase the time of compression of the renal artery, the cold renal ischemia may be relevant [26]. The proposed mechanism of kidney protection in this approach includes a decrease in cellular metabolism and in the hypoxic damage [27].

In open surgery, cold ischemia has traditionally been performed by covering the organ with ice slush or direct intra-arterial perfusion of the renal parenchyma with a cold solution by cannulating the renal artery [28, 29]. Using cold ischemia in laparoscopic surgery dictates new requirements and stimulates the development of new methods for cooling kidney tissue. Several approaches are known, including cold irrigation, ice slush technique [30], cold ischemia by catheterization of the ureter, and retrograde perfusion of the renal pelvis with a cold solution. However, these methods have several difficulties and limitations, such as ice in the operating field, uneven cooling of the renal parenchyma, a temperature gradient, and prolonged achieving of the target temperature. These shortcomings were partly eliminated by intra-arterial cold perfusion (IACP). IACP does not need to deliver ice to the abdominal cavity through the opening of the trocar, which also complicates visualization in the operating field. It also achieves a uniform cooling of the

entire thickness of the renal parenchyma and prevents a cold periphery and warm “core” of the kidney tissue phenomena [31, 32].

It should be mentioned that this approach is not without its own set of challenges and potential complications during and after surgery.

Purpose

The article is aimed at a description of complications during kidney resection under IACP and options for their resolution with the practical recommendations based on literature data and the 14 clinical cases from our center.

Material and Methods

The study group included 14 patients with kidney masses of a high nephrometric index (RENAL 10 or more), who underwent kidney resections as an experimental technique under IACP from 2021 to 2024 at P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute. The essence of the method is cannulation of the brachial artery with an angiocatheter, introduction of this catheter into the renal artery and perfusion of the renal parenchyma with Ringer’s solution cooled to 4 degrees. In this case, the kidney is disconnected from the main blood flow by blocking the blood flow in the renal artery and renal vein. The outflow of the perfusate is carried out through the opened lumen of either the tributaries of the renal vein or directly the renal vein itself. When mastering the technique, it underwent some changes. In the first 7 patients, renal artery occlusion was carried out by inflating the angiocatheter balloon. Subsequently, we abandoned the use of a balloon for occlusion and for this purpose began to use a rubber tourniquet applied to the renal artery.

The study is non-randomized, prospective. The study was approved by the Ethics Committee of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute. All patients signed an informed voluntary consent for the study. This work was included in the registry of studies of P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute. Table 1 shows the perioperative characteristics and functional results of treatment of all patients operated using the IACP technique. The data obtained, in our opinion, indicate satisfactory functional results, and the number of complications is comparable with the frequency of complications when performing kidney resection with warm ischemia. However, complications associated with IACP still occurred at the stage of mastering the technique and understanding the mechanism of their occurrence will help in preventing these complications.

Results

During the development of the technique, we identified both intra- and postoperative complications. Intraoperative complications were associated with the development of the technique and the search for optimal consumables based on literature data and our experience. We reduced the intraoperative complica-

Table 1/Таблица 1

**Pre-, intra- and postoperative characteristics of patients
Пред-, интра- и послеоперационные характеристики пациентов**

Пациент/ Patient	Возраст, лет/ Age, years	R.E.N.A.L.	СКФ до операции/ Preoperative eGFR	СКФ после операции (3-и сут)/ Postoperative eGFR(3 days)	СКФ после операции (3 мес)/ Postoperative eGFR (3 months)	Потеря СКФ (3 мес)/ Loss eGFR (3 months)	Гистология/ Histology	R1	Время опера- ции (мин)/ Operation time (min)	Время холо- довой ише- мии (мин)/ Cold ischemia time (min)	Кровопотеря (мл)/ Blood loss (ml)
№ 1 M/M	71	11	67	48	59	-8	СПКР/ссRCC	Нет/No	245	90	100
№ 2 Ж/W	43	10	88	62	78	-10	СПКР/ссRCC	Нет/No	180	50	100
№ 3 M/M	26	11	111	88	113	+2	СПКР/ссRCC	Нет/No	300	60	1000
№ 4 M/M	61	10	111	93	113	+2	СПКР/ссRCC	Да/Yes	240	60	300
№ 5 Ж/W	36	11	60	52	50	-10	Эпителиально- стромальная опухоль/ Epithelial stromal tumor	Нет/No	230	67	200
№ 6 Ж/W	67	10	90	83	87	-3	СПКР/ссRCC	Нет/No	190	40	100
№ 7 M/M	69	10	89	56	82	-7	ХПКР/ Chromophobe renal cell carcinoma	Нет/No	160	50	200
№ 8 Ж/W	51	10	95	88	91	-4	СПКР/ссRCC	Нет/No	170	65	100
№ 9 M/M	67	10	93	65	90	-3	СПКР/ссRCC	Нет/No	230	55	200
№ 10 M/M	58	10	66	46	62	-4	СПКР/ссRCC	Нет/No	155	66	50
№ 11 M/M	36	10	50	11	48	-2	СПКР/ссRCC	Нет/No	195	115	200
№ 12 Ж/W	55	10	66	79	77	+11	АМЛ/AML	Нет/No	165	56	100
№ 13 Ж/W	56	10	59	56	56	-4	СПКР/ссRCC	Нет/No	190	103	200
№ 14 M/M	56	10	87	87	88	+1	СПКР/ссRCC	Нет/No	230	60	500
Среднее/ Mean	53	10,2	80,8	65,2	78,1	-2,7	-	-	205,7	66,9	239,2

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

tions rate to that of kidney resection with classical thermal ischemia.

Perforation of the renal artery

In one case, positioning of a balloon catheter in the lumen of the renal artery was complicated by perforation of its segmental branch by the end of the angiocatheter (Fig. 1, 2).

We used the Cordis POWERFLEX PRO PTA Dilation Catheter 5Fr angiocatheter, which rigid and narrow distal end can mechanically damage the artery wall. The catheter's limitation was the requirement to position the 6-cm filled balloon with an 8-mm diameter as distally as possible in the renal artery, consequently elevating the risk of artery perforation at the site of its division into segmental branches. We used this balloon catheter to seek of a more reliable blocking blood flow in the renal artery but found its non-universality. The catheter's migration towards the aorta during balloon

inflation is attributed to the short artery. It is necessary to install the catheter in the distal part of the vessel that can perforate the segmental branches. If the length of the renal artery is over 6 cm, this catheter is safer. Here, the segmental renal artery defect was sutured with a nodular atraumatic suture with a prolene 4.0 thread. Such complications are not described in the literature, since in such studies the authors preferred Fogarty catheters, which have a soft end and a round short balloon (which allows positioning the catheter distantly from the renal artery bifurcation), both reducing the risks of perforation [33].

Based on this case, we recommend always perform the preoperative CT analysis of diameter, extent, and the wall of renal vessels (Fig. 3, 4).

Brachial artery thrombosis

In one case, thrombosis of the brachial artery occurred at the site of its puncture when installing an

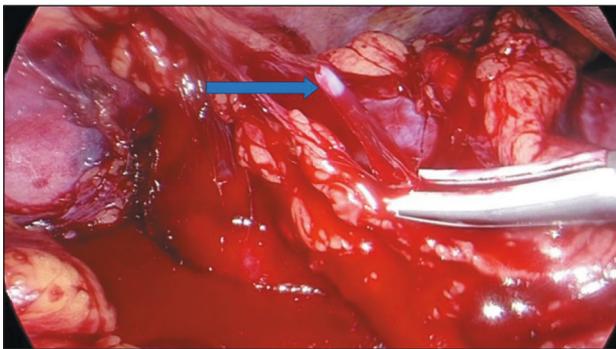


Fig. 1. Intraoperative image of the renal vascular zone on the right. Distal end of the angiocatheter.

Note: created by the authors

Рис. 1. Интраоперационный вид зоны почечных сосудов справа. Дистальный конец сосудистого катетера. Примечание: рисунок выполнен авторами

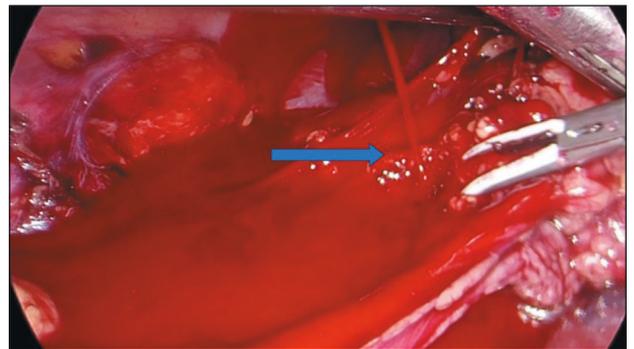


Fig. 2. Intraoperative image of the renal vascular zone on the right. Bleeding from the perforation of the segmental branch of the renal artery. Note: created by the authors

Рис. 2. Интраоперационный вид зоны почечных сосудов справа. Кровотечение из перфоративного отверстия сегментарной ветви почечной артерии. Примечание: рисунок выполнен авторами

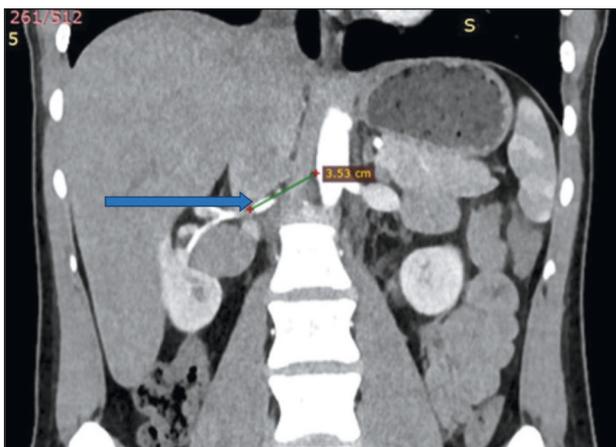


Fig. 3. Preoperative MSCT of abdominal organs with intravenous contrast. The arrow shows the length of the right renal artery.

Note: created by the authors

Рис. 3. Предоперационное МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Стрелкой указана длина правой почечной артерии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

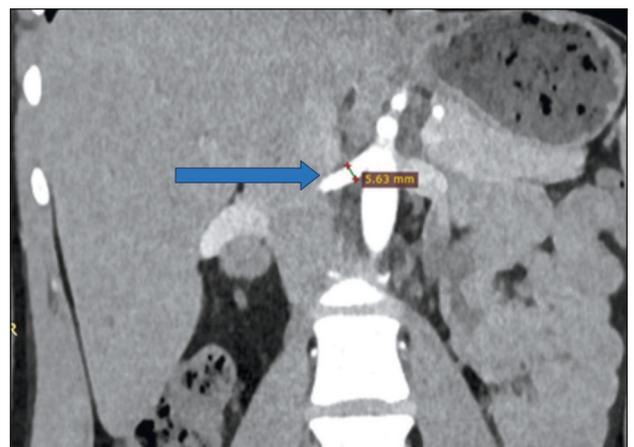


Fig. 4. Preoperative MSCT of abdominal organs with intravenous contrast. The arrow shows the diameter of the right renal artery.

Note: created by the authors

Рис. 4. Предоперационное МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Стрелкой указан диаметр правой почечной артерии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

introducer to insert a catheter into the renal artery. Cannulation of the left brachial artery was complicated by cyanosis of the skin below the puncture site on the left arm. Pulse oximetry showed no pulse wave, and the hand was cold to the touch. Ultrasound was performed with vascular dopplerography. Luminal thrombosis was found at the site of the cannulation of the brachial artery wall. The thrombi were removed with a Fogarty catheter through the left radial artery

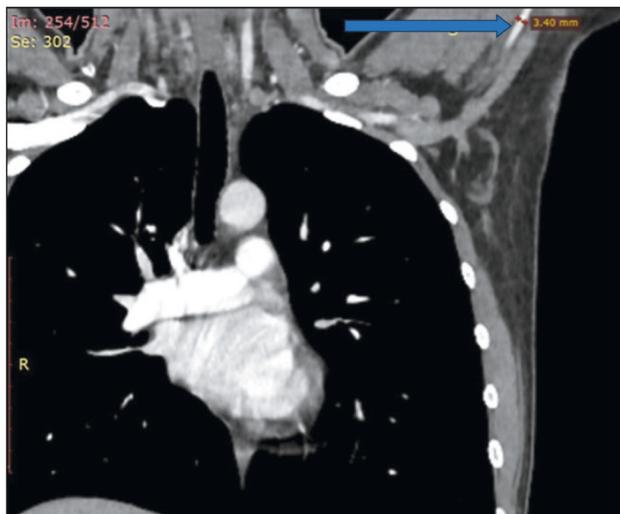


Fig. 5. Preoperative chest MSCT with intravenous contrast. The arrow shows the diameter of the left brachial artery. Note: created by the authors

Рис. 5. Предоперационное МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием. Стрелкой указан диаметр левой плечевой артерии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Thrombosis of the renal artery

One case of kidney resection and evacuation of the balloon catheter from the renal artery complicated with insufficient blood supply and a pale color of the renal parenchyma. Ultrasound with Dopplerography showed no blood flow in the lumen of the renal artery, since the latter was packed with thrombotic masses. We associate this complication with a probable rupture of an atherosclerotic plaque, not detected by the native phase of preoperative MSCT, in the lumen of the renal artery at the time of catheter positioning and balloon inflation. The follow-up MSCT with intravenous contrast on the 3rd day after surgery confirmed a kidney infarction (Fig. 6, 7).

The patient noted minor soreness and a single sub-febrile body temperature rise, corrected by non-steroidal anti-inflammatory drugs and non-narcotic analgesics. No additional treatment, including surgery, was required. Both IACP technique and classical thermal ischemia with compression of the renal artery with a vascular clamp always make a risk of injury to the artery dictating the necessary assess of the vascular wall condition by MSCT to identify both the presence and the exact location of atherosclerotic

access. Thrombosis was probably associated with multiple attempts to puncture the narrow artery (2.5 mm). The complications faded during the mastering of the technique and accumulating experience with small diameter arteries. We recommend preoperative MSCT to measure the brachial artery diameter and select an appropriate catheter, especially in subtle patients (Fig. 5).



Fig. 6. Preoperative MSCT of abdominal organs with intravenous contrast. The native phase. The arrow shows the right renal artery. Absence of atherosclerotic plaques in the renal artery wall. Note: created by the authors

Рис. 6. Предоперационное МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Нативная фаза. Стрелкой указана правая почечная артерия. Отсутствие атеросклеротических бляшек в стенке почечной артерии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

plaques. This information allows us to more accurately select the safe area of compression or obstruction of the renal artery.

Air embolism of segmental branches of the renal artery

Literature describes perfusion of the kidney from a container with a cooled solution connected to the angiocatheter through an infusion system and placed 150 cm above the perfused organ to provide a hydrostatic pressure sufficient to overcome capillary resistance [34].

We failed to achieve the required perfusion rate by hydrostatic pressure only and supplied the solution manually under sterile conditions using a 20 ml syringe. Mastering the technique, we noted a case of air bubbles in the segmental arteries on a follow-up abdominal CT scan on the 3rd day after surgery, regarded as an air embolism causing ischemia of the kidney segment supplied by this segmental artery (Fig. 8, 9).

In one case, the air embolism was massive and led to a kidney infarction. In both cases, no additional surgical interventions or drug treatment were

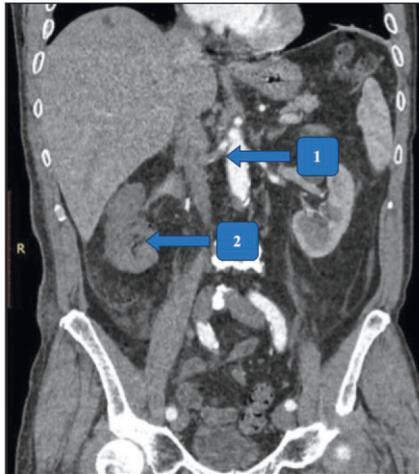


Fig. 7. Abdominal MSCT with intravenous contrast on the 3rd day after the surgery. Notes: 1 – thrombotic masses in the lumen of the right renal artery; 2 – avascularized parenchyma of the right kidney; created by the authors

Рис. 7. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на 3-и сут после операции. Примечания: 1 – тромботические массы в просвете правой почечной артерии; 2 – аваскуляризованная паренхима правой почки; рисунок выполнен авторами

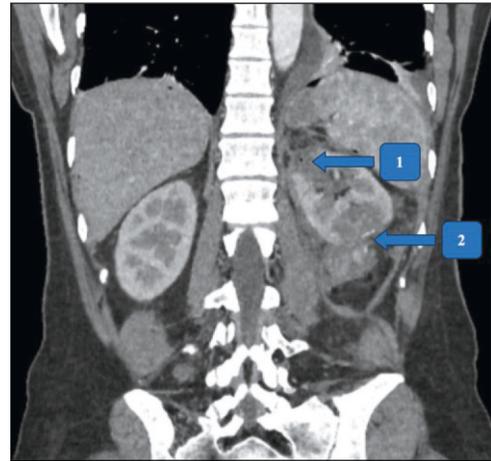


Fig. 8. Abdominal MSCT with intravenous contrast on the 3rd day after surgery, arterial phase. Notes: 1 – air bubble in the artery surrounded by an ischemic area in the parenchyma; 2 – resection area and suture of the renal parenchyma; created by the authors

Рис. 8. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на 3-и сут после операции, артериальная фаза. Примечания: 1 – пузырек воздуха в артерии и окружающая его зона ишемизированной паренхимы; 2 – зона резекции и шва паренхимы почки; рисунок выполнен авторами

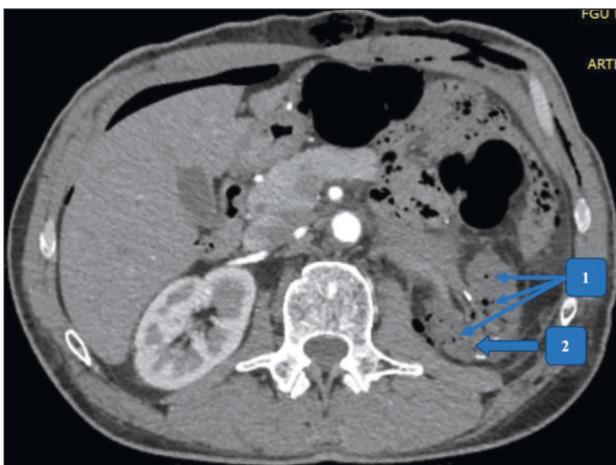


Fig. 9. Abdominal MSCT with intravenous contrast on the 3rd day after surgery, arterial phase. Notes: 1 – air bubbles in the segmental branches of the renal artery; 2 – ischemic renal parenchyma; created by the authors

Рис. 9. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на 3-и сут после операции, артериальная фаза. Примечания: 1 – пузырьки воздуха в сегментарных ветвях почечной артерии; 2 – ишемизированная паренхима почки; рисунок выполнен авторами

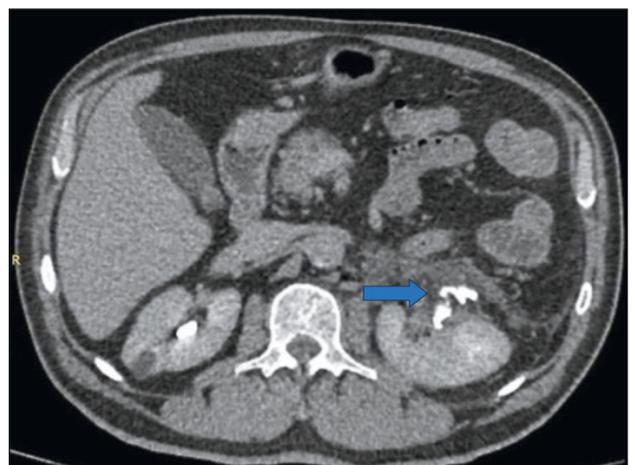


Fig. 10. Abdominal MSCT with intravenous contrast on the 6th day after surgery, excretory phase. The arrow shows the contrast agent entered the perinephric tissue in the renal pelvis region.

Note: created by the authors
Рис. 10. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на 6-е сут после операции, выделительная фаза. Стрелкой указано, что контрастное вещество попало в паранефральную клетчатку в области лоханки почки. Примечание: рисунок выполнен авторами

required. This experience emphasizes the crucial role of controlling the supply of solution to the perfused organ accurately to prevent the solution from being contaminated with air impurities.

In our sample of patients, postoperative complications above Grade 3 Clavien–Dindo were reported in one case. In one patient, a follow-up CT with intravenous contrast on the 6th day after surgery showed a limited accumulation of up to 50 cubic cm of fluid in

the perinephric tissue. In the delayed excretory phase, the contrasted urine entered the perinephric tissue in the pelvis (Fig. 10).

We decided installing an internal ureteral stent for 2 months. On the 10th day after the surgery, low-grade fever and leukocytosis up to $20 \times 10^9/l$ developed. Reflux pyelonephritis was diagnosed, which required the installation of an urethral catheter and a change of antibacterial therapy.

Table 2/Таблица 2

Summary table of the characteristics of complications in the study group
Сводная таблица характеристики осложнений в исследуемой группе

Пациент/ Patient	Интраоперационные осложнения/ Intraoperative complications	Послеоперационные осложнения выше III степени по Clavien–Dindo, не специфичные для ВХАП/ Postoperative complications higher than grade 3 accord- ing to Clavien–Dindo are not specific for IACP	Послеоперационные осложнения выше III степени по Clavien–Dindo, специфичные для ВХАП/ Postoperative complica- tions higher than grade 3 according to Clavien–Dindo specific to IACP	Осложнения, специфичные для ВАХП, не потребовавшие лечения и коррекции/ Complications specific to IACP that did not require treatment and correction
№ 1 М/М	1 – перфорация почечной артерии/ 1 – renal artery perforation	–	–	–
№ 2 Ж/В	–	–	–	1 – тромбоз почечной артерии/ 1 – renal artery thrombosis
№ 3 М/М	–	–	1 – тромбоз плечевой артерии/ 1 – brachial artery thrombosis	–
№ 4 М/М	–	1 – мочевой затек/ 1 – urine leakage	–	–
№ 5 Ж/В	–	–	–	1 – тромбоз сегментарных ветвей почечной артерии/ 1 – thrombosis of segmental branches of the renal artery

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Otherwise, no complications specific to IACP were detected, however, half of the early postoperative cases presented with subfebrile fever lasting 3–5 days not accompanied by leukocytosis above $14 \times 10^9/l$ and cured by a change of antibiotic therapy.

Table No. 2 chronologically shows intra- and postoperative complications in accordance with the international Clavien – Dindo classification, which shows that all complications were noted at the stage of mastering the technique, namely in the first 5 patients.

Discussion

While evaluating the complications of our cohort of patients, we searched and analyzed the world literature on the topic. From the PubMed database, 12 articles were selected describing several case series of laparoscopic kidney resection using IACP. The techniques differed having in common laparoscopic access and the supply of a cooled solution into the renal artery isolated from the circulation at the resection stage. IACP showed the high efficiency and the significant advantage over thermal ischemia in terms of GFR preservation in the largest studies by American and Chinese colleagues [35]. Alternatively, kidney resection using cold perfusion caused no significant loss

of kidney function compared with the preoperative values [36, 37].

The world literature provided no articles on complications directly related to IACP. The surgical outcomes and complications experienced during and post-surgery were not exclusive to IACP but were instead associated with the results of laparoscopic kidney resection using different ischemia induction techniques, underscoring the significance of the method of inducing ischemia.

Marley et al. faced 2 postoperative complications above Grade 3 Clavien Dindo in a sample of 31 patients who underwent laparoscopic kidney resection under IACP [37]. In one case, bleeding from an emerging arteriovenous fistula was detected on the 13th day after surgery. The patient underwent selective embolization of the segmental branch of the renal artery under X-ray control and a single packed red blood cells transfusion. P. De Backer et al. [33, 38] also described a similar treatment for delayed bleeding as selective embolization, which is a common practice to eliminate such complications.

To prevent this complication, we recommend intraoperative monitoring of the resection zone and targeted coagulation of large vessels, allowing to identify the dehiscence lumen during resection. When

suturing the renal parenchyma after a previous resection, it is important to include all branches, even those deep within the tumor bed, which may require stitching large segmental branches and causing ischemia in the surrounding area. Control CT scan showed urinary congestion in the perinephric tissue in one patient on the 21st postoperative day. The authors drained the perinephric space for 36 days and used antibiotics.

Other authors have also described similar complications, but used an ureteral stent for draining [36]. In case of intraoperative violation of the integrity of the renal pelvis, we always recommend insert an internal ureteral stent through the defect area. In doubts about the integrity of the pelvicalyceal system in the postoperative period, the discharge is analyzed for creatinine and urea, and their increase several times higher than in blood always prompt endoscopic internal ureteral stent insertion for 2 months. The literature recommends the ureter outflow blocking with a vascular clamp at the stage of kidney mobilization to dilate the pelvicalyceal system by the resection, ensuring its better visualization at the stage of resection [33].

Several authors described cases of bleeding in the early postoperative period urging repeated surgical interventions with the revision of the abdominal cavity and retroperitoneal space [31, 32]. In all cases, the bleeding was caused by the failure of the renal parenchymal suture, which required its re-stitching. To prevent this complication, examine the kidney resection area thoroughly after removing the balloon catheter from the lumen of the renal artery and starting blood flow. The complete filling of the kidney with blood may take some time (up to 2–5 min), urging inspection of the suture area with possible re-stitching. The patient's blood pressure should be maintained at or slightly above the average daily blood pressure. In the vast majority of cases, we cover the resection area by a hemostatic material. This technology achieves hemostasis more reliably and reduces the postoperative bleeding [39].

To prevent postoperative bleeding, we use the hermetic suturing in the perinephric fat tissue. In case of bleeding, it separates the abdominal cavity from the resection zone and helps stop bleeding possibly by forming a hematoma in a small space. In the completed bleeding, its timely detection is the key to a favorable outcome of this complication. Do not neglect the installation of insurance drainage in kidney resection, especially after complex and extensive resections of tumors with a high nephrometric index. This allows a fast detection and conservative or surgical control of postoperative bleeding.

G. Janetschek et al. described a case of rupture of the renal artery during positioning and filling of the balloon in the lumen of the main trunk of the renal artery [31]. After this case, the authors refused to inflate the balloon to block the renal blood flow and installed an angiocatheter to supply a cold solution during resection into the renal artery under X-ray control. He

blocked the central blood flow by clamping the renal artery with a loop of a 5 mm tourniquet, covering the angiocatheter and preventing damage to the intima. Atherosclerosis of the renal artery increases the risk of damage to the intima; however, a tourniquet can be installed under visual and tactile control in places free from atherosclerotic plaques, which cannot be achieved when locating the balloon under X-ray control. It is only possible to cognitively compare CT and fluoroscopy during the contrast injection into the angiocatheter balloon. It is also difficult to achieve ideally the required balloon pressure on the artery walls from the inside, enough to block blood flow but not disrupt the integrity of the artery wall and the intima. The risk of artery rupture, as outlined by G. Janetschek et al., is compounded by the potential for significant blood loss during surgery if the balloon is not properly inflated [40].

It is recommended to measure the diameter of the renal artery at the preoperative stage to understand the exact amount of fluid supplied to the angiocatheter balloon sufficient for the renal artery obturation. However, this parameter is variable and depends on the systolic blood pressure and elasticity of the vascular wall. With high blood pressure or high elasticity of the renal artery wall, the pre-planned amount of fluid may be insufficient to block blood flow. The diameter of the balloon can be adjusted by increasing its volume, based on the bleeding from the resection zone of the renal parenchyma. It is difficult to balance the sufficient systemic blood flow block with the avoiding the renal artery damage, and the accurate pressure in the balloon can not be prescribed. The tourniquet can not cause such consequences.

A. Beri et al. described one case of conversion caused by the impossibility of excising an intra-parenchymal tumor [32]. In the absence of a laparoscopic ultrasound device, the author used conversion and a palpatory search for a tumor in the depth of the renal parenchyma, focusing on tactile sensations. A center providing surgery of complex kidney masses, including intra-parenchymal or small tumors, must have all the necessary equipment, including a laparoscopic ultrasound sensor. It helps not only in the search for intrarenal masses but also allows intraoperatively to find a blood clot in the renal vein up to segmental branches, frequent in large kidney masses, and removable using IACP.

P. De Backer et al. described a case of nephrectomy because of ongoing uncontrollable bleeding from the kidney parenchyma suture after starting blood flow in it [33].

We recommend selective stitching of large branches of renal vessels, which can be visualized on the surface of the resected renal parenchyma, followed by covering the resection zone with hemostatic material. IACP does not limit the surgeon by the duration of ischemia. Thus, according to research data, the safe time of renal ischemia using intra-arterial cold perfusion technology can reach 2 hours [41, 42].

This time allows the prevention of complications and precise suturing the segmental branches of the renal vessels and the structures of the pelvicalyceal system, prevents the postoperative bleeding and urinary congestion and fistulas in the early and long-term postoperative period (Fig. 11–13).

F. Li et al. described the difficulties that a surgeon may face during kidney resection in the presence of additional renal arteries [36].

The cessation of blood flow in the main renal artery by inflating the angiocatheter balloon and the supply of cold liquid under constant pressure are insufficient to provide the clean surgical field. Blood flow through the accessory renal arteries still complicates view and can cause a significant blood loss even from a small renal vessel in

prolonged resection. Cooling of the renal parenchyma by providing a cold solution through the main trunk of the renal artery reduce the temperature of the entire organ, and clamping additional arteries will not lead to the loss of a large percentage of perfused parenchyma and affect the overall decrease in organ temperature. If the patient has 2 main arteries of equal caliber, it is possible to install 2 balloon angiocatheters for IACP. The branched blood supply to the kidney can be divided mostly into the main trunk and one or more additional arteries. We recommend not to insert several balloon angiocatheters but compress the accessory arteries and catheterize the main trunk of the renal artery (Fig. 14).

A significant number of intra- and postoperative complications were described in the extensive work of

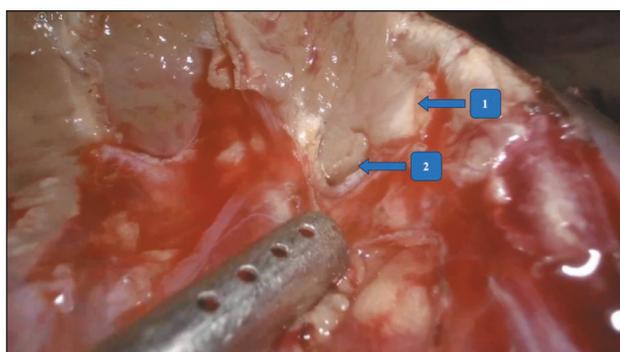


Fig. 11. Intraoperative image of the renal parenchyma resection zone. Notes: 1 – kidney parenchyma; 2 – the gaping lumen of the kidney cup; created by the authors

Рис. 11. Интраоперационный вид зоны резекции паренхимы почки. Примечания: 1 – паренхима почки; 2 – зияющий просвет чашечки почки; рисунок выполнен авторами

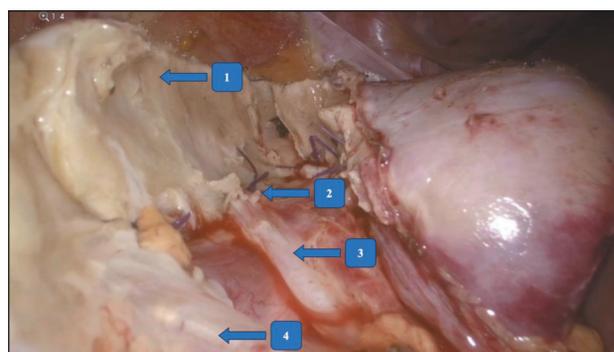


Fig. 12. Intraoperative image of the renal parenchyma resection zone. Notes: 1 – kidney parenchyma; 2 – sutured defects of the pelvicalyceal system; 3 – segmental branch of the renal artery; 4 – the main trunk of the renal artery with an angiocatheter inside; created by the authors

Рис. 12. Интраоперационный вид зоны резекции паренхимы почки. Примечания: 1 – паренхима почки; 2 – ушитые дефекты чашечно-лоханочной системы; 3 – сегментарная ветвь почечной артерии; 4 – основной ствол почечной артерии с ангиокатетером внутри; рисунок выполнен авторами

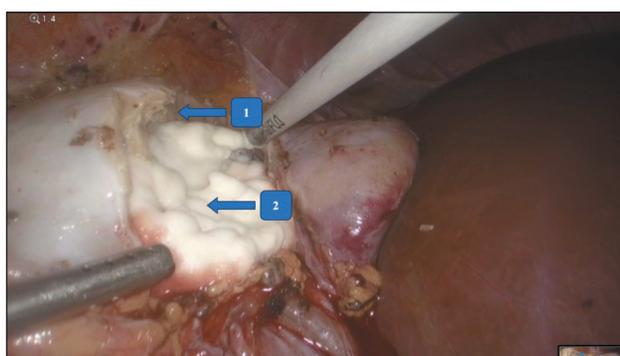


Fig. 13. Intraoperative image of the renal parenchyma resection zone. Notes: 1 – kidney parenchyma; 2 – hemostatic material installed in the tumor bed; created by the authors

Рис. 13. Интраоперационный вид зоны резекции паренхимы почки. Примечания: 1 – паренхима почки; 2 – установленный в ложе опухоли гемостатический материал; рисунок выполнен авторами

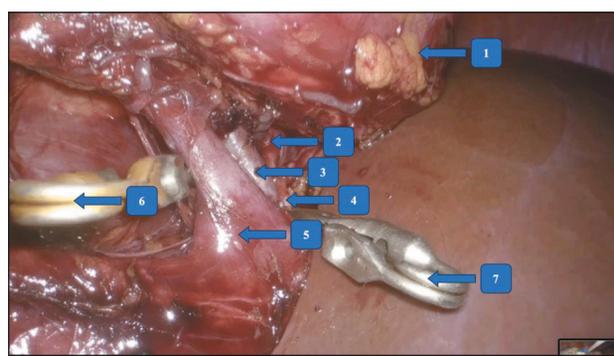


Fig. 14. Intraoperative visualization of the renal vessels on the right before the start of cold perfusion. Notes: 1 – kidney tumor; 2 – the accessory artery No. 1; 3 – the main renal artery; 4 – the accessory artery No. 2; 5 – renal vein; 6 – vascular clamp on the accessory artery No. 1; 7 – vascular clamp on the accessory artery No. 2; created by the authors

Рис. 14. Интраоперационный вид почечных сосудов справа перед холодной перфузией. Примечания: 1 – опухоль почки; 2 – добавочная артерия № 1; 3 – основная почечная артерия; 4 – добавочная артерия № 2; 5 – почечная вена; 6 – сосудистый зажим на добавочной почечной артерии № 1; 7 – сосудистый зажим на добавочной почечной артерии № 2; рисунок выполнен авторами

German colleagues, which included 65 patients operated using the IACP laparotomy approach [28].

This article proves the advantage of laparoscopic access over laparotomy. We describe 5 cases of postoperative bleeding requiring repeated intervention and 5 cases of urinary fistula development in the early postoperative period. These complications are associated with worse tissue visualization during laparotomy. The laparoscopic approach enables magnification, providing an advantage of controlling the integrity of the pelvicalyceal system and allowing for more precise suturing of the renal parenchyma to prevent bleeding. The article describes the development of acute renal failure, requiring hemodialysis in 5 patients; this is caused by the recruitment of patients with a single kidney and bilateral masses. We observed no patients requiring dialysis after laparoscopic kidney resection; however, in patients with a single kidney and a high nephrometric index (RENAL 11–12), we perform a combined drug therapy for kidney cancer and offer surgical treatment only subsequently, with a decrease in the mass, expecting lower risks of acute kidney injury.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser A., 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.euro.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. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [cited 01.09.2024]. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
5. Linehan W.M., Zbar B. Focus on kidney cancer. *Cancer Cell*. 2004; 6(3): 223–28. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.006.
6. Thompson R.H., Boorjian S.A., Lohse C.M., Leibovich B.C., Kwon E.D., Chevillet J.C., Blute M.L. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008; 179(2): 468–71. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.077.
7. van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., Colombel M., Klotz L., Skinner E., Keane T., Marreaud S., Collette S., Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 543–52. doi: 10.1016/j.euro.2010.12.013.
8. Kates M., Badalato G.M., Pitman M., McKiernan J.M. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol*. 2011; 186(4): 1247–53. doi: 10.1016/j.juro.2011.05.054.
9. Miller D.C., Schonlau M., Litwin M.S., Lai J., Saigal C.S.; Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008; 112(3): 511–20. doi: 10.1002/cncr.23218.
10. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S., Jang T.L., Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*. 2009; 181(1): 55–61. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
11. Scoşyrev E., Messing E.M., Sylvester R., Campbell S., van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*. 2014; 65(2): 372–77. doi: 10.1016/j.euro.2013.06.044.
12. Capitanio U., Terrone C., Antonelli A., Minervini A., Volpe A., Furlan M., Matloob R., Regis F., Fiori C., Porpiglia F., Di Trapani E.,

Conclusion

Our experience and the literature data show good functional results of this technique, simplifying technically complex kidney resections (RENAL 10 and more) and preserving kidney function in situations of its disruption when performing resection under thermal ischemia. The assessment of surgical procedures detailed in international publications revealed that the surgical outcomes and complications experienced during and post-surgery were not exclusive to IACP but were instead associated with the results of laparoscopic kidney resection using different ischemia induction techniques, underscoring the significance of the method of inducing ischemia. The IACP-associated intraoperative complications in our cohort diminished over time as familiarity with the technique improved. It verifies that this method is workable, efficient, and holds promise, indicating its appropriateness for large, well-equipped centers. In patients with just one functioning kidney and high nephrometric index masses needing prolonged ischemia during removal, this technique could become a lifesaving option as expertise grows.

- Zacchero M., Serni S., Salonia A., Carini M., Simeone C., Montorsi F., Bertini R. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*. 2015; 67(4): 683–89. doi: 10.1016/j.euro.2014.09.027.
13. 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.euro.2012.07.028.
 14. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M., Snyder M., Vickers A.J., Raj G.V., Scardino P.T., Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006; 7(9): 735–40. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8.
 15. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bedke J., Capitanio U., Dabestani S., Fernández-Pello S., Giles R.H., Hofmann F., Hora M., Klatt T., Kuusk T., Lam T.B., Marconi L., Powles T., Tahbaz R., Volpe A., Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022; 82(4): 399–410. doi: 10.1016/j.euro.2022.03.006.
 16. Campbell S.C., Clark P.E., Chang S.S., Karam J.A., Souter L., Uzzo R.G. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part I. *J Urol*. 2021; 206(2): 199–208. doi: 10.1097/JU.0000000000001911.
 17. Gill I.S., Patil M.B., Abreu A.L., Ng C., Cai J., Berger A., Eisenberg M.S., Nakamoto M., Ukimura O., Goh A.C., Thangathurai D., Aron M., Desai M.M. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol*. 2012; 187(3): 807–14. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.
 18. Desai M.M., Gill I.S., Ramani A.P., Spaliviero M., Rybicki L., Kaouk J.H. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int*. 2005; 95(3): 377–83. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05304.x.
 19. Kalligal G.J., Weinberg J.M., Reis I.M., Nehra A., Venkatachalam M.A., Parekh D.J. Long-term response to renal ischaemia in the human kidney after partial nephrectomy: results from a prospective clinical trial. *BJU Int*. 2016; 117(5): 766–74. doi: 10.1111/bju.13192.
 20. Zhang Z., Zhao J., Zabell J., Remer E., Li J., Campbell J., Dong W., Palacios D.A., Patel T., Demirjian S., Campbell S.C. Proteinuria in Patients Undergoing Renal Cancer Surgery: Impact on Overall Survival and Stability of Renal Function. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(6): 616–22. doi: 10.1016/j.euf.2016.01.003.
 21. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2010; 58(3): 340–45. doi: 10.1016/j.euro.2010.05.047.

22. Mir M.C., Ercole C., Takagi T., Zhang Z., Velet L., Remer E.M., Demirjian S., Campbell S.C. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol.* 2015; 193(6): 1889–98. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.093.
23. Simmons M.N., Hillyer S.P., Lee B.H., Fergany A.F., Kaouk J., Campbell S.C. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol.* 2012; 187(5): 1667–73. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.068.
24. Mir M.C., Campbell R.A., Sharma N., Remer E.M., Simmons M.N., Li J., Demirjian S., Kaouk J., Campbell S.C. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology.* 2013; 82(2): 263–68. doi: 10.1016/j.urology.2013.03.068.
25. Anderson B.G., Potretzke A.M., Du K., Vetter J.M., Bergeron K., Paradis A.G., Figenschau R.S. Comparing Off-clamp and On-clamp Robot-assisted Partial Nephrectomy: A Prospective Randomized Trial. *Urology.* 2019; 126: 102–9. doi: 10.1016/j.urology.2018.11.053.
26. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009; 182(3): 844–53. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
27. Maathuis M.H., Leuvenink H.G., Ploeg R.J. Perspectives in organ preservation. *Transplantation.* 2007; 83(10): 1289–98. doi: 10.1097/01.tp.0000265586.66475.cc.
28. Steffens J., Humke U., Ziegler M., Siemer S. Partial nephrectomy with perfusion cooling for imperative indications: a 24-year experience. *BJU Int.* 2005; 96(4): 608–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05693.x.
29. Novick A.C. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am.* 1983; 10(4): 637–44.
30. Weld K.J., Koziol S., Montiglio C., Sorenson P., Cespedes R.D., Bishoff J.T. Feasibility of laparoscopic renal cooling with near-freezing saline irrigation delivered with a standard irrigator aspirator. *Urology.* 2007; 69(3): 465–68. doi: 10.1016/j.urology.2006.12.002.
31. Janetschek G., Abdelmaksoud A., Bagheri F., Al-Zahrani H., Leeb K., Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. *J Urol.* 2004; 171(1): 68–71. doi: 10.1097/01.ju.0000101040.13244.c4.
32. Beri A., Lattouf J.B., Deambros O., Grill M., Gschwendtner M., Ziegerhofer J., Leeb K., Janetschek G. Partial nephrectomy using renal artery perfusion for cold ischemia: functional and oncologic outcomes. *J Endourol.* 2008; 22(6): 1285–90. doi: 10.1089/end.2008.0152.
33. De Backer P., Vangeneugden J., Berquin C., Vermijs S., Dekuyper P., Mottrie A., Debbaut C., Quackels T., van Praet C., Decaestecker K. Robot-assisted Partial Nephrectomy Using Intra-arterial Renal Hypothermia for Highly Complex Endophytic or Hilar Tumors: Case Series and Description of Surgical Technique. *Eur Urol Open Sci.* 2023; 58: 19–27. doi: 10.1016/j.euro.2023.10.004.
34. Zhu C., Yin H., Zhao S., Ma Y., Sun Z., Zhu M., Du Z., Yang T. Clinical study of renal artery cold perfusion combined with laparoscopic nephron retention in the treatment of complex renal angiomyolipoma. *Front Oncol.* 2023; 13: 1220380. doi: 10.3389/fonc.2023.1220380.
35. Lu Q., Zhao X., Ji C., Guo S., Qiu X., Liu G., Zhang S., Li X., Zhang G., Zhang X., Guo H. Functional and oncologic outcomes of robot-assisted simple enucleation with and without renal arterial cold perfusion in complex renal tumors: a propensity score-matched analysis. *BMC Urol.* 2021; 21(1): 2. doi: 10.1186/s12894-020-00771-7.
36. Liu F., Yuan H., Li X., Ma X., Wang M. Application of Hypothermic Perfusion via a Renal Artery Balloon Catheter During Robot-assisted Partial Nephrectomy and Effect on Renal Function. *Acad Radiol.* 2019; 26(8): 196–201. doi: 10.1016/j.acra.2018.09.024.
37. Marley C.S., Siegrist T., Kurta J., O'Brien F., Bernstein M., Solomon S., Coleman J.A. Cold intravascular organ perfusion for renal hypothermia during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2011; 185(6): 2191–95. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.013.
38. Mendez P., Lineros R., Ospina D., Ringa M., Eyheremendy E. Endovascular Management of Iatrogenic Renal Vascular Injuries: Case Series and Systematic Review. *Arch Esp Urol.* 2022; 75(6): 524–31. doi: 10.37554/es-j.arch.esp.urol-20210515-3507-27.
39. Aykan S., Temiz M.Z., Ulus I., Yilmaz M., Gonultas S., Suzan S., Semercioz A., Muslumanoglu A.Y. The Use of Three Different Hemostatic Agents during Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Comparison of Surgical and Early Renal Functional Outcomes. *Eurasian J Med.* 2019; 51(2): 160–64. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.18293.
40. Shen H.L., Chueh S.C., Lai M.K., Wu C.H., Huang C.C., Tsang Y.M., Chuang C.C., Lai M.C., Yu H.J. Balloon occlusion and hypothermic perfusion of the renal artery in laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol.* 2008; 15(11): 967–70. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02158.x.
41. Marberger M., Günther R., Mayer E.J., Wiestler M. A simple method for in situ preservation of the ischemic kidney during renal surgery. *Invest Urol.* 1976; 14(3): 191–93.
42. Marberger M., Georgi M., Guenther R., Hohenfellner R. Simultaneous balloon occlusion of the renal artery and hypothermic perfusion in in situ surgery of the kidney. *J Urol.* 1978; 119(4): 463–67. doi: 10.1016/s0022-5347(17)57517-5.

Поступила/Received 04.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 15.01.2025

Принята к публикации/Accepted 28.04.2025

ABOUT THE AUTHORS

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

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

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Director, P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia; Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with the Course of Urologic Oncology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Nikolay V. Vorobyev, MD, PhD, Deputy Director General for Surgery, P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the 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 the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Aleksey A. Krashennnikov, MD, PhD, Head of the Urology Department, P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9854-7375.

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Deputy Director General for Surgery, National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology Surgery, P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Victoria A. Chalysheva, student, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0008-8580-2817.

Elizaveta S. Ivanova, student, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): MTD-5945-2025. ORCID: 0000-0001-9533-8220.

Zara A. Rostakhanova, student, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): MTD-8471-2025. ORCID: 0009-0005-2976-165X.

Angelina R. Lysenkova, student, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): MTD-8412-2025. ORCID: 0009-0009-3768-8391.

Polina A. Abramochkina, student, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0009-6324-6300.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Roman O. Inozemtsev: conception and design, drafting of the manuscript, data acquisition.

Andrey A. Kostin: conception and design, supervision.

Andrey D. Kaprin: supervision.

Nikolay V. Vorobyev: editing article to add valuable intellectual content.

Aleksey A. Krasheninnikov: conception and design.

Andrey B. Ryabov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vyctoria A. Chalysheva: data acquisition.

Elizaveta S. Ivanova: collection of research material.

Zara A. Rostakhanova: collection of research material.

Angelina R. Lysenkova: collection of research material.

Polina A. Abramochkina: collection of research material.

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. Herten Moscow Cancer Research Institute (3, 2nd Botkinsky Dr., Moscow, 125284, Russia), protocol No. 936 dated November 14, 2023.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иноземцев Роман Олегович, 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.

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

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия); директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

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, лучевой терапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Крашенинников Алексей Артурович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением урологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-9854-7375.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; заведующий отделением торакоабдоминальной онкологической хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Чалышева Виктория Александровна, студентка, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0008-8580-2817.

Иванова Elizaveta Sergeevna, студентка, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): MTD-5945-2025. ORCID: 0000-0001-9533-8220.

Ростаханова Зара Асланбековна, студентка, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия).
Researcher ID (WOS): MTD-8471-2025. ORCID: 0009-0005-2976-165X.

Лысенкова Ангелина Романовна, студентка, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия).
Researcher ID (WOS): MTD-8412-2025. ORCID: 0009-0009-3768-8391.

Абрамочкина Полина Антоновна, студентка, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия).
ORCID: 0009-0009-6324-6300.

ВКЛАД АВТОРОВ

Иноземцев Роман Олегович: концепция и дизайн, написание статьи, сбор данных.

Костин Андрей Александрович: концепция и дизайн, общее руководство проектом.

Каприн Андрей Дмитриевич: общее руководство проектом.

Воробьев Николай Владимирович: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Крашенинников Алексей Артурович: концепция и дизайн.

Рябов Андрей Борисович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чальшева Виктория Александровна: сбор данных.

Иванова Елизавета Сергеевна: сбор материала исследования.

Ростаханова Зара Асланбековна: сбор материала исследования.

Лысенкова Ангелина Романовна: сбор материала исследования.

Абрамочкина Полина Антоновна: сбор материала исследования.

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 пр-д, 3), протокол № 936 от 14.11.2023.

Информированное согласие

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

Для цитирования: *Рябцева В.И., Пирогов С.С., Перфильев И.Б., Сухин Д.Г., Паронян М.А., Минибаева Г.Ф., Гоева Н.С., Волченко Н.Н.* Эндоскопическая диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 93–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-93-100

For citation: *Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Perfiliev I.B., Sukhin D.G., Paronian M.A., Minibaeva G.F., Goeva N.S., Volchenko N.N.* Endoscopic diagnosis and treatment of duodenal neuroendocrine tumours: the experience of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 93–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-93-100

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ОПЫТ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

**В.И. Рябцева, С.С. Пирогов, И.Б. Перфильев, Д.Г. Сухин, М.А. Паронян,
Г.Ф. Минибаева, Н.С. Гоева, Н.Н. Волченко**

Московский 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

Аннотация

Цель исследования – продемонстрировать результаты анализа клинических наблюдений эндоскопической диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями двенадцатиперстной кишки, выявленными в условиях отделения эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена. **Материал и методы.** В нашем институте за период 2012–24 гг. проходили обследование, а часть из них и лечение, 20 пациентов с установленным диагнозом нейроэндокринной опухоли двенадцатиперстной кишки, средний возраст больных – 61 год. Новообразования оценивались по ряду параметров: локализация, размер, ямочный и сосудистый рисунок, наличие субэпителиальных сосудов, эндосонографическая структура, глубина инвазии, степень дифференцировки и тип проведенного лечения. **Результаты.** В анализируемой нами выборке пациентов определен средний размер новообразований, составивший $8 \pm 5,6$ мм [95 % ДИ: 5,4–10,6]. Наиболее часто (87 % случаев) НЭО локализовались в луковице двенадцатиперстной кишки [95 % ДИ: 69–100 %] и лишь в 13 % – в восходящей ее части [95 % ДИ: 0–30 %]. В луковице образования чаще определялись по ее передней стенке (70 % случаев) [95 % ДИ: 49–90 %], в 18 % случаев – по медиальной стенке [95 % ДИ: 2–37 %] и еще реже, в 12 %, – по задней [95 % ДИ: 0–23 %]. При детальном осмотре исследуемых образований в узкоспектральном режиме установлено, что 45 % из них имели нерегулярный рисунок крипт и капиллярный паттерн [95 % ДИ: 23–66 %], и в 30 % всех случаев определено наличие расширенных извитых субэпителиальных сосудов [95 % ДИ: 9–50 %]. Глубину инвазии выявленных опухолей мы определяли с помощью эндосонографического исследования – в большинстве случаев они локализовались в пределах второго эхослоя, соответствующего мышечной пластинке слизистой оболочки. Ряду пациентов было проведено эндоскопическое лечение (EMR и ESD), во всех случаях признанное радикальным. **Заключение.** Мы выявили некоторые тенденции, совпадающие с данными ряда более крупных исследований. При соблюдении критериев отбора пациентов для эндоскопического лечения (отсутствие признаков инвазии мышечного слоя, а также данных за наличие регионарных и отдаленных метастазов) нейроэндокринные новообразования двенадцатиперстной кишки возможно радикально и безопасно удалять с использованием эндоскопических технологий.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, двенадцатиперстная кишка, луковица двенадцатиперстной кишки, эзофагогастродуоденоскопия, эндосонография, эндоскопическое лечение.

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DUODENAL NEUROENDOCRINE TUMOURS: THE EXPERIENCE OF THE P.A. HERTSEN MOSCOW ONCOLOGY RESEARCH INSTITUTE

V.I. Ryabtseva, S.S. Pirogov, I.B. Perfiliev, D.G. Sukhin, M.A. Paronian, G.F. Minibaeva, N.S. Goeva, N.N. Volchenko

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkin pr., Moscow, 125284, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the results of endoscopic diagnosis and treatment of patients with duodenal neuroendocrine tumors. **Material and Methods.** From 2012 to 2024, 20 patients diagnosed with duodenal neuroendocrine tumors were examined, and some of them were treated at the Endoscopy Department of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. The median age of the patients was 61 years. Tumors were assessed by the following parameters: location, size, pit and vascular pattern, presence of subepithelial vessels, endosonographic structure, depth of invasion, tumor grade, and the type of treatment. **Results.** The mean tumor size was 8 ± 5.6 mm [95 % CI: 5.4–10.6]. The duodenal bulb was the most common tumor location (87 %) [95 % CI: 69–100 %]. Only in 13 % of cases, tumor was located in the ascending part of the duodenum [95 % CI: 0–30 %]. In the duodenal bulb, tumors were located on its anterior wall in 70 % of cases [95 % CI: 49–90 %], on the medial wall in 18 % of cases [95 % CI: 2–37 %], and on the posterior wall in 12 % of cases [95 % CI: 0–23 %]. Narrow-band imaging endoscopy revealed that 45 % of tumors had an irregular pit pattern and vascular pattern [95 % CI: 23–66 %], and 30 % of tumors consisted of dilated tortuous subepithelial vessels [95 % CI: 9–50 %]. Endoscopic ultrasonography was used to determine the depth of tumor invasion. In most cases, tumors were localized within the second layer corresponding to the muscular plate of the mucosa. Some patients underwent radical endoscopic treatment (EMR and ESD). **Conclusion.** In our retrospective analysis of clinical cases, we have identified some trends that are consistent with results of other large studies. Endoscopic resection is safe and effective treatment option for duodenal neuroendocrine tumors with no evidence of muscle layer invasion and regional and distant metastases.

Key words: neuroendocrine tumors, duodenum, duodenal bulb, upper endoscopy, endosonography, endoscopic treatment.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) двенадцатиперстной кишки – редкие опухоли, составляющие около 4 % всех нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Заболеваемость ими значительно возросла – с 0,027 на 100 000 населения в 1983 г. до 1,1 на 100 000 человек в 2010 г. Однако такая динамика не является истинным отражением роста заболеваемости и, по данным ряда авторов, может быть связана с улучшением качества эндоскопической диагностики верхних отделов ЖКТ и повышением ее доступности для населения [3, 4].

В 2019 г. Всемирной организацией здравоохранения была утверждена классификация (табл. 1), отражающая разделение всех НЭО желудочно-кишечного тракта на группы в зависимости от количества митозов и значения индекса Ki67, определенного при иммуногистохимическом исследовании. Так, различают опухоли низкой степени злокачественности (G1), промежуточной (G2) и высокой (G3) [5]. При этом 50–70 % случаев НЭО двенадцатиперстной кишки (ДПК) имеют низкий потенциал злокачественности (G1), в то время

как опухоли, обладающие высокими рисками регионарного и отдаленного метастазирования (G3), встречаются менее чем в 3 % случаев [6].

В литературе описаны факторы, увеличивающие вероятность возникновения метастазов при нейроэндокринных новообразованиях ДПК. Так, к ним относят не только степень дифференцировки (G2 и G3), но и периапулярное расположение опухоли, ее размер более 10 мм, наличие лимфоваскулярной инвазии, а также вовлечение в патологический процесс мышечного слоя стенки. Вместе с тем, известно, что возраст и пол больного, макроскопическая форма НЭО и количество новообразований не являются предикторами регионарного метастазирования [7, 8].

Кроме того, Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) в 2023 г. была предложена клинко-патоморфологическая классификация, в которой все новообразования подразделяются на функционирующие и нефункционирующие в зависимости от продукции ими биологически активных веществ. Более 90 % НЭО ДПК относятся к нефункционирующим, и лишь малая часть приходится на редкие формы: комби-

Таблица 1/Table 1

Классификация и система градации нейроэндокринных новообразований органов желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2019)**Classification and grading system for gastrointestinal neuroendocrine neoplasms (WHO, 2019)**

Grade	Степень злокачественности/ Grade status	Индекс Ki67/ Ki67 proliferation index	Митозы/2 мм ² / Mitotic rate, per 2 mm ²
G1	Низкая/Low	<3 %	< 2
G2	Промежуточная/Intermediate	3–20 %	2–20
G3	Высокая/High	>20 %	> 20

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

нированную ганглиоцитому (ранее известную как ганглиоцитарная параганглиома), дуоденальную гастриному, которая может возникать как спорадически, так и при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1), а также соматостатиному [9, 10]. Среди функционирующих новообразований наиболее часто диагностируются гастриномы, которые в совокупности составляют от 50 до 60 % случаев [7, 10].

Согласно данным ряда исследований, НЭО двенадцатиперстной кишки чаще локализуются в ее луковице (58 % случаев), реже – в верхнегоризонтальном и нисходящем отделах (33 % случаев). Как правило, эти новообразования одиночные и небольшие [6, 11]. Однако в некоторых случаях (например, при синдроме МЭН-1) в ДПК может локализоваться сразу несколько синхронных опухолей [12]. Как правило, нефункционирующие нейроэндокринные опухоли ДПК являются случайной находкой при эзофагогастродуоденоскопии [11]. В то время как функционирующие НЭО, в зависимости от типа продуцируемого биологически активного вещества, могут сопровождаться проявлениями карциноидного синдрома, синдрома Золингера–Эллисона, а при больших размерах новообразований – дуоденальной непроходимостью, желтухой, кровотечением и сопутствующей анемией [2, 11].

Ведущее место в диагностике данного типа неоплазий отводится эндоскопическому исследованию верхних отделов ЖКТ, при котором можно оценить размер опухоли, ее локализацию, и даже предположить ее степень злокачественности. Кроме эзофагогастродуоденоскопии, рационально и проведение эндосонографии с целью определения глубины инвазии и оценки возможности дальнейшего эндоскопического лечения [11]. Несмотря на возможности современных эндоскопических методов визуализации, проведение дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей ДПК может вызывать трудности. Этот тип неоплазии необходимо дифференцировать от бруннеромы, желудочной метаплазии эпителия, в ряде случаев – от аденомы, лимфоидной гиперплазии, а также злокачественных опухолей – аденокарциномы, гастроинтестинальной стромальной опухоли и метастатического поражения [13].

Согласно мировым и отечественным рекомендациям, нейроэндокринные опухоли двенадцатиперстной кишки могут быть удалены эндоскопическими методами. Однако Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) допускает вариант наблюдения за новообразованиями размерами до 0,5 см, при наличии у пациента высоких рисков интраоперационных осложнений. Большинству пациентов показано эндоскопическое лечение в объеме резекции слизистой оболочки (EMR) или ее резекции с диссекцией в подслизистом слое (ESD). И лишь в ряде случаев рекомендовано расширенное хирургическое лечение при наличии определенных показаний, таких как размер опухоли более 1 см, глубина ее инвазии в пределах мышечного слоя при степени дифференцировки G2, высокая степень злокачественности образования (G3), наличие регионарных метастазов [10]. Возможны следующие варианты хирургического лечения НЭО двенадцатиперстной кишки: сегментарная резекция двенадцатиперстной кишки и панкреатодуоденальная (или гастропанкреатодуоденальная) резекция с лимфодиссекцией [14].

Цель исследования – продемонстрировать результаты анализа клинических наблюдений эндоскопической диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями двенадцатиперстной кишки, выявленными в условиях отделения эндоскопии МНАОИ им. П.А. Герцена.

Материал и методы

Произведен ретроспективный анализ 20 клинических случаев нейроэндокринных опухолей ДПК за период 2012–24 гг. Более половины обследованных проведены с использованием оборудования экспертного класса – видеоэндоскопической системы Olympus EVIS Exera III и видеоэндоскопа Olympus GIF-HQ190 с технологией ближнефокусной эндоскопии (Near Focus). Новообразования оценивались по ряду параметров: локализация, размер, ямочный и сосудистый рисунок, наличие субэпителиальных сосудов, эндосонографическая структура, глубина инвазии, степень дифференцировки и тип проведенного лечения.

Результаты

В анализ были включены клинические наблюдения 20 пациентов, из них 60 % – женщины, 40 % – мужчины. Возраст пациентов варьировал от 27 до 76 лет, средний возраст – 61 год.

Эндоскопическая семиотика нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки отличается рядом специфических характеристик – как правило, эти новообразования расцениваются как субэпителиальные и имеют полушаровидную или полуовоидную форму, не отличаются по цвету от окружающей слизистой оболочки, однако в ряде случаев могут приобретать желтоватый оттенок и небольшое углубление (рис. 1) [15]. Кроме того,

к патогномичным признакам можно отнести расширенные субэпителиальные сосуды, которые можно четко визуализировать при осмотре образования в узкоспектральном режиме с увеличением (рис. 2, 3). Как правило, архитектура ворсинок и сосудистый рисунок слизистой оболочки ДПК над поверхностью образования не изменены, но они могут приобретать нерегулярность при высокой степени злокачественности опухоли и значительной глубине ее инвазии в стенку органа (рис. 4, 5).

Чтобы достоверно определить этот параметр, а также оценить возможность эндоскопического внутриспросветного удаления новообразования,

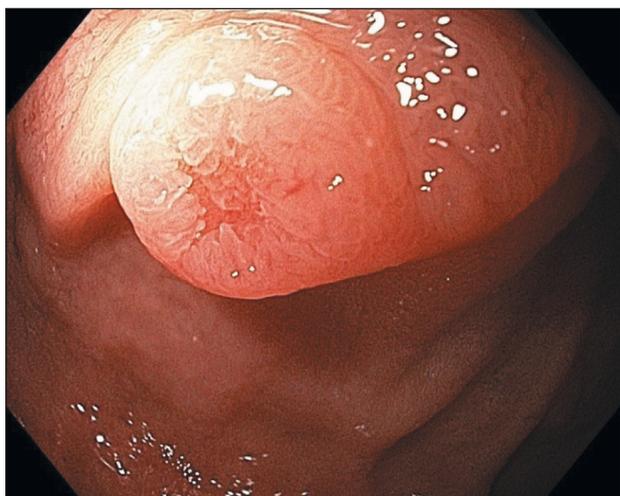


Рис. 1. Эндофото. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Осмотр в белом свете (WLI).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Endophoto. Neuroendocrine tumour of the duodenum. White light imaging (WLI). Note: created by the authors



Рис. 2. Эндофото. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Осмотр в узкоспектральном режиме (NBI).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Endophoto. Neuroendocrine tumour of the duodenum. Narrow-Band Imaging (NBI). Note: created by the authors

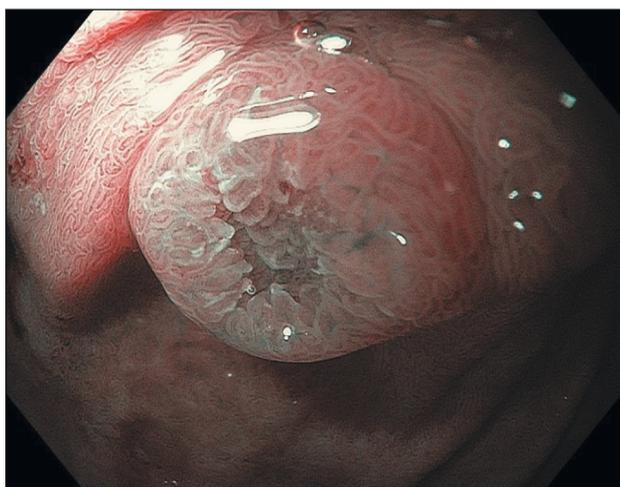


Рис. 3. Эндофото. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Осмотр в узкоспектральном режиме с увеличением (NBI Near Focus).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Endophoto. Neuroendocrine tumour of the duodenum. Narrow-Band Imaging Near Focus (NBI Near Focus). Note: created by the authors



Рис. 4. Эндофото. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Осмотр в белом свете с увеличением (WLI Near Focus).

Fig. 4. Endophoto. Neuroendocrine tumour of the duodenum. White light imaging Near Focus (WLI Near Focus). Note: created by the authors

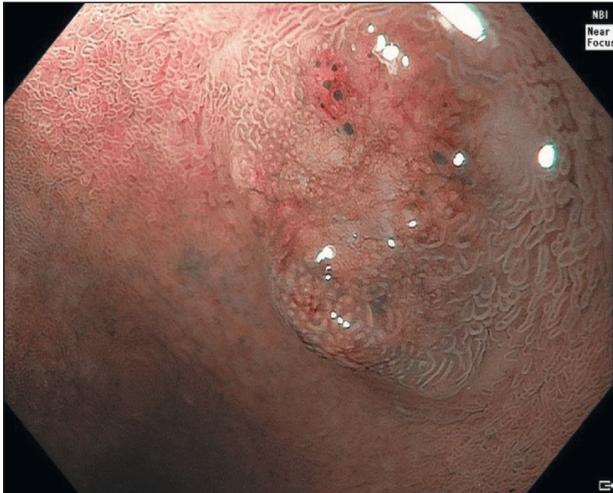


Рис. 5. Эндоскопия. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Осмотр в узкоспектральном режиме с увеличением (NBI Near Focus).

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Endophoto. Neuroendocrine tumour of the duodenum. Narrow-Band Imaging Near Focus (NBI Near Focus).
 Note: created by the authors

часто прибегают к выполнению эндосонографии. В большинстве случаев НЭО представляет собой гипоехогенное образование с четкими контурами, как правило, исходящее из слизистой оболочки и локализуемой на уровне ее мышечной пластинки (рис. 6).

Так, в анализируемой нами выборке пациентов определен средний размер новообразований, составивший $8 \pm 5,6$ мм [95 % ДИ: 5,4–10,6]. Наиболее часто (87 % случаев) НЭО локализовались в луковице двенадцатиперстной кишки [95 % ДИ: 69–100 %] и лишь в 13 % – в восходящей ее части [95 % ДИ: 0–30 %]. В луковице образования чаще определялись по ее передней стенке (70 % случаев) [95 % ДИ: 49–90 %], в 18 % случаев – по медиальной стенке [95 % ДИ: 2–37 %] и еще реже, в 12 %, – по задней [95 % ДИ: 0–23 %]. Стоит отметить, что у 79 % наших пациентов НЭО были единичными [95 % ДИ: 62–97 %], в половине остальных случаев опухоли располагались парно, и лишь в двух наблюдениях новообразования ДПК сочетались с аналогичными в желудке.

При детальном осмотре исследуемых образований в узкоспектральном режиме было установлено, что 45 % из них имели нерегулярный рисунок крипт и капиллярный паттерн [95 % ДИ: 23–66 %], и в 30 % всех случаев определено наличие расширенных извитых субэпителиальных сосудов [95 % ДИ: 9–50 %]. Эндосонография мини-датчиком с частотой сканирования 20 МГц, как уточняющий метод диагностики, показала, что 67 % всех НЭО локализовались в пределах мышечной пластинки слизистой оболочки [95 % ДИ: 44–85 %], реже они определялись непосредственно в слизистой оболочке (20 %) [95 % ДИ: 2–37 %], и лишь часть опухолей распространялась на мышечный слой

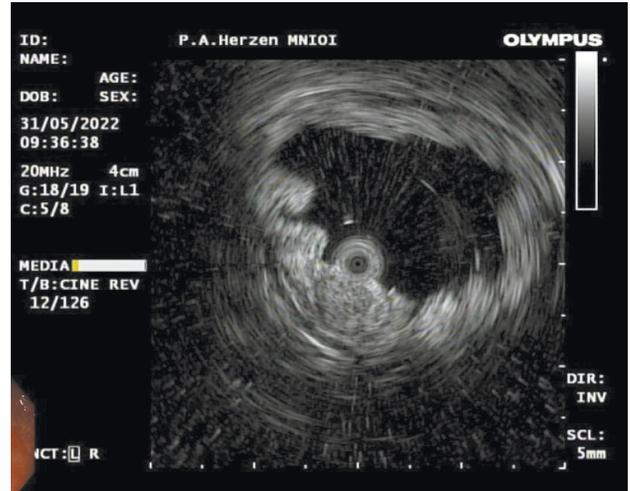


Рис. 6. Эндоскопия. Эндосонография мини-датчиком 20 МГц нейроэндокринной опухоли двенадцатиперстной кишки.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Endophoto. Endosonography of a 20 MHz miniprobe neuroendocrine tumor of the duodenum.
 Note: created by the authors

(13 %) [95 % ДИ: 0–30 %]. При этом во всех случаях опухоли имели гипоехогенную структуру.

В большинстве наших наблюдений выполнялась биопсия новообразований, но из-за их субэпителиального расположения патоморфологическое подтверждение диагноза и оценка степени дифференцировки опухолей были получены лишь у трети пациентов. При этом иммуногистохимическое (ИГХ) исследование в 86 % случаев правильно определило степень злокачественности (G1) на предоперационном этапе [95 % ДИ: 69–100 %].

При планировании эндоскопического лечения мы учитывали ряд факторов, влияющих на радикальность выполняемой нами манипуляции и дальнейший прогноз: размер, глубину инвазии нейроэндокринной опухоли, наличие, по результатам лучевых методов диагностики, регионарных или отдаленных метастазов, а также заключение ИГХ-исследования. Ряду пациентов было реализовано эндоскопическое лечение. Так, 7 больным проведена резекция слизистой (EMR) и 2 – резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое (ESD). Одному пациенту с новообразованием размером более 2 см, с признаками инвазии в мышечный слой выполнена резекция двенадцатиперстной кишки. Все проведенные вмешательства по результатам патоморфологического исследования удаленного материала были признаны радикальными.

Заключение

Нейроэндокринные опухоли ДПК – гетерогенная группа высокодифференцированных злокачественных новообразований, имеющая в большинстве случаев благоприятный прогноз при правильно выбранной лечебной тактике. В ходе анализа клинических наблюдений пациентов с ней-

Патогномоничные признаки нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки (данные анализа клинических наблюдений отдела эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена (2012–24))
Characteristics of neuroendocrine tumors of the duodenum based on the data of the analysis of clinical cases of the Endoscopy Department of the P.A. Herzen Medical Research Institute (2012–24)

Критерий/Criterion	Наиболее распространенный признак/ The most common hallmark	Частота/ Frequency
Локализация в двенадцатиперстной кишке/ Localization in the duodenum	Луковица/Bulb	87 %
Локализация по стенке луковицы двенадцатиперстной кишки/Localization of the wall in the duodenum	Передняя стенка/Anterior wall	70 %
Количество в двенадцатиперстной кишке/ Number of tumors in the duodenum	Одиночное/Solitary	79%
Осмотр НЭО двенадцатиперстной кишки в белом свете (WLI)/ Examination of duodenal NETs in white light imaging (WLI)		
Размер/Size	до 1 см/to 1 cm	85 %
Форма/Form	Полушаровидная/Hemispherical	55 %
Осмотр НЭО двенадцатиперстной кишки в узкоспектральном режиме (NBI)/ Examination of duodenal NETs in narrow-band imaging (NBI)		
Архитектоника крипт/Pit pattern	Регулярная/Regular	65 %
Капиллярный рисунок/Vascular pattern	Регулярный/Regular	55 %
Субэпителиальные сосуды/Subepithelial vessels	Визуализируемые/Visualized	30 %
Эндосонография НЭО двенадцатиперстной кишки мини-датчиком 20 МГц/ Endosonography of duodenum NETs with a 20 MHz mini-probe		
Эхослой/Echo layer	Мышечная пластинка слизистой оболочки/ Muscularis mucosae	67 %
Эхогенность/Echogenicity	Гипоэхогенные/Hypoechoic	100 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

роэндокринными опухолями ДПК мы выявили некоторые тенденции, совпадающие с данными ряда более крупных исследований (табл. 2) [11, 15]. Так, наиболее распространенной локализацией НЭО в двенадцатиперстной кишке являлась луковица, а именно ее передняя стенка. Глубину инвазии опухоли можно определить с помощью эндосонографического исследования – в большинстве случаев они располагались в пределах мышечной пластинки слизистой оболочки. Части пациентов было проведено эндоскопическое лечение (EMR и

ESD), во всех случаях признанное радикальным – ни одного случая рецидива или метастазирования зарегистрировано не было. При соблюдении критериев отбора пациентов для эндоскопического лечения (отсутствие признаков инвазии мышечного слоя, а также данных за наличие регионарных и отдаленных метастазов) нейроэндокринные новообразования двенадцатиперстной кишки возможно радикально и безопасно удалять с использованием эндоскопических технологий [4].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2): 182–88. doi: 10.1111/his.13975.
- Rossi R.E., Rausa E., Cavalcoli F., Conte D., Massironi S. Duodenal neuroendocrine neoplasms: a still poorly recognized clinical entity. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53(7): 835–42. doi: 10.1080/00365521.2018.1468479.
- Dogeas E., Cameron J.L., Wolfgang C.L., Hirose K., Hruban R.H., Makary M.A., Pawlik T.A., Choti M.A. Duodenal and Ampullary Carcinoid Tumors: Size Predicts Necessity for Lymphadenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(8): 1262–69. doi: 10.1007/s11605-017-3448-4.
- Chauhan A., Chan K., Halfdanarson T.R., Bellizzi A.M., Rindi G., O'Toole D., Ge P.S., Jain D., Dasari A., Anaya D.A., Bergsland E., Mittra E., Wei A.C., Hope T.A., Kendi A.T., Thomas S.M., Flem S., Briery J., Asare E.A., Washington K., Shi C. Critical updates in neuroendocrine tumors: Version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(4): 359–67. doi: 10.3322/caac.21840.

- Ito T., Masui T., Komoto I., Doi R., Osamura R.Y., Sakurai A., Ikeda M., Takano K., Igarashi H., Shimatsu A., Nakamura K., Nakamoto Y., Hijioka S., Morita K., Ishikawa Y., Ohike N., Kasajima A., Kushima R., Kojima M., Sasano H., Hirano S., Mizuno N., Aoki T., Aoki T., Ohtsuka T., Okamura T., Kimura Y., Kudo A., Konishi T., Matsumoto I., Kobayashi N., Fujimori N., Honma Y., Morizane C., Uchino S., Horiuchi K., Yamasaki M., Matsubayashi J., Sato Y., Sekiguchi M., Abe S., Okusaka T., Kida M., Kimura W., Tanaka M., Majima Y., Jensen R.T., Hirata K., Imamura M., Uemoto S. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol*. 2021; 56(11): 1033–44. doi: 10.1007/s00535-021-01827-7.
- Lipiński M., Rydzewska G., Foltyn W., Andrysiak-Mamos E., Baldys-Waligórska A., Bednarczyk T., Blicharz-Dorniak J., Bolanowski M., Boratyn-Nowicka A., Borowska M., Cichoński A., Cwikła J.B., Falconi M., Handkiewicz-Junak D., Hubalewska-Dydejczyk A., Jarzab B., Junik R., Kajdaniuk D., Kamiński G., Kolasińska-Cwikła A., Kowalska A., Król R., Królicki L., Kunikowska J., Kuśnierz K., Lampe P., Lange D., Lewczuk-Mysłicka A., Lewiński A., Londzin-Olesik M., Marek B., Nasierowska-Guttmejer A., Nowakowska-Dulawa E., Pilch-Kowalczyk J., Poczkaj K., Rosiek V., Ruchala M., Siemińska L., Sowa-Staszczak A., Starzyńska T., Steinhof

- Radwańska K., Strzelczyk J., Sworczak K., Syrenicz A., Szawlowski A., Szczepkowski M., Wachula E., Zajęcki W., Zenczak A., Zgliczyński W., Kos-Kudła B. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68(2): 138–53. doi: 10.5603/EP.2017.0016.
7. Delle Fave G., O'Toole D., Sundin A., Taal B., Ferolla P., Ramage J.K., Ferone D., Ito T., Weber W., Zheng-Pei Z., De Herder W.W., Pascher A., Ruzsniowski P.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 119–24. doi: 10.1159/000443168.
8. Park S.G., Lee B.E., Kim G.H., Park J.W., Lee M.W., Kim S.J., Choi C.W., Lee S., Park D.Y. Risk factors for lymph node metastasis in duodenal neuroendocrine tumors: A retrospective, single-center study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(23): e15885. doi: 10.1097/MD.00000000000015885.
9. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1): 115–54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
10. Panzuto F., Ramage J., Pritchard D.M., van Velthuisen M.F., Schrader J., Begum N., Sundin A., Falconi M., O'Toole D. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastro-duodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol.* 2023; 35(8): e13306. doi: 10.1111/jne.13306.
11. Yoon J.Y., Kumta N.A., Kim M.K. The Role of Endoscopy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc.* 2021; 54(6): 818–24. doi: 10.5946/ce.2020.296.
12. Milione M., Parente P., Grillo F., Zamboni G., Mastracci L., Capella C., Fassan M., Vanoli A. Neuroendocrine neoplasms of the duodenum, ampullary region, jejunum and ileum. *Pathologica.* 2021; 113(1): 12–18. doi: 10.32074/1591-951X-228.
13. Waisberg J., Joppert-Netto G., Vasconcellos C., Sartini G.H., Miranda L.S., Franco M.I. Carcinoid tumor of the duodenum: a rare tumor at an unusual site. Case series from a single institution. *Arq Gastroenterol.* 2013; 50(1): 3–9. doi: 10.1590/s0004-28032013000100002.
14. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова К.В., Орлова Р.В., Трифанов В.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; 11: 30. [Orël N.F., Artamonova E.V., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V., Emelyanova G.S., Lyubimova N.V., Markovich A.A., Orlova K.V., Orlova R.V., Trifanov V.S. Practical recommendations on drug treatment of neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract, pancreas and other localisations. Malignant tumours: practical recommendations RUSSCO #3s2. 2021; 11: 30. (in Russian)].
15. Kim G.H., Yi K., Joo D.C., Lee M.W., Jeon H.K., Lee B.E. Magnifying Endoscopy with Narrow-Band Imaging for Duodenal Neuroendocrine Tumors. *J Clin Med.* 2023; 12(9): 3106. doi: 10.3390/jcm12093106.

Поступила/Received 16.12.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 18.02.2025

Принята к публикации/Accepted 28.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябцева Валерия Игоревна, ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2306-7943. ORCID: 0000-0003-3174-7695.

Пирогов Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7812-5502. ORCID: 0000-0002-8101-2155.

Перфильев Илья Борисович, кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7787-8297. ORCID: 0000-0002-2685-8721.

Сухин Дмитрий Гарриевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7580-5039.

Паронян Марианна Араиковна, врач-ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0008-2609-3758.

Минибаева Гузель Фаритовна, аспирант отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0006-6457-8292.

Гоева Наталья Сергеевна, патологоанатом, отделение онкоморфологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1279-1977. ORCID: 0000-0002-6023-2300.

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкоморфологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4873-4455.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рябцева Валерия Игоревна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

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

Перфильев Илья Борисович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сухин Дмитрий Гарриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Паронян Марианна Араиковна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

Минибаева Гузель Фаритовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гоева Наталья Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Волченко Надежда Николаевна: 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.

ABOUT THE AUTHORS

Valeriia I. Ryabtseva, MD, Trainee, Department of Endoscopy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3174-7695.

Sergey S. Pirogov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endoscopy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8101-2155.

Ilya B. Perfiliev, MD, PhD, Department of Endoscopy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2685-8721.

Dmitry G. Sukhin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Endoscopy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7580-5039.

Marianna A. Paronian, MD, Trainee, Department of Endoscopy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0008-2609-3758.

Guzel F. Minibaeva, MD, Postgraduate, Department of Endoscopy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0006-6457-8292.

Natalia S. Goeva, MD, Pathologist, Tumor Morphology 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). ORCID: 0000-0002-6023-2300.

Nadezhda N. Volchenko, MD, DSc, Professor, Head of the Tumor Morphology 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). ORCID: 0000-0002-4873-4455.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Valeriia I. Ryabtseva: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Sergey S. Pirogov: study conception, supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ilya B. Perfiliev: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Dmitry G. Sukhin: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Marianna A. Paronian: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Guzel F. Minibaeva: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia S. Goeva: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Nadezhda N. Volchenko: data analysis, 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

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Подольский В.В., Подольская Е.А. Синхронный первично-множественный колоректальный рак в группе пациентов с внекишечной онкологической патологией. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 101–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-101-107

For citation: Podolskiy V.V., Podolskaya E.A. Synchronous multiple primary colorectal cancer in patients with extraintestinal malignancies. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 101–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-101-107

СИНХРОННЫЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕКИШЕЧНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.В. Подольский¹, Е.А. Подольская²

¹ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»
Россия, 305524, Курская область, х. Кислино, ул. Елисеева, 1

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Аннотация

Введение. В России отмечается рост заболеваемости колоректальным раком (КРР). Онкологические пациенты составляют группу риска. Тем не менее научно обоснованной системы скрининга синхронного КРР этой группы пациентов не создано. **Цель исследования** – выявление особенностей синхронного КРР среди пациентов с внекишечными злокачественными новообразованиями (ЗНО). **Материал и методы.** Анализировалась медицинская документация 53 онкологических пациентов, поставленных на диспансерный учет в ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова». Критериями включения были наличие впервые выявленного морфологически верифицированного ЗНО внекишечной локализации, обнаружение и гистологическая верификация КРР с 2018 по 2022 г. включительно, интервал между обнаружением опухолей различных локализаций не более 6 мес. Решения о дообследовании принимались на основании жалоб, анамнеза, физикальных и лучевых данных. **Результаты.** Среди пациентов с синхронным первично-множественным КРР преобладали мужчины (60,4 %), средний возраст – 67 лет. Группу риска синхронного первично-множественного КРР составляют пациенты онкоурологического, онкогинекологического, онкодерматологического профиля, а также пациенты с ЗНО желудка, первично-множественным раком (ПМР), раком молочной железы и легких. Обследование толстой кишки пациентов онкоурологического, онкогинекологического, онкодерматологического профиля, с ЗНО желудка и легкого статистически достоверно ($p < 0,05$) приводит к выявлению синхронного КРР дистальных отделов в пределах 1 мес на I стадии. **Заключение.** Мы рекомендуем следующий протокол обследования: всем первичным пациентам онкологических диспансеров онкоурологического, онкогинекологического, онкодерматологического профиля, с ЗНО желудка и легкого не позже 7 дней после верификации внекишечного онкологического диагноза проводить иммунохимический количественный тест кала на скрытую кровь. Такая тактика позволит своевременно выявлять первично-множественный синхронный КРР, а также оказывать медицинскую помощь, в том числе симультанно, пациентам с синхронным ПМР.

Ключевые слова: первично-множественный рак, колоректальный рак, скрининг, синхронный рак.

SYNCHRONOUS MULTIPLE PRIMARY COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH EXTRAINTESTINAL MALIGNANCIES

V.V. Podolskiy¹, E.A. Podolskaya²

¹G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center
1, Eliseeva St., Kislino village, Kursk region, 305524, Russia

²Kursk State Medical University
3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

Introduction. The incidence of colorectal cancer (CRC) is steadily increasing in Russia. Patients with cancers of extra-intestinal malignancies are at increased risk of developing CRC. However, currently, there is no a science-based screening system for synchronous primary-multiple CRC among this group of patients. **The aim of the study** was to analyze features of synchronous CRC among patients with extra-intestinal malignancies. **Material and Methods.** The medical records of 53 cancer patients registered at the Kursk Oncology Research and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov were analyzed. The inclusion criteria were: the presence of histologically verified newly diagnosed cancer of extra-intestinal location, detection and histological verification of CRC between 2018 and 2022, and the interval between the detection of malignancies of more than 6 months. The decision to conduct an additional examination was made on the basis of complaints of the patients, medical history, physical examination and diagnostic imaging findings. The decision of complex examination was based on complaints, anamnesis and physical data. **Results.** Among patients with synchronous multiple primary CRC, there were more men (60.4 %) than women. The median age of the patients was 67 years. The risk group for synchronous multiple primary CRC included patients with urological, gynecological, skin, gastric, breast and lung cancers. Examination of the colon in patients with urological, gynecological, skin, gastric and lung cancers ($p < 0.05$) resulted in the detection of synchronous stage I CRC in the distal colon within a month after histologically verified extra-intestinal malignancies in 50.9 % of cases ($p < 0.05$). **Conclusion.** We recommend the following examination protocol: all primary patients with urological, gynecological, skin, gastric and lung cancers should undergo an immunochemical quantitative fecal occult blood tests no later than 7 days after verification of an extra-intestinal cancer. Such strategy will allow timely detection of multiple primary synchronous CRC.

Key words: multiple primary cancer, colorectal cancer, screening, synchronous cancer.

Введение

Первично-множественный рак (ПМР) – клиническая ситуация, когда у одного пациента возникают два или более новообразования, при условии, что опухоли не являются метастазами [1, 2]. Синхронный рак – это вариант ПМР с интервалом времени между выявлением опухолей 6 мес и менее [3]. В опубликованных эпидемиологических исследованиях приводятся данные о частоте множественных синхронных новообразований в мире, которая колеблется в интервале от 2 до 17 % [4]. В 2022 г. в России впервые выявлено 68 165 ПМР, что составляет 10,9 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО), из них синхронные опухоли составили 26,5 % [5].

Колоректальный рак (КРР) – эпителиальное злокачественное новообразование, поражающее ободочную, сигмовидную, прямую кишку [6, 7]. В 2022 г. зарегистрировано 4 023 446 россиян, стоящих на учете со ЗНО, из которых 10,5 % (422 990) страдают КРР. Заболеваемость КРР неуклонно растет, в 2022 г. данный показатель составил 290 на 100 тыс. населения, при этом КРР I и II стадии диагностируется только в половине случаев, пятилетняя выживаемость при раке ободочной кишки и прямой кишки составляет 55,4 и 54,7 % соответственно [5]. Пациенты с установленным диагнозом ЗНО составляют группу риска возникновения КРР, однако дополнительные мероприятия по ранней диагностике КРР в группе пациентов с внекишечными ЗНО не включены в клинические рекомендации, не разработаны чек-листы контроля выполнения скрининговых программ ЗНО. В случае молодого возраста пациента или невыполнения диспансеризации в медицинской

организации по месту прикрепления скрининг КРР указанной группе пациентов упускается. Схожие клинические проявления опухолей, частая бессимптомность раннего КРР, необходимость соблюдения сроков начала лечения ЗНО приводят к завершению диагностического поиска при обнаружении одной опухоли, затягивая выявление первично-множественных неоплазий [8–12].

Цель исследования – выявление особенностей синхронного КРР среди пациентов с внекишечными ЗНО.

Материал и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное поперечное исследование. Анализировалась статистическая форма № 35 («Сведения о больных со злокачественными новообразованиями») по Курской области за 2018–22 гг. Отбирались пациенты с впервые выявленным первично-множественным раком – 2 096 случаев за 5 лет. Анализировалась медицинская документация ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» данных пациентов: 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» и 027.1/у «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественными новообразованиями». Критериями включения в исследуемую группу было наличие впервые выявленного морфологически верифицированного ЗНО внекишечной локализации, обнаружение и гистологическая верификация КРР с 2018 по 2022 г. включительно, интервал между обнаружением опухолей не более 6 мес. В исследуемую группу было отобрано 53 пациента.

Статистически данные обрабатывались с помощью программы «IBM SPSS Statistic 20.0» [13]. Количественные переменные тестировались на нормальное распределение тестом Колмогорова–Смирнова. Дисперсионный анализ проводился с помощью критерия Краскала–Уоллеса. В рамках корреляционного анализа использовались таблицы сопряженности с критерием χ^2 Пирсона. Статистическая значимость верифицировалась вероятностью наблюдения p [10].

Результаты

Распределение пациентов исследуемой группы по полу – 32 (60,4 %) мужчины и 21 (39,6 %) женщина. Возраст – от 27 до 87 лет. Средний возраст – 67,49 года, медиана – 68, мода – 61 год.

По локализации внекишечных ЗНО группировка пациентов проводилась по организационному принципу (профиль онкологического приема): онкоурологические пациенты составили 16 (30,2 %), онкогинекологические – 9 (17 %), онкодерматологические – 8 (15,1 %), со ЗНО желудка – 6 (11,3 %), с «тройными» ЗНО – 4 (7,5 %), онкомаммологические и со ЗНО легких – по 3 (5,7 %), со ЗНО панкреатобилиарной зоны – 2 (3,8 %), с гемобластомами и опухолями области головы и шеи – по 1 (1,9 %) случаю (рис. 1). Под «тройными» ЗНО подразумевались неклассифицируемые сочетания опухолей трех разных локализаций, в анализируемой группе встретились по 1 пациенту со ЗНО

кожи, колоректальной локализации и щитовидной железы; ЗНО кожи, колоректальной локализации и легкого; кожи, КРР и рак почки; ЗНО легкого, предстательной железы и КРР.

Распределение колоректальных опухолей по стадиям в исследуемой группе представлено на рис. 2. При проведении сравнения с аналогичными показателями группы пациентов с установленным диагнозом КРР обращает на себя внимание большая частота I стадии (26,4 % vs 13,5 % и 12,6 % в группе пациентов с С18 и С19-21 соответственно) [5].

Результаты анализа локализации опухоли кишечника представлены на рис. 3. В исследуемой группе выявлено наибольшее количество поражения левых отделов толстой кишки – 23 (43,4 %) случая. Также обращает на себя внимание диагностика ЗНО нескольких отделов кишечника – 7 (13,2 %) случаев. При проведении сравнения локализации опухоли кишечника выявлено значимо большее количество синхронного поражения ободочной кишки – 33 (62,3 %) против 282 (55,8 %) среди пациентов с установленным диагнозом КРР в 2022 г. [5]. Таким образом, в синхронном варианте ПМР рак ободочной кишки встречается почти в 3 раза чаще рака прямой кишки.

На рис. 4 показано распределение выявленного в Курской области синхронного первично-множественного КРР по годам: отмечается неравномерное колебание данного показателя: ми-

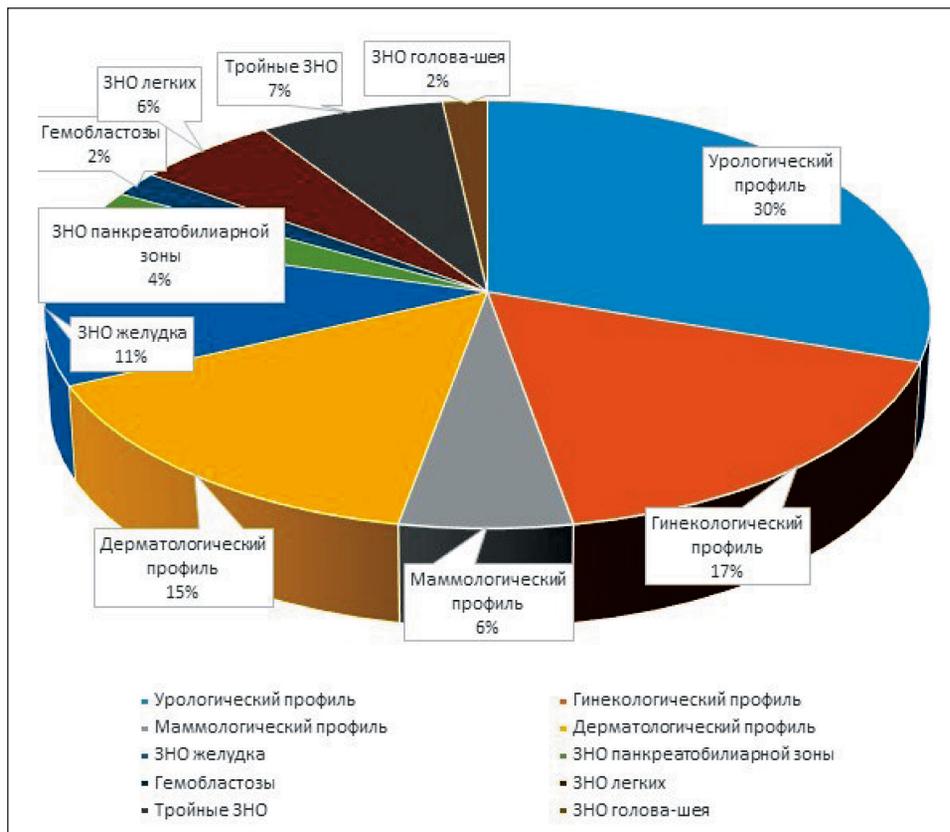


Рис. 1. Распределение внекишечной злокачественной патологии. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Distribution of extra-colon malignancies. Note: created by the authors

нимальное в 2019 г. – 6 (11,3 %), максимальное в 2020 г. – 18 (34 %) случаев.

При анализе интервалов в месяцах между диагностикой внекишечной опухоли и КРР выявлено, что в интервале от 0 до 6 мес, характерном для синхронного рака, среднее значение составляло 1 мес, медиана и мода – 0. Половина всех случаев первично-множественного КРР выявлена в интервале менее 1 мес – 27 (50,9 %) наблюдений; более 1, но менее 2 мес – 12 (22,6 %), до 3 и 4 мес – по 3 (5,7 %), 5–6 мес – 1 (1,9 %) клинический случай (рис. 5).

Для оценки динамики диагностики в течение времени синхронного КРР у пациентов с внекишечными ЗНО оценивалось распределение наблюдений по годам. Переменная проверена на нормальное распределение. Тест Колмогорова–Смирнова продемонстрировал отсутствие нормального распределения (p=0). При применении критерия Краскала–Уоллеса не выявлено достоверных отличий по годам для категории «внекишечный диагноз» (p=0,099) (рис. 6).

При использовании критерия Краскала–Уоллеса выявлено достоверное различие (p=0,005) соотношений стадий КРР в разные годы (рис. 6). При этом определяется выраженная положительная динамика по выявлению КРР I стадии: в 2022 г. она достигла 60 % (в 2018 и 2019 гг. – опухоли на данной стадии не определялись, в 2020 и 2021 гг. данный показатель составил 22 %). Кроме того, следует отметить выраженное снижение частоты выявления КРР III стадии: в 2018 г. – 70 %, в 2022 г. – 20 % случаев (рис. 6).

Для анализа связи локализации КРР и года установки диагноза составлена таблица сопряженности. С применением критерия χ^2 выявлена связь (p=0,001). Действительно, отмечается рост выявления опухолей, поражающих дистальный отдел толстой кишки (рис. 7).

Обсуждение

Анализируя результаты исследования, необходимо отметить, что интервал между диагностикой

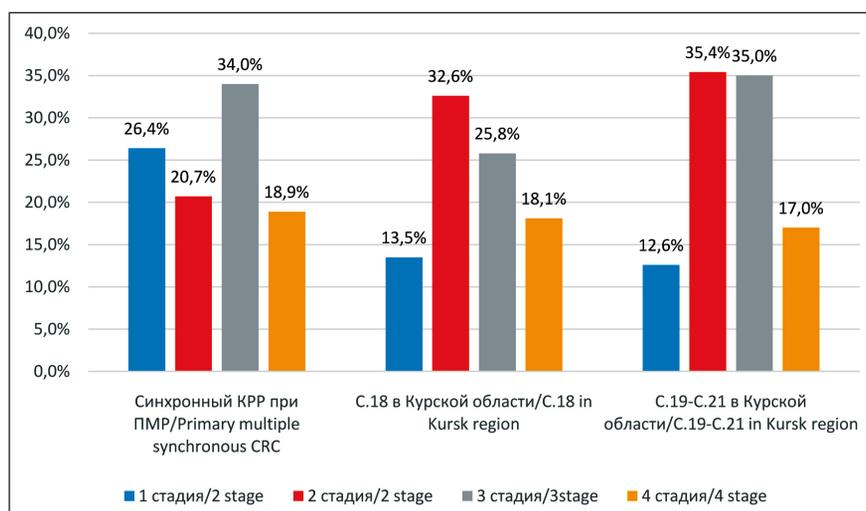


Рис. 2. Распределение КРР по стадиям в группах пациентов с ПМП и с КРР. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig.2. Distribution of CRC by stage in groups of patients with primary-multiple cancer and with CRC. Note: created by the authors



Рис. 3. Распределение КРР по локализации опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Distribution of CRC by tumor location. Note: created by the authors

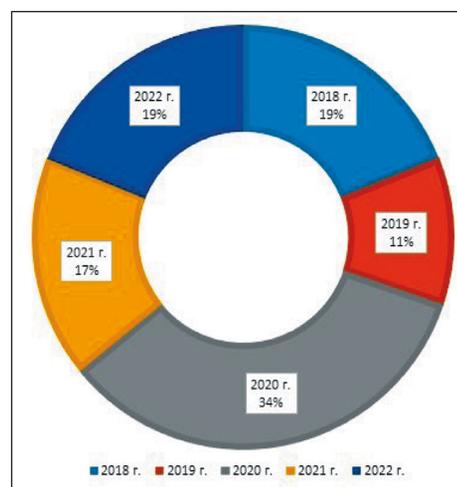


Рис. 4. Распределение КРР по годам исследования. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. The distribution of CRC by the years of the study. Note: created by the authors

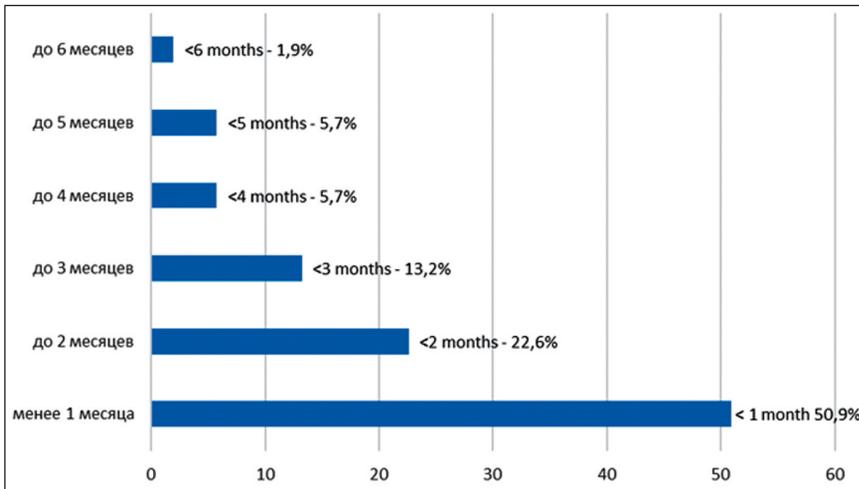


Рис. 5. Распределение КРП по интервалам между диагностированными опухолями. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Distribution of CRC by the intervals between verified cancers.
 Note: created by the authors

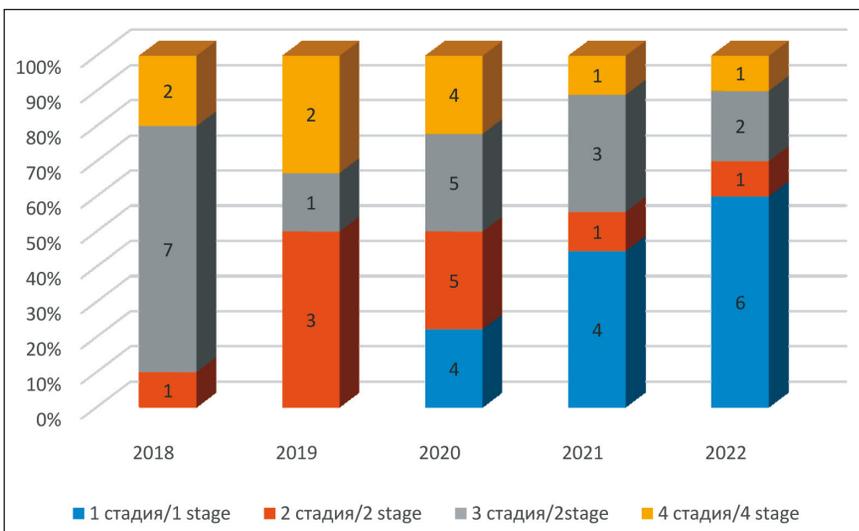


Рис. 6. Динамика стадийности диагностированного КРП, по годам. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Changes in stages of diagnosed CRC by years.
 Note: created by the authors

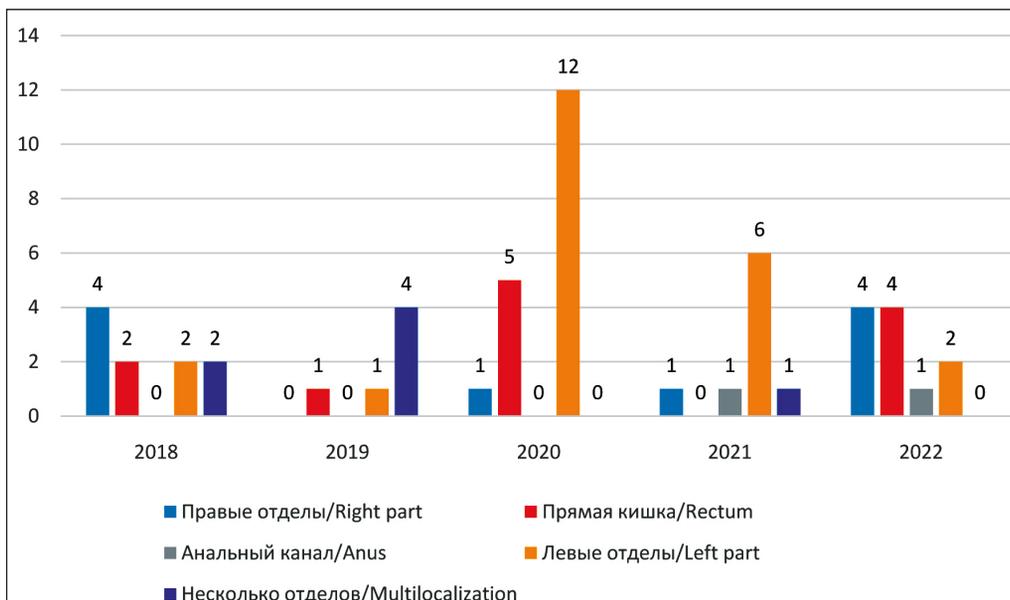


Рис. 7. Локализации выявленного КРП по годам. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. Localization of the detected CRC by years.
 Note: created by the authors

внекишечного рака и кишечной опухоли в подавляющем числе случаев менее 2 мес, половина ЗНО выявлена в течение первого месяца, т.е. это истинные синхронные неоплазии, которые уже существовали у пациента при обращении в специализированное учреждение. Рост выявления КРР I стадии в исследуемой группе подтверждает эффективность диагностических мероприятий, а также онкологическую настороженность медицинских работников на этапе оказания специализированной помощи. Можно предположить, что отсутствие дополнительного обследования пациентов в период постановки диагноза ЗНО привело бы к лечению только одного заболевания, при сохранении существенного риска прогрессирования недиагностированной синхронной опухоли в отдаленном периоде.

Спорадичность обследования, ориентировка на наличие клинических проявлений, субъективизм при планировании диагностических мероприятий, отсутствие системы скрининга КРР у пациентов со ЗНО являются значительной организационной проблемой. Ряд авторов, учитывая возможность синхронного поражения опухолью толстой кишки, склоняются к включению обязательной колоноскопии в алгоритм обследования всех пациентов со ЗНО [14]. В Российской Федерации, согласно приказу о диспансеризации населения, первым этапом скрининга КРР (для лиц от 40 до 64 лет, 1 раз в 2 года) утвержден тест кала на скрытую кровь, а колоноскопия показана лицам с положительным результатом этого теста [15]. Иммунохимический количественный тест кала на скрытую кровь недорогой, неинвазивный, не требующий подготовки

метод, обладающий чувствительностью более 70 % и специфичностью 85 % [16]. Мы считаем эффективным вариантом решения обозначенной проблемы включение скрининговых мероприятий в алгоритм обследования пациентов со ЗНО на этапе обследования перед началом специализированного лечения.

Заключение

В результате нашего исследования выявлено, что среди пациентов с синхронным первично-множественным КРР преобладают мужчины (60,4 %), средний возраст – 67 лет. В этой группе преобладают пациенты онкоурологического, онкогинекологического, онкодерматологического профиля, а также пациенты со ЗНО желудка, с ПМР, раком молочной железы и легких. В исследуемой группе синхронный рак толстой или прямой кишки I стадии выявлялся в 2 раза чаще, чем в группе пациентов с КРР (26,4 % vs 13,5 % и 12,6 % в группе пациентов с С18 и С19-21 соответственно). Учитывая полученные результаты, мы рекомендуем следующий протокол обследования: всем первичным пациентам онкологических диспансеров, которым не проводился скрининг КРР, не позже 7 дней после верификации внекишечного онкологического диагноза проводить иммунохимический количественный тест кала на скрытую кровь, по его результатам – колоноскопию. Такая тактика позволит своевременно выявлять первично-множественный синхронный КРР, а также оказывать медицинскую помощь, в том числе симультанно, пациентам с синхронным ПМР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fukatsu H., Kato J., Nasu J.I., Kawamoto H., Okada H., Yamamoto H., Sakaguchi K., Shiratori Y. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. *Dig Liver Dis*. 2007; 39(1): 40–46. doi: 10.1016/j.dld.2006.07.015.
2. Mulder S.A., Kranse S., Damhuis R.A., de Wit J.H., Ouwendijk R.J., Kuipers E.J., van Leerdam M.E. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35(5): 442–47. doi: 10.1016/j.canep.2010.12.007.
3. Lawnciczak M., Gawin A., Jaroszewicz-Heigelmann H., Rogoz-Mateja W., Raszeja-Wyszomirska J., Bialek A., Karpińska-Kaczmarczyk K., Starzyńska T. Synchronous and metachronous neoplasms in gastric cancer patients: a 23-year study. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7480–87. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7480.
4. Vogt A., Schmid S., Heinemann K., Frick H., Herrmann C., Cerny T., Omlin A. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017; 2(2). doi: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
5. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 251 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2022*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 251 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-283-4.
6. *Злокачественное новообразование ободочной кишки: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ*. 2022. [*Colon cancer: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2022. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/396_3.
7. *Рак прямой кишки: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ*. 2022. [*Rectal cancer: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2022. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/554_3.
8. Солдаткина Н.В., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Милакин А.Г. Первично-множественный колоректальный рак: клинические аспек-

ты. *Терапевтический архив*. 2016; 88(8): 53–58. [Soldatkina N.V., Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Milakin A.G. Multiple primary colorectal cancer: clinical aspects. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(8): 53–58. (in Russian)]. doi: 10.17116/terarkh201688853-58. EDN: WKGCFF.

9. Крылов Н. Первично-множественный синхронный рак толстой кишки (тенденции в диагностике и лечении). *Врач*. 2015; 5: 6–9. [Krylov N. Primary multiple synchronous colon cancer (trends in diagnosis and treatment). *Doctor*. 2015; 5: 6–9. (in Russian)]. EDN: TWMVHX.

10. Попова Т.Н. О первично-множественных синхронных злокачественных новообразованиях. *East European Scientific Journal*. 2018; 4(32): 18–24. [Popova T.N. About primary multiple synchronous malignant neoplasms. *East European Scientific Journal*. 2018; 4(32): 18–24. (in Russian)].

11. *Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях (с изменениями и дополнениями): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н. [On approval of the Procedure for the provision of medical care to the adult population for cancer (as amended and supplemented): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 19, 2021. No. 116n. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419184>.*

12. *Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» на территории Курской области: Приказ комитета здравоохранения Курской области от 12.05.2022 № 320. [On the organization of medical care in the oncology profile in the Kursk region: Order of the Health Committee of the Kursk Region dated 12.05.2022. No. 320 (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: <https://onco46.ru/upload/sprint.editor/901/8jtd2m5nk1r6ztblbuqcx2k7emelq.pdf>.*

13. *Наследов А.Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS, Профессиональный статистический анализ данных*. М., 2013. [Nasledov A.D. IBM SPSS Statistics 20 and AMOS, Professional Statistical Data Analysis. M., 2013. (in Russian)].

14. Семинкин Е.И., Луканин Р.В., Брагина И.Ю., Снегур С.В., Юдина Е.А., Кротков А.Р. Первично-множественный рак кишечника. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2023; 18(2): 139–42. [Semionkin E.I., Lukanin R.V., Bragina I.Yu., Snegur S.V., Yudina E.A., Krotkov A.R. Primary multiple bowel cancer. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2023; 18(2): 139–42. (in Russian)]. doi: 10.25881/20728255_2023_18_2_139. EDN: DKDCZY.

15. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. (С изменениями на 19 июля 2024 года). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н. [On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups

of the adult population. (As amended on July 19, 2024). Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 27, 2021 No. 404n. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/607124051>.

16. Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С., Серкова М.Ю. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. Профилактическая медицина. 2023; 26(12): 12–18. [Bakulin I.G., Zharkov A.V., Zhuravleva M.S., Serkova M.Yu. Colorectal cancer screening: current status and future prospects. Preventive Medicine. 2023; 26(12): 12–18. (in Russian)]. doi: 10.17116/profmed2023261212. EDN: CKWLNQ.

Поступила/Received 07.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.02.2025

Принята к публикации/Accepted 16.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Подольский Владимир Владиславович, эндоскопист, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 9817-0453. ORCID: 0000-0002-3602-9775.

Подольская Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 4615-5547. ORCID: 0000-0002-1028-1964.

ВКЛАД АВТОРОВ

Подольский Владимир Владиславович: сбор материала исследования, статистическая обработка данных, подбор и анализ литературных источников, написание статьи.

Подольская Елена Анатольевна: разработка концепции научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, работа с графическим материалом, 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.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Podolskiy, MD, Endoscopist, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-3602-9775.

Elena A. Podolskaya, MD, DSc, Assistant, Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Kursk State Medical University (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-1028-1964.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir V. Podolskiy: data collection and analysis, literature review, processing of research results, writing of the manuscript, statistical data analysis.

Elena A. Podolskaya: study conception, study design, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript 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.

Для цитирования: *Александрова Т.Н., Ядрихинская В.Н., Мулина И.И.* Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами на различных протоколах лечения. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 108–116. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-108-116

For citation: *Aleksandrova T.N., Yadrinhinskaya V.N., Mulina I.I.* Infections in patients with acute leukemia treated with different regimens. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 108–116. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-108-116

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛАХ ЛЕЧЕНИЯ

Т.Н. Александрова^{1,2}, В.Н. Ядрихинская², И.И. Мулина¹

¹ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»
Россия, 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
Россия, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27

Аннотация

Пациенты с острыми лейкозами характеризуются высоким риском развития инфекционных осложнений вследствие тяжелой нейтропении, которая регистрируется при применении большинства современных протоколов лечения. Тяжелое течение инфекционного процесса, несмотря на совершенствование подходов к химиотерапевтическому и сопроводительному лечению, остается основной причиной индукционной летальности. **Цель исследования** – проанализировать частоту и структуру инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, получающих различные виды химиотерапии. **Материал и методы.** В ретроспективный анализ включено 40 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Из них 30 больным ОМЛ проведено 97 курсов химиотерапии по программам 7 + 3 (n=53), низкоинтенсивным протоколам: азациитидин в комбинации с венетоклаксом (n=26), Aza-Ida-Ara-C (n=13), малые дозы цитарабина (n=3) и программам высокодозной противорецидивной химиотерапии (n=2); 10 пациентов с ОЛЛ получили 43 курса химиотерапии: по программе ОЛЛ-2009 (n=41), по противорецидивным протоколам (n=2). Анализировали частоту и длительность миелотоксического агранулоцитоза, эпизодов инфекционных осложнений, а также распространенность отдельных видов микроорганизмов в различных локусах. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Stattech v. 4.1.2. **Результаты исследований.** Медиана продолжительности миелотоксического агранулоцитоза оказалась значимо выше среди больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу 7 + 3, в особенности курсы индукции ремиссии. Наиболее часто из инфекционных осложнений регистрировались пневмония, сепсис, фебрильная нейтропения и мукозиты. Некротическая энтеропатия и стоматит достоверно чаще встречаются среди больных ОМЛ по сравнению с больными ОЛЛ (22,7 и 7,0 % (p=0,025); 18,6 и 2,3 % (p=0,01) соответственно). Этиологическими факторами инфекционных эпизодов у больных острыми лейкозами наиболее часто являлись грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (40,57 %) и неферментирующие бактерии (15,66 %). Частота детекции энтеробактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, составила 12,45 %. Первая линия антибактериальной терапии (цефалоспорины III поколения с ингибитором бета-лактамаз) была эффективна в 21,62 % случаев, а эффективность второй линии не превышала 8,2 %. Выбор препаратов третьей и последующих линий в большинстве случаев проводился с учетом результатов микробиологических изменений, что повысило ее эффективность до 41,54 %. Наибольшей эффективностью обладала комбинация двух карбапенемов (17,07 %) и цефоперазон/сульбактам или карбапенем + ко-тримоксазол (19,51 %). **Заключение.** У больных острыми лейкозами наблюдается высокая распространенность грамотрицательных бактериальных инфекций, рефрактерных к терапии карбапенемами.

Ключевые слова: острый лейкоз, инфекционные осложнения, антибиотики, агранулоцитоз, фебрильная нейтропения.

INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LUEKEMIA TREATED WITH DIFFERENT REGIMENS

T.N. Aleksandrova^{1,2}, V.N. Yadrikhinskaya², I.I. Mulina¹

¹Republic hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine
4 km Sergelyakhskoye shosse, Yakutsk, 677000, Russia

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia

Abstract

Patients with acute leukemia are characterized by a high risk of infectious complications due to severe neutropenia, which occurs in most cases of modern treatment regimens. Despite the improvement in cytotoxic and concomitant treatment, infectious remain the main cause of induction mortality. **Aim of the study:** to analyze the frequency and structure of infectious complications in patients with acute leukemia, who received different chemotherapy regimens. **Material and Methods.** The retrospective analysis included 40 patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). 30 patients with AML underwent 97 chemotherapy courses which included 7 + 3 program (n=53), low-intensity protocols: azacitidine in combination with venetoclax (n=26), Aza-Ida-Ara-C (n=13), low doses of cytarabine (n=3) and high-dose anti-relapse chemotherapy programs (n=2). 10 patients with ALL received 43 chemotherapy courses: ALL-2009 program (n=41), anti-relapse protocols (n=2). The frequency and duration of myelotoxic agranulocytosis, episodes of infections and the variety of microorganisms in different loci were analyzed. Statistical analysis was performed using the Stattech v. 4.1.2 program. **Results.** The median duration of myelotoxic agranulocytosis was significantly higher in patients with AML, treated with 7 + 3 protocol, especially during courses of induction of remission. The most common infectious complications were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and mucositis. Necrotic enteropathy and stomatitis were significantly more common for AML patients compared to ALL patients (22.7 and 7.0 %, (p=0.025); 18.6 and 2.3 %, (p=0.01), respectively). The most common etiologic factors of infections in patients with acute leukemia were gram-negative microorganisms from *Enterobacteriaceae* family (40.57 %) and non-fermenting bacteria (15.66 %). The detection rate of metallo-beta-lactamase-producing enterobacteria was 12.45 %. The first-line antibacterial therapy (third-generation cephalosporins with beta-lactamase inhibitor) was effective in 21.62 %, and the second-line therapy effectiveness did not exceed 8.2 %. The choice of third and subsequent line antibiotics in most cases was made taking into account the results of microbiological tests, which increased its effectiveness to 41.54 %. The greatest effectiveness was demonstrated by a combination of two carbapenems (17.07 %), and cefoperazone/sulbactam or carbapenem + co-trimoxazole (19.51 %). **Conclusion.** Thus, patients with acute leukemia have a high prevalence of carbapenem-resistant gram-negative infections.

Key words: acute leukemia, infectious complications, antibiotics, agranulocytosis, febrile neutropenia.

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении заболеваний системы крови, летальность, связанная с инфекционными осложнениями, остается актуальной проблемой современной гематологии [1]. Пациенты с гемобластозами относятся к группе высокого риска по развитию инфекционных осложнений, что обусловлено как функциональными нарушениями иммунной системы, так и иммунотоксическим эффектом химиотерапии. Большинство протоколов лечения острого миелоидного (ОМЛ) и лимфобластного (ОЛЛ) лейкозов обладают миелосупрессивным эффектом, что значительно увеличивает частоту тяжелой нейтропении, которая является наиболее значимым фактором риска развития инфекционных осложнений [2].

В последнее десятилетие краеугольным камнем в лечении пациентов с фебрильной нейтропенией

стала селекция карбапенеморезистентных микроорганизмов. Метаанализ работ, включавших пациентов с постцитостатической нейтропенией, показал, что с 2005 г. в структуре инфекционных осложнений неуклонно растет доля карбапенеморезистентных грамотрицательных микроорганизмов [3]. По результатам крупного итальянского исследования показано, что частота выявления *Klebsiella pneumoniae*, резистентных к карбапенемам, у пациентов многопрофильного стационара с инфекцией кровотока возросла с 4,2 (2007–09 гг.) до 51,6 % (2010–12 гг.) [4]. При этом в общей структуре пациентов с бактериемиями, вызванными карбапенеморезистентными энтеробактериями, доля больных гемобластозами составляет 16–24 % [5]. Возможности терапии грамотрицательных инфекций с продукцией карбапенемаз крайне ограничены, чувствительность антибиотиков, кроме цефтазидима/авибактама, в отноше-

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острыми лейкозами
Clinical and laboratory characteristics of patients with acute leukemia

Параметры/Parameters	ОМЛ/AML (n=30)	ОЛЛ/ALL (n=10)	p
Возраст, лет (95 % ДИ)/Age, years (95 % CI)	45 ± 15 (41–50)	42 ± 13 (35–50)	0,504
Мужчины: женщины/Male:female	15 (50,0 %):15 (50,0 %)	6 (60,0 %):4 (40,0 %)	0,721
<i>De novo</i> острый лейкоз/ <i>De novo</i> acute leukemia	23 (76,67 %)	8 (80,0 %)	
Рецидив/Relapse	5 (16,67 %)	2 (20,0 %)	
Трансформация из МДС/МПН/ Transformation from MDS/MPN	2 (6,66 %)	–	
Лейкоциты/Leukocytes, Me (Q ₁ –Q ₃)	10 (6–53)	10 (4–17)	0,453
Гемоглобин (95 % ДИ)/Hemoglobin, M±SD (95 % CI)	85 ± 22	81 ± 29	0,576
Тромбоциты/Platelets, Me (Q ₁ –Q ₃)	49 (21–86)	55 (26–109)	0,688

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

нии этих бактерий не превышает 40–50 % [6], что обуславливает актуальность данной проблемы.

Цель исследования – проанализировать частоту и структуру инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, получающих различные виды химиотерапии.

Материал и методы

В отделение гематологии Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины в период с 2018 по 2021 г. госпитализировано 50 пациентов с острым лейкозом. Из дальнейшего ретроспективного анализа исключены 10 пациентов в связи с их переходом на лечение в другое лечебное учреждение (n=6), летальным исходом до начала индукционной химиотерапии (n=2), отказом от лечения (n=2). Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Тактика терапии основывалась на актуальных федеральных клинических рекомендациях [7]. Всего больным ОМЛ проведено 97 курсов химиотерапии, из них по программе 7 + 3 – 54,6 % (53/97), низкоинтенсивным протоколам: азациитидин в комбинации с венетохлаксом – 26,80 % (26/97), по программе Aza-Ida-Ara-C (азациитидин, идарубицин, цитарабин) – 13,40 % (13/97), по программам высокодозной химиотерапии (НАМ, FLAG-Ida) – 2,06 % (2/97), малые дозы цитарабина – 3,09 % (3/97) пациентов. Больным ОЛЛ проведено 43 курса химиотерапии, из них по программе ОЛЛ-2009 – 95,35 % (41/43), противорецидивным протоколам – 4,65 % (2/43).

Перед началом каждого курса химиотерапии выполнялся забор посевов из зева, носа и слизистой прямой кишки вне зависимости от наличия симптомов инфекционного процесса, а также при наличии признаков локализованной инфекции (стоматит, трещина, парапроктит). При появлении фебрильной лихорадки производили забор крови из вены во флаконы типа Vacutec для бактериоло-

гического анализатора гемокультур. Микробиологическое исследование мокроты и мочи проводили при наличии кашля, аускультативных, рентгенологических признаков пневмонии и лейкоцитурии. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам анализировали диско-диффузионным методом и при помощи автоматического микробиологического анализатора Phoenix.

Анализировали частоту и длительность миелотоксического агранулоцитоза (лейкоциты $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или гранулоциты $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), эпизодов инфекционных осложнений, сопровождающихся повышением температуры тела и/или клинически доказанными очагами инфекции, а также распространенность отдельных видов микроорганизмов в различных локусах (слизистая зева, носа, прямой кишки, мокрота, моча, кровь, катетер) пациентов.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Stattech v. 4.1.2. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки функции выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера.

Результаты

Полная ремиссия (ПР) достигнута у 70 % больных ОМЛ, первично-рефрактерное течение констатировано у 14,29 %. Ранний рецидив в период наблюдения зарегистрирован у 9,52 %. Показатель ранней летальности (первые 60 дней) составил 20 %, общей летальности – 36,67 %. Среди больных ОЛЛ полная ремиссия достигнута у 70 % больных. Ранний рецидив в период наблюдения развился у 10 % больных. Показатель ранней летальности составил 30 %, а показатель общей летальности – 70 %.

Таблица 2/ Table 2

Сравнительная характеристика инфекционных осложнений среди больных ОМЛ в зависимости от протокола лечения

Comparison of infections in patients with AML depending on the treatment protocol

Инфекционный синдром/ Infection	7 + 3	Протокол лечения/Treatment protocol						p
		Aza-Ida-Ara-C/ Aza-Ida-Ara-C	Aza + Ven/ Aza + Ven	МДЦ/ LDAC	ВДХТ/ HDC	ОЛЛ-2009/ ALL-2009	Другие/ Other	
Пневмония/Pneumonia	12 (22,6 %)	4 (26,7 %)	3 (11,1 %)	–	1 (50,0 %)	8 (20,5 %)	1 (100 %)	0,268
Фебрильная нейтропения/ Febrile neutropenia	14 (26,4 %)	1 (6,7 %)	1 (3,7 %)	–	0	0	1 (100 %)	0,036*
Некротическая энтеропатия/ Necrotizing enteropathy	16 (30,2 %)	1 (6,7 %)	3 (11,11 %)	–	2 (100 %)	3 (7,7 %)	–	0,002*
Сепсис/Sepsis	11 (20,8 %)	3 (20,0 %)	5 (18,5 %)	–	2 (100 %)	5 (12,8 %)	–	0,097
Перианальная инфекция/ Perianal infection	10 (18,9 %)	5 (33,33 %)	1 (3,7 %)	–	1 (50 %)	3 (7,7 %)	–	0,063
Стоматит/Stomatitis	7 (13,2 %)	4 (26,7 %)	3 (11,1 %)	2 (66,7 %)	–	–	1 (100 %)	<0,001*
Инфекция мочевыводящих путей/ Urinary tract infection	7 (13,2 %)	7 (46,7 %)	–	–	–	3 (7,7 %)	1 (100 %)	<0,001*
Тонзиллит/Tonsillitis	6 (11,3 %)	1 (6,7 %)	1 (3,7 %)	1 (33,3 %)	–	–	–	0,177
Новая коронавирусная инфекция/ Novel coronavirus infection	2 (3,8 %)	1 (6,7 %)	3 (11,1 %)	–	–	3 (7,7 %)	–	0,908

Примечания: * – различия статистически значимые (χ^2 Пирсона); таблица составлена авторами.

Notes: * – the differences are statistically significant (Pearson's chi-squared test); created by the authors.

В группе пациентов с ОМЛ 67,01 % курсов химиотерапии сопровождались развитием миелотоксического агранулоцитоза, среди больных ОЛЛ – 30,23 % курсов. При этом медиана продолжительности агранулоцитоза была достоверно выше среди больных ОМЛ (7, 0–14 дней) по сравнению с больными ОЛЛ (0, 0–8 дней), $p=0,004$. Оценка продолжительности агранулоцитоза в зависимости от протокола лечения выявила значимые различия: медиана периода миелотоксического агранулоцитоза была достоверно выше среди больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу 7 + 3 (9, 3–14 дней), по сравнению с больными, получавшими комбинацию 5-азациитидина с венетохлаксом (0, 0–0, $p<0,001$), и больными ОЛЛ, получавшими лечение по протоколу ОЛЛ-2009 (0, 0–6, $p<0,001$). При применении стандартного протокола 7 + 3 у больных ОМЛ длительность агранулоцитоза была значимо выше после первого индукционного курса (13,7–19) по сравнению с курсами консолидации (3, 0–6), $p=0,045$, когда при использовании гипометилирующих агентов этап лечения не оказывал достоверного влияния на длительность миелосупрессии.

В проанализированной группе за период лечения наиболее часто из инфекционных осложнений регистрировались пневмония (20,71 %), сепсис (18,06 %), фебрильная нейтропения (17,6 %), некротическая энтеропатия (17,86 %), перианальная инфекция (14,29 %) и стоматит (13,57 %). Для

больных ОМЛ по сравнению с пациентами с ОЛЛ была характерна статистически значимо более высокая частота развития некротической энтеропатии (22,7 и 7,0 %, $p=0,025$) и стоматита (18,6 и 2,3 %, $p=0,010$).

Течение пневмонии в 37,93 % случаев осложнилось развитием дыхательной недостаточности, которая в 13,79 % случаев требовала проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Некротическая энтеропатия в 16 % случаев осложнилась кишечным кровотечением, в 16 % – развитием динамической кишечной непроходимости. Сепсис в 23,08 % случаев осложнился развитием септического шока, потребовавшего вазопрессорной поддержки. При развитии септического шока летальность составила 83,3 %.

При сравнительном анализе частоты инфекционных осложнений среди больных ОМЛ в зависимости от курса ХТ установлено, что среди больных, получавших курсы 7 + 3, значимо чаще регистрируются фебрильная нейтропения, некротическая энтеропатия, стоматиты и инфекции мочевыводящих путей по сравнению с больными, получавшими низкоинтенсивные курсы по протоколам Aza-Ida-Ara-C и Aza-Ven (табл. 2).

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что в различных локусах больных ОЛ чаще выявляются грамотрицательные микроорганизмы (60,14 %), в частности бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (40,57 %) и нефер-

Спектр микроорганизмов, выделенных из различных локусов при диагностике инфекционных осложнений

Spectrum of microorganisms isolated from different loci during infections

Микроорганизмы/ Microorganisms	Зев/нос/ Throat/ nose (n=73)	Мокрота/ Sputum (n=55)	Моча/ Urine (n=39)	Гемокультура/ Blood-stream (n=29)	ЦВК/ Catheter (n=5)	Прямая кишка/ Rectum (n=80)	Всего/ All (n=281)
Грамотрицательные бактерии/ Gram-negative bacteria	48 (65,75 %)	39 (70,91 %)	16 (41,03 %)	18 (62,07 %)	2 (40,0 %)	47 (55,0 %)	169 (60,14 %)
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterobacteriaceae</i> family	27 (36,98 %)	17 (30,91 %)	15 (38,46 %)	16 (55,17 %)	–	39 (48,75 %)	114 (40,57 %)
<i>Klebsiella spp.</i>	20 (27,39 %)	10 (18,18 %)	6 (15,38 %)	8 (27,59 %)	–	14 (17,5 %)	58 (20,64 %)
из них с продукцией БЛРС/ of them with ESBL production	9 (12,33 %)	5 (9,09 %)	2 (5,13 %)	2 (6,89 %)	1 (20,0 %)	5 (6,25 %)	24 (8,54 %)
с продукцией МБЛ/ with MBL production	5 (6,85 %)	3 (5,45 %)	2 (5,13 %)	6 (20,69 %)	–	3 (3,75 %)	19 (6,76 %)
<i>Escherichia coli</i>	7 (9,59 %)	7 (12,72 %)	9 (23,08 %)	8 (27,59 %)	–	25 (31,25 %)	56 (19,93 %)
из них с продукцией БЛРС/ of them with ESBL production	3 (4,11 %)	2 (3,64 %)	3 (7,69 %)	3 (10,34 %)	–	10 (12,5 %)	21 (7,47 %)
с продукцией МБЛ/ with MBL production	2 (2,74 %)	2 (3,64 %)	2 (5,13 %)	3 (10,34 %)	–	7 (8,75 %)	16 (5,69 %)
Неферментирующие бактерии/ Non-fermenting bacteria	20 (27,40 %)	20 (36,36 %)	1 (2,56 %)	1 (3,45 %)	1 (20,0 %)	1 (1,25 %)	44 (15,66 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (5,48 %)	6 (10,91 %)	1 (2,56 %)	–	–	1 (1,25 %)	12 (4,27 %)
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	6 (8,22 %)	4 (7,27 %)	–	1 (3,45 %)	–	–	11 (3,91 %)
<i>Acinetobacter spp.</i>	10 (13,69 %)	10 (18,18 %)	–	–	1 (20,0 %)	–	21 (7,47 %)
Другие/other	1 (1,37 %)	2 (3,64 %)	–	1 (3,45 %)	–	7 (8,75 %)	11 (3,91 %)
Грамположительные бактерии/ Gram-positive	11 (15,07 %)	3 (5,45 %)	18 (46,15 %)	11 (37,93 %)	3 (60,0 %)	27 (35,06 %)	73 (26,09 %)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (1,37 %)	–	16 (41,03 %)	2 (6,89 %)	–	21 (26,25 %)	40 (14,49 %)
Из них ванкомицин- резистентные/ of them vancomycine-resistance	–	–	3 (7,69 %)	–	–	4 (5,0 %)	7 (2,49 %)
<i>Staphylococcus spp.</i>	8 (10,96 %)	2 (3,64 %)	2 (5,13 %)	8 (27,59 %)	3 (60,0 %)	4 (5,0 %)	27 (9,78 %)
Из них коагулазонегативные/ of them Coagulase-negative	1 (1,37 %)	–	2 (5,13 %)	8 (27,59 %)	3 (60,0 %)	1 (1,25 %)	15 (5,34 %)
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (2,74 %)	1 (1,82 %)	–	1 (3,45 %)	–	2 (2,50 %)	6 (2,14 %)
Грибы/fungi	14 (19,18 %)	13 (23,64 %)	5 (12,82 %)	1 (3,45 %)	–	6 (7,50 %)	39 (14,13 %)
<i>Candida albicans</i>	11 (15,07 %)	8 (14,55 %)	–	–	–	1 (1,25 %)	20 (7,11 %)
<i>Candida non-albicans</i>	3 (4,11 %)	4 (7,27 %)	5 (12,82 %)	1 (3,45 %)	–	5 (6,25 %)	18 (6,41 %)
<i>Aspergillus spp.</i>	–	1 (7,27 %)	–	–	–	–	1 (7,27 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ментирующие бактерии (15,66 %). Большинство бактерий *Enterobacteriaceae* представлены бактериями рода *Klebsiella spp.* (20,64 %) и *E. Coli* (19,93 %). Распространенность продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и металло-бета-лактамаз (МБЛ) среди *Klebsiella*

spp составила 8,54 и 6,76 % соответственно и *E. Coli* – 7,47 и 5,69 % соответственно.

Грамположительные микроорганизмы преимущественно являлись причиной развития инфекций мочевыводящих путей (ИМВП, 46,15 %), катетер-ассоциированной инфекции кровотока (60 %).

Наиболее часто выявляемые грамположительные микроорганизмы *Enterococcus spp.* в 2,49 % случаев являлись резистентными к ванкомицину. Неферментирующие бактерии и грибы преимущественно колонизировали слизистую оболочку зева, верхних и нижних дыхательных путей.

В качестве терапии первой линии в 78,32 % случаев назначался цефалоспориин III поколения с ингибитором бета-лактамаз (цефоперазон/сульбактам) в монотерапии или в комбинации с противогрибковыми препаратами. В 21,62 % случаев при тяжелом течении инфекционного процесса применение цефалоспоринов на догоспитальном этапе инициировалось терапией карбапенемами. Терапия первой линии была эффективна только в 24,32 % случаев. Подавляющее большинство эпизодов инфекционного осложнения потребовали добавления аминогликозидов (44,26 %), антибиотиков, обладающих активностью против грамположительной флоры, – линезолида или ванкомицина (26,23 %), метронидазола (6,56 %) или замены цефалоспоринов на карбапенемы (22,95 %). Несмотря на эскалацию антибактериальной терапии, эффективность 2-й линии не превышала 8,2 %. Выбор препаратов третьей и последующих линий в большинстве случаев осуществлялся с учетом результатов микробиологических изменений, что позволило повысить ее эффективность до 41,54 %. При отсутствии эффекта от первых линий терапии наиболее часто назначались следующие комбинации: карбапенем + аминогликозид + противогрибковый препарат (24,39 %), карбапенем + ванкомицин или линезолид + противогрибковый препарат (21,95 %), комбинация двух карбапенемов (меропенем + эртапенем) + ванкомицин или линезолид + противогрибковый препарат (19,51 %), цефоперазон/сульбактам или карбапенем + ко-тримоксазол + противогрибковый препарат (19,51 %), карбапенем + амикацин + ванкомицин или линезолид + противогрибковый препарат (12,20 %). При этом наибольшей эффективностью обладала комбинация двух карбапенемов (17,07 %), основанная на способности эртапенема потенцировать антимикробную эффективность меропенема и до-рипенема в отношении штаммов, продуцирующих карбапенемазы. Достаточно высокой эффективностью (12,20 %) обладали комбинации цефоперазон/сульбактам или карбапенем + ко-тримоксазол, которые назначались 19,51 % пациентов. Стоит отметить, что терапевтический эффект комбинации карбапенемов с амикацином или ванкомицином/линезолидом не превышал 7 %, что обусловлено высокой распространенностью панрезистентных грамотрицательных микроорганизмов. При лихорадке, сохраняющейся или повторно возникшей на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, эмпирически назначалась противогрибковая терапия.

Обсуждение

Внедрение современных протоколов химиотерапии и расширение арсенала препаратов для адекватной сопроводительной терапии позволили улучшить результаты лечения больных острыми лейкозами. Начиная с 1992 г. Российской исследовательской группой по лечению больных ОМЛ выполнено 6 рандомизированных многоцентровых исследований, по результатам которых показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) увеличился с 20 до 33 % и 5-летней безрецидивной выживаемости – с 25 до 37 %. У больных ОЛЛ изменение метода цитостатического воздействия с импульсного высокодозного на неинтенсивное, но постоянное непрерывное привело при протоколе ОЛЛ-2009 к 10-летней ОВ, равной 50 %, при протоколе ОЛЛ-2016 – к 4-летней ОВ, равной 58 % [8]. Вместе с тем, частота инфекционных осложнений остается высокой, они занимают лидирующие позиции среди причин летальности на этапе индукционного лечения. Проведенный ретроспективный анализ результатов лечения больных ОЛ в региональной клинике показал, что ранняя летальность пациентов с ОМЛ составляет 20 %, с ОЛЛ – 30 %. Наиболее высокая вероятность летального исхода наблюдается при развитии инфекций кровотока, общая частота которых в нашем исследовании составила 16,43 %. Обращает на себя внимание крайне высокая летальность при развитии септического шока (83,3 %). По результатам различных исследований частота инфекций кровотока у онкогематологических пациентов, получавших лечение по различным протоколам, варьирует от 10 до 38 %, летальность при развитии септического шока достигает 55 % [1]. При этом наиболее часто инфекции кровотока регистрируются у больных ОМЛ [9].

Внедрение протоколов лечения на основе гипометилирующих агентов (5-азациитидина) позволило уменьшить частоту инфекционных осложнений за счет сокращения периода миелотоксического агранулоцитоза, о чем свидетельствуют результаты настоящего исследования, показавшие достоверно меньшую частоту фебрильной нейтропении, некритической энтеропатии и сепсиса у больных, получавших курсы с 5-азациитидином, по сравнению с больными, получавшими курс ХТ «7 + 3», у которых медиана продолжительности агранулоцитоза была достоверно выше (9 vs 0 дней, $p < 0,001$). В проанализированной выборке длительность миелотоксического агранулоцитоза была значимо выше после первого индукционного курса по сравнению с курсами консолидации, что объясняет высокий показатель ранней летальности (20 %) при общей летальности, равной 36,67 %.

В исследовании С.Д. Dinardo et al. показано, что частота нейтропении III степени (< 1000 – 500 в 1 мкл) у больных ОМЛ, получавших терапию по протоколу азациитидин и венетоклакс, составляет 42 %, при этом частота фебрильной нейтропении –

30 %, пневмонии – 17 %, сепсиса – 6 % [10]. В исследовании A.H. Wei et al. показатель летальности в первые 30 дней при применении этого протокола лечения составил 6 % [11]. Анализ исходов лечения впервые диагностированных больных ОМЛ 60–75 лет показал, что применение протокола азациитидин и венетохлакс в качестве индукционной терапии в данной когорте, несмотря на достоверно меньшую частоту развития фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, сопровождается статистически меньшей медианой ОБ – 10 vs 22 мес при применении стандартного протокола 7 + 3 [12].

Широкое применение этого протокола у лиц моложе 60 лет в нашем исследовании было обусловлено пандемией COVID-19, при котором для минимизации риска осложнений и сокращения нахождения в стационаре рекомендовались режимы низкой интенсивности [13]. Однако влияние такого подхода на долгосрочный прогноз остается неясным и требует дополнительных исследований при более длительных сроках наблюдения.

Среди этиологических факторов у больных с эпизодами инфекционных осложнений наиболее часто регистрировались грамотрицательные микроорганизмы (60,14 %), в частности бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, что согласуется с данными как отечественных, так и зарубежных исследователей [14–16]. Частота детекции изолятов *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli*, продуцирующих БЛРС и МБЛ, которые являются глобальной проблемой здравоохранения, в нашем исследовании составила 16,01 и 12,45 %. По результатам Российского крупного многоцентрового исследования у больных с гематологическими заболеваниями отмечено значимое увеличение частоты выявления *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз с 2 до 27,1 % ($p < 0,001$) при сравнении данных 2003–10 и 2011–18 гг. [17]. Возможности терапии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, весьма ограничены. Результаты исследований, ранее проведенных у онкогематологических больных, свидетельствуют о высокой степени резистентности этих микроорганизмов к имипенему (40 %), меропенему (68,3 %), колистину (38 %), амикацину (46,7 %). По нашим данным, комбинация карбапенемов с амикацином была эффективна у 7 % больных, что позволяет предположить недостаточную диагностику карбапенемостойчивых микроорганизмов. Наибольшей эффективностью обладали схемы, включающие два карбапенема и ко-тримоксазол. Достижение клинического эффекта зафиксировано в 17,7 и 12,2 % случаев соответственно. До широкого внедрения в клиническую практику таких препаратов, как цефтазидим/авибактам, считалось допустимым назначение двух карбапенемов, при котором эртапенем первым подвергается гидролизу вследствие большей аффинности к карбапенемазам [17].

Лабораторное подтверждение диагноза грибковой инфекции нередко затруднено. В нашем

исследовании частота детекции грибов *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* из посевов слизистых оболочек носа, желудочно-кишечного тракта и мочи не превышала 10 % в общей структуре микробиологических исследований. Данные литературы свидетельствуют о том, что колонизация слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта является ведущим фактором риска кандидемии, для которой характерны высокие показатели летальности [18]. В нашем исследовании верифицирован один случай кандидемии, успешно разрешившейся при назначении амфотерицина В.

При анализе структуры инфекционных осложнений показано, что некротическая энтеропатия и стоматит достоверно чаще встречаются среди больных ОМЛ по сравнению с больными ОЛЛ, что также обусловлено более длительным периодом миелотоксического агранулоцитоза. Известно, что источником многих грамотрицательных патогенов является желудочно-кишечный тракт, а нейтропения, как правило, ассоциируется с инфекцией, вызываемой грамотрицательными палочками и грамположительными кокками [19]. Одним из факторов риска, повышающих вероятность развития инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными бактериями, являются повреждения кожи и слизистых оболочек ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, которые возникают на фоне нейтропении [20]. Мукозит и некротическая энтеропатия, развившиеся вследствие химиотерапии, могут способствовать аспирации содержимого ротоглотки и транслокации бактерий через поврежденную слизистую кишечника [21].

Заключение

По результатам проведенного исследования показана высокая распространенность грамотрицательных бактериальных инфекций у больных острыми лейкозами, получающих программное лечение в условиях многопрофильного стационара. Обращает на себя внимание недостаточная эффективность терапии карбапенемами как в монорежиме, так и в комбинации с аминогликозидными препаратами, что обусловлено селекцией полирезистентных штаммов нозокомиальных микроорганизмов. Тяжелое течение данных инфекционных осложнений является основной причиной летальности больных ОМЛ в период индукции ремиссии. Установлено, что развитие септического шока в 80 % приводит к летальному исходу, что, вероятно, требует ранней интенсификации антибактериальной терапии. Применение низкоинтенсивных протоколов, содержащих комбинацию гипометилирующих препаратов и венетохлакса, позволяет снизить частоту развития инфекционных осложнений и связанной с ними летальности, однако долгосрочные прогнозы выбора такой тактики в отношении молодых пациентов остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cordonnier C., Ljungman P., Cesaro S., Hirsch H.H., Maschmeyer G., von Lilienfeld-Toal M., Vehreschild M., Mikulska M., Emonts M., Genery A.R., Neofytos D., Bochud P.Y., Einsele H., Maertens J. The EHA Research Roadmap: Infections in Hematology. *Hemasphere*. 2021; 5(12). doi: 10.1097/HS9.0000000000000662.
- Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J., Cervera-Ceballos E., Sosa-Espinoza A., Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *J Hematol*. 2020; 9(4): 123–31. doi: 10.14740/jh.751.
- Righi E., Peri A.M., Harris P.N., Wailan A.M., Liborio M., Lane S.W., Paterson D.L. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(3): 668–77. doi: 10.1093/jac/dkw459.
- De Angelis G., Fiori B., Menchinelli G., D'Inzeo T., Liotti F.M., Morandotti G.A., Sanguineti M., Posteraro B., Spanu T. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007–2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(9): 1627–36. doi: 10.1007/s10096-018-3292-9.
- Pouch S.M., Sallin M.J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence*. 2017; 8(4): 391–402. doi: 10.1080/21505594.2016.1213472.
- Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и др.; под ред. академика РАН В.Г. Савченко Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови (Клясова Г.А. Антимикробная терапия; Том 2. М., 2018. С. 1067–113. [Abramova A.V., Abdullaev A.O., Azimova M.Kh., et al.; edited by prof. V.G. Savchenko. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases (Klyasova G. A. Antimicrobial therapy; Vol. 2. Moscow, 2018. P. 1067–113. (in Russian)]. ISBN: 978-5-89816-166-8. EDN: YXMBHJ.
- Острые миелоидные лейкозы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2024. [Acute myeloid leukemia: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. (in Russian)]. [Internet]. [cited 14.04.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2.
- Паровичникова Е.Н., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В., Лукина К.А., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Троицкая В.В., Гапонова Т.В., Меньшикова Л.И., Савченко В.Г. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. *Клиническая онкогематология*. 2022; 15(1): 1–15. [Parovichnikova E.N., Garmayeva T.T., Lazareva O., Lukina K., Chabayeva Yu, Kulikov S., Troitskaya V., Gaponova T.V., Menshikova L.I., Savchenko V.G. A Rationale for a New Operational Integrated Quality and Efficiency Index for Assessing the Performance of Hematological Services in Constituent Entities of the Russian Federation. *Clinical Oncohematology*. 2022; 15(1): 1–15. (in Russian)]. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15. EDN: WHISRL.
- McMahon S., Sahasrabhojane P., Kim J., Franklin S., Chang C.C., Jenq R.R., Hillhouse A.E., Shelburne S.A., Galloway-Peña J. Contribution of the Oral and Gastrointestinal Microbiomes to Bloodstream Infections in Leukemia Patients. *Microbiol Spectr*. 2023; 11(3). doi: 10.1128/spectrum.00415-23.
- DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V., Thirman M.J., Garcia J.S., Wei A.H., Konopleva M., Döhner H., Letai A., Fenaux P., Koller E., Havelange V., Leber B., Esteve J., Wang J., Pejsa V., Hájek R., Porkka K., Illés A., Lavié D., Lemoli R.M., Yamamoto K., Yoon S.S., Jang J.H., Yeh S.P., Turgut M., Hong W.J., Zhou Y., Potluri J., Pratz K.W. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(7): 617–29. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
- Othman T.A., Tenold M.E., Moskoff B.N., Azenkot T., Jonas B.A. An evaluation of venetoclax in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine as therapy for acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14(5): 407–17. doi: 10.1080/17474086.2021.1938533.
- Matthews A. H., Perl A. E., Luger S. M., Gill S. I., Lai C., Porter D.L., Skuli S., Bruno X. J., Carroll M. P., Freyer C. W., Carulli A., Babushok D. V., Frey N. V., Hexner E. O., Martin M. E., McCurdy S. R., Stadtmayer E. A., Loren A. W., Paralkar V. R., Maillard I. P., Pratz K.W. Real-world effectiveness of intensive chemotherapy with 7&3 versus venetoclax and hypomethylating agent in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2023; 98(8): 1254–64. doi: 10.1002/ajh.26991.
- Поддубная И.В. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. М., 2022. 140 с. [Poddubnaja I.V. Vedenie pacientov onkogematologicheskogo profilya v period pandemii COVID-19. Moscow, 2022. 140 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-907427-70-9. EDN: LASYOE.
- Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(1): 90–107. [Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. Infectious complications and their contributing risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022; 67(1): 90–107. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107. EDN: IEGBWC.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2): 147–59. [Suhorukova M.V., Ejedel'shtejn M.V., Ivanchik N.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2): 147–59. (in Russian)]. doi: 10.36488/cm.2019.2.147-159. EDN: QDARVM.
- Scheich S., Weber S., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Hogardt M., Kempf V.A.J., Kessel J., Serve H., Steffen B. Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2018; 97(11): 2225–34. doi: 10.1007/s00277-018-3423-5.
- Клясова Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020; 15(2): 92–107. [Klyasova G.A. Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients with hematological malignancies. *Oncohematology*. 2020; 15(2): 92–107. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-92-107. EDN: OHTLXW.
- Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови. *Терапевтический архив*. 2019; 91(8): 84–92. [Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., Blokhina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida nonalbicans* in patients with hematological malignancies. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(8): 84–92. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385. EDN: HAXAUX.
- Azoulay E., editors. Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies. (Soubani A.O. Respiratory Infections in Patients with Hematological Malignancies. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. P. 9–38. ISBN-10: 3642157416. ISBN-13: 978-3642157417).
- Nucci M., Spector N., Bueno A.P., Solza C., Perelman T., Bacha P.C., Pulcheri W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(4): 575–79. doi: 10.1093/clind/24.4.575.
- De Neve N.Y., Benoit D.D., Depuydt P.O., Offner F.C., Nollet J., Noens L.A., Decruyenaere J.M. Aspiration pneumonia: an underestimated cause of severe respiratory failure in patients with haematological malignancies and severe oral mucositis? *Acta Clin Belg*. 2010; 65(6): 416–19. doi: 10.1179/acb.2010.65.6.008.

Поступила/Received 27.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 10.03.2025

Принята к публикации/Accepted 22.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александрова Туйара Никоновна, кандидат медицинских наук, гематолог, отделение гематологии Клинического центра, ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»; доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 6224-8800. Researcher ID (WOS): R-1072-2018. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Ядрихинская Вера Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5257-7199.

Мулина Инна Ивановна, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), заведующая отделением гематологии Клинического центра, ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (г. Якутск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Александрова Туйара Никоновна: обзор публикаций по теме статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Ядрихинская Вера Николаевна: критический пересмотр и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Мулина Инна Ивановна: разработка дизайна исследования.

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 Республиканской больницы № 1 (Россия, 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км), протокол № 3 от 10.02.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Tuiara N. Aleksandrova, MD, PhD, Hematologist, Hematology Department, Republic Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Professional Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-1072-2018. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Vera N. Yadrikhailinskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Professional Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia).

Inna I. Mulina, Chief Hematologist of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Head of Hematology Department of the Clinical Center, Republic Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tuiara N. Aleksandrova: review of literature, data analysis, statistical processing of data, drafting of the manuscript.

Vera N. Yadrikhailinskaya: critical review, approval of final version of manuscript for publication.

Inna I. Mulina: study conception and design.

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 the Republican Hospital No. 1 (4 km Sergelyakhskoye shosse, Yakutsk, 677000, Russia), protocol No. 3 dated February 10, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: *Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K.* Рак шейки матки: эпидемиология, факторы риска, скрининг, методы лечения, профилактика и роль искусственного интеллекта. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 117–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-117-125

For citation: *Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K.* Cervical cancer demystified: exploring epidemiology, risk factors, screening, treatment modalities, preventive measures, and the role of artificial intelligence. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 117–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-117-125

CERVICAL CANCER DEMYSTIFIED: EXPLORING EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, SCREENING, TREATMENT MODALITIES, PREVENTIVE MEASURES, AND THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE

N. Mohammad¹, M. Khan¹, M. Maqsood¹, A.H.K. Naseeb²

¹Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University
Brewery Road, Quetta, 87300, Pakistan

²Center for Nuclear Medicine and Radiotherapy (CENAR)
Brewery Road, Quetta, 87300, Pakistan

Abstract

Cervical cancer remains a significant global health challenge, particularly in low- and middle-income countries where access to preventive measures and early detection is limited. **This review aims to** summarize current evidence on cervical cancer prevention, screening, and treatment, emphasizing the emerging role of artificial intelligence (AI) in improving diagnostic and therapeutic approaches. **Material and Methods.** A comprehensive literature review was conducted using peer-reviewed articles from Google Scholar, PubMed, and Scopus. The search focused on human papillomavirus (HPV) vaccination, cervical cancer screening methods, treatment strategies, and AI applications in cervical cancer management. **Results.** Despite advancements in prevention and early detection, cervical cancer remains a leading cause of cancer-related mortality in women, particularly in underdeveloped regions. Screening methods such as Pap smears, HPV DNA testing, and visual inspection with acetic acid (VIA) have been instrumental in reducing incidence rates in developed countries. Additionally, HPV vaccination programs have significantly decreased the prevalence of high-risk HPV infections, contributing to a decline in cervical cancer cases. However, disparities persist due to limited healthcare infrastructure and access to routine screening. AI-driven technologies, including deep learning algorithms and machine learning models, are emerging as valuable tools in cervical cancer detection, risk assessment, and treatment planning. These innovations have the potential to enhance diagnostic accuracy, reduce human error, and improve patient outcomes, particularly in resource-limited settings. **Conclusion.** The integration of HPV vaccination, advanced screening techniques, and AI-based diagnostic tools represents a transformative approach to cervical cancer prevention and management. Addressing healthcare disparities through the implementation of these innovations is essential for achieving equitable global cervical cancer control. Future research should focus on optimizing AI applications for broader clinical use and ensuring accessibility in low-resource regions.

Key words: cervical cancer, early detection, treatment, HPV vaccination, artificial intelligence.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, СКРИНИНГ, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И РОЛЬ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

N. Mohammad¹, M. Khan¹, M. Maqsood¹, A.H.K. Naseeb²

¹Кафедра зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадур Хана

Пакистан, 87300, г. Кветта, Brewery Road

²Центр ядерной медицины и радиотерапии (CENAR)

Пакистан, 87300, г. Кветта, Brewery Road

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к профилактическим мерам и раннему выявлению ограничен. **Цель исследования** – обобщить текущие литературные данные о профилактике, скрининге и лечении рака шейки матки, с акцентом на растущую роль искусственного интеллекта (ИИ) в улучшении эффективности методов диагностики и лечения РШМ. **Материал и методы.** Проведен обзор литературы с использованием рецензируемых статей из Google Scholar, PubMed и Scopus. Поиск был сосредоточен на статьях, посвященных вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), методам скрининга рака шейки матки, стратегиям лечения и применению ИИ в лечении рака шейки матки. **Результаты.** Несмотря на достижения в профилактике и раннем выявлении, рак шейки матки остается основной причиной смертности от рака у женщин, особенно в слаборазвитых регионах. Такие методы скрининга, как мазки Папаниколау, тестирование ДНК ВПЧ и визуальный осмотр с уксусной кислотой (VIA), сыграли важную роль в снижении показателей заболеваемости в развитых странах. Кроме того, программы вакцинации против ВПЧ значительно снизили распространенность инфекций ВПЧ высокого онкогенного риска, что способствовало снижению заболеваемости РШМ. Технологии на основе ИИ, включая алгоритмы глубокого обучения и модели машинного обучения, становятся ценными инструментами в выявлении рака шейки матки, оценке риска и планировании лечения. Эти инновации могут повысить точность диагностики, сократить человеческие ошибки и улучшить результаты лечения, особенно в условиях ограниченных ресурсов. **Заключение.** Интеграция вакцинации против ВПЧ, передовых методов скрининга и диагностики на основе ИИ представляет собой эффективный подход к профилактике и лечению рака шейки матки. Будущие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации методов ИИ для более широкого клинического использования и обеспечения доступности в регионах с низкими ресурсами.

Ключевые слова: рак шейки матки, раннее выявление, лечение, вакцинация против ВПЧ, искусственный интеллект.

Introduction

Cervical cancer is a significant health issue for women globally, especially in underdeveloped countries [1]. It has a high death rate in countries with a low Human Development Index (HDI) [2]. Cervical cancer begins in the cervix due to abnormal cell growth, potentially affecting surrounding tissues and organs. The risk increases with human papillomavirus (HPV) infection. Symptoms, such as irregular menstruation, weight loss, pelvic pain, and vaginal discharge, appear after the cancer has progressed [3]. This review will provide comprehensive insights into cervical cancer's risk factors, screening methods, preventive measures, and treatment strategies by analyzing previous literature (Table).

Cervical Cancer Subtypes

Understanding cervical cancer rates requires knowledge of its histological subtypes, mainly squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Early detection is critical, and the effectiveness of screening varies by subtype [4]. Pap smears can detect squamous

cell carcinoma but not adenocarcinoma due to their location in the upper endocervix. HPV detection is more effective for adenocarcinoma [5]. Studies indicate squamous cell carcinoma accounts for 82.72 % of cases, while adenocarcinoma comprises 12.18 %. Squamous cell carcinoma is more prevalent in sub-Saharan Africa and South-Central Asia [6].

Epidemiology Overview

Cervical cancer is one of the most common cancers in women and the second-leading cause of cancer deaths globally. Annually, 529,000 new cases are reported, predominantly from underdeveloped countries, resulting in approximately 275,000 deaths. The prevalence rate is 11.7 %, with higher rates in Saharan Africa (24.0 %), Europe (21.4 %), and Latin America (16.1 %). Developed countries have seen an 80 % decline in cases due to adequate screening and vaccination programs, whereas developing countries face higher incidence and mortality rates due to inadequate healthcare infrastructure [7].

Table/Таблица

List of cervical cancer prevention, screening, and treatment techniques
Методы профилактики, скрининга и лечения рака шейки матки

Prevention/Профилактика	Screening/Скрининг	Treatment/Лечение
Primary prevention/ Первичная профилактика	Pap smear/Мазок Папаниколау HPV detection test/ Тест на выявление ВПЧ	Surgery/ Операция
Knowledge/ Знания	Visual testing methods/ Визуальные методы тестирования	Radical hysterectomy/ Радикальная гистерэктомия
Awareness/ Осведомленность	VIA and VILI/ Визуальный осмотр шейки матки с помощью уксусной кислоты и/или с помощью раствора Люголя	Robotic surgery/ Роботизированная хирургия
Vaccination/ Вакцинация	Computer-aided systems/ Компьютерные системы	Radiotherapy/Радиотерапия
Secondary prevention/ Вторичная профилактика	Colposcopy/ Кольпоскопия	Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)/ Интенсивно-модулированная лучевая терапия
Early detection and screening/ Раннее выявление и скрининг	Conization/cone biopsy/ Конизация	Image-guided brachytherapy/ Брахитерапия под визуальным контролем
Tertiary Prevention/ Третичная профилактика	Nanotechnology/Нанотехнологии	Brachytherapy/ Брахитерапия
Treatment/ Лечение	Deep learning and Machine learning/ Глубокое обучение и машинное обуче- ние	External beam radiotherapy/ Дистанционная лучевая терапия
Rehabilitation/ Реабилитация		Chemoradiation/ Химиорadiотерапия
		Chemotherapy/ Химиотерапия
		Anti-angiogenic treatment/ Антиангиогенная терапия
		Targeted therapy/ Таргетная терапия
		Immunotherapy/ Иммунотерапия

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Prevalence of Cervical Cancer in Developing Countries

Cervical cancer is more common in developing countries, accounting for 85 % of cases. Survival rates are lower due to poor infrastructure and health-care facilities. In Asian countries like Pakistan, India, Bangladesh, and Iran, cervical cancer remains a major issue. In 2007, 90,708 cases were reported in India, with 126,000 new cases annually [8]. China and India report 80 % of cases [9]. In 2010, 528,000 cases were reported globally, with 266,000 deaths. Cervical cancer causes 12 % of all female cancer cases in underdeveloped countries [10]. The incidence rate is highest in the Caribbean, South and Central America, South Asia, and Sub-Saharan Africa [11].

Cervical Cancer in Pakistan

Gynecological cancers are a significant health concern for women worldwide, with varying rates due to factors like lifestyle, genetics, and socio-economic status. While cases are decreasing in developed countries due to effective screening and vaccination programs, cervical cancer remains a major problem in Pakistan. Epidemiological data is inconsistent due to poor reporting [12]. In 2002, WHO reported a prevalence of 0.009 % (9/100,000), increasing to 0.019 % (19.5/100,000) by 2008. The mortality rate is high, with 20 deaths

daily. By 2030, WHO predicts 500,000 deaths, 98 % in developing countries like Pakistan [13].

Crucial Risk Factors

The main cause of cervical cancer is HPV, which is transmitted through sexual intercourse [14]. Risks increase with multiple partners, early marriage, and unprotected sex. Other risk factors include an unhealthy lifestyle, a lack of exercise, and contraceptive use. Consuming foods rich in antioxidants and vitamins, like vegetables, seafood, nuts, and fruits, can reduce the risk [15].

Early Detection: Shield Against Cervical Cancer

Early detection is the key to reducing cervical cancer mortality. Screening tests, such as the Pap smear and HPV DNA testing, are tailored based on age (younger women may start with Pap smears, while older women may undergo both Pap smears and HPV testing), specific risk factors (e.g., HPV exposure, immune status), and medical history (e.g., previous abnormal Pap results or family history of cervical cancer) [16]. Developed countries have seen decreased mortality due to effective screening while developing countries face challenges due to inadequate healthcare. Affordable and accessible screening tests are needed

in low-income countries [17]. This review covers basic and advanced detection techniques presented in Figure 1.

A Papanicolaou Smear (Pap smear) pap smear is a reliable and common method for detecting cervical cancer. Despite the potential for human error, it remains a widely used detection strategy [18].

HPV types 16, 18, and other high-risk strains are responsible for approximately 70 % of cervical cancer cases worldwide. HPV DNA testing is recommended for detecting these specific strains in women aged 25–74 [19].

VIA (visual inspection with acetic acid) and VILI (visual inspection with Lugol’s iodine) are used to detect abnormalities in the cervix [20].

Colposcopy involves magnifying the cervix to observe abnormalities, in which a speculum is inserted into the vagina and the area of the cervix or vagina is magnified, so then the doctor can easily observe any change or abnormality [21]. To increase the rate of survival from cervical cancer, it is important to detect the disease at an early stage. Early detection is crucial for survival, with developing countries facing high mortality due to late diagnosis and inadequate healthcare. A study by J. Lu et al. (2020) also emphasized that early detection is the key to reducing the rate of cervical cancer mortality all around the world [22].

Conization, or cone biopsy, is another early detection technique for observing abnormalities in the cervix [23].

Nanotechnologies such as nanoparticle-based biosensors, including gold nanoparticle sensors, are being explored for their potential to detect HPV with high sensitivity and specificity [23].

Deep learning and machine learning algorithms analyze large datasets, including histopathological images and cervical cell samples, to detect abnormalities. However, challenges such as ensuring high-quality data and the need for large, well-annotated datasets for training these models remain major hurdles. These algorithms have the potential to be used for cervical cancer detection in the future, but before utilizing these modern techniques, further research must be conducted to ensure the efficiency of these new detection strategies [24].

Commonly used CAD systems for cervical cancer detection include Dynamic Spectral Imaging System (DYSIS), which helps automate the detection process and reduce human error. Computer-aided diagnostic [25].

Conquering Cervical Cancer: Treatment Breakthroughs

There is always a need to develop novel techniques for early detection and treatment of cervical cancer to reduce the mortality rate. However, 80 %–95 % of cervical cancer cases can be cured with chemotherapy or surgery, but the treatment of this metastatic disease remains a challenge [26]. Research is focused on on-

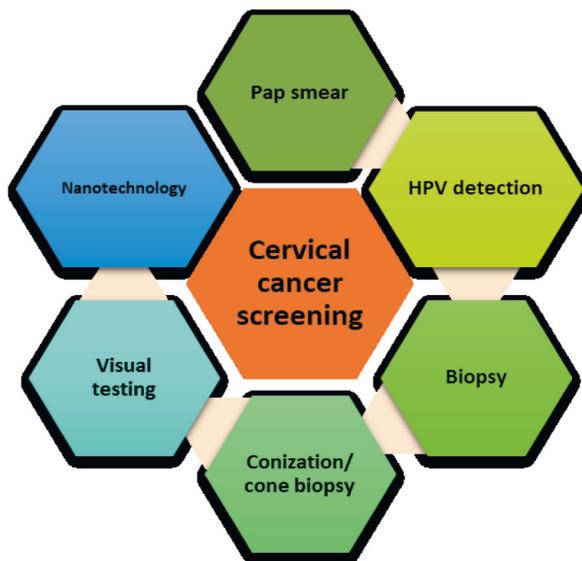


Fig. 1. Screening and Detection Methods for Cervical Cancer. Note: created by the authors

Рис. 1. Методы скрининга и диагностики рака шейки матки. Примечание: рисунок выполнен авторами

cogenes and their role in cervical cancer [27]. Studies suggest that oncoproteins can play an important role in inducing or maintaining a specific malignant phenotype. When cervical cancer occurs, numerous abnormal changes also occur, which can alter or disrupt the control of the cell cycle, the immune response against tumor formation, and changes in gene and microRNA expression [28]. This review covers common and advanced treatment strategies presented in Figure 2.

Surgical treatment is the primary method for managing early-stage cervical cancer [29].

Radical hysterectomy is a successful surgical strategy, but to achieve a good survival rate, the patient must

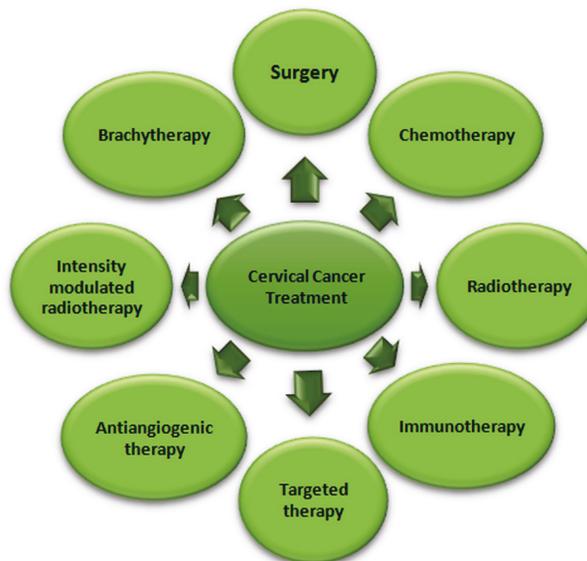


Fig. 2. Current Treatment Options for Cervical Cancer. Note: created by the authors

Рис. 2. Современные варианты лечения рака шейки матки. Примечание: рисунок выполнен авторами

maintain a healthy lifestyle after the operation [30]. Most cervical cancer cases are reported in females at a young age. Trachelectomy, laparoscopic radical hysterectomy, and robotic surgery are used to preserve fertility. Recovery after operation and oncological safety can be maintained by laparoscopic radical hysterectomy. Assessing the lymph nodes can reduce the need for an unwanted lymphadenectomy [31].

Robotic surgery is widely used for early-stage cervical cancer, offering fertility preservation options for young patients [32]. Many female reproductive cancers are being treated and managed by robotic surgery. Young female patients with cervical cancer want to preserve the fertility option to have children in the future. For this purpose, trachelectomy, laparoscopy, and robotic surgery techniques are used. However, it is necessary to conduct more research to ascertain the sensitivity and feasibility of such methods [33].

Radiotherapy is a major treatment method, including intensity-modulated radiotherapy (IMRT), image-guided brachytherapy, and chemoradiation [34]. In the 20th century, concurrent chemotherapy with radiotherapy was introduced, which improved the rate of cervical cancer survival [35].

Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) is a kind of radiotherapy that can be used to determine the dose of radiotherapy, and gastrointestinal toxicity can also be reduced by IMRT [36].

With the help of image-guided brachytherapy, it is easy to determine the volume of high doses needed to treat tumor extension [37].

To manage and treat cervical cancer, brachytherapy and external beam therapy are common techniques. Brachytherapy can be performed as a preoperative technique [38].

For the treatment of advanced tumors, chemoradiation is used with the boost of brachytherapy [39].

Chemotherapy is common for advanced cervical cancer treatment, with concurrent chemoradiation improving survival rates [40]. 30–40% of patients with advanced stages are unable to get complete results, which is why taking alternative approaches is required for the improvement of outcomes for each patient. Survival of metastatic and recurrent cervical cancer is improved by bevacizumab treatment. Bevacizumab is an inhibitor that inhibits vascular endothelial growth and is used along with chemotherapy. Further research is required to determine the effects of adjuvant chemotherapy in patients with stage III–IVA. Other studies are also on their way to develop new agents that can be used to target molecular pathways [41].

Angiogenesis is the process in which new blood vessels are developed, which can play an important role in the development of cervical cancer. Anti-angiogenic treatments, which regulate proangiogenic factors such as platelet-derived growth factor and vascular endothelial growth factor, are primarily used in the treatment of advanced cervical cancer [42].

Several studies are being conducted for the development of new treatment methods, including antibody-

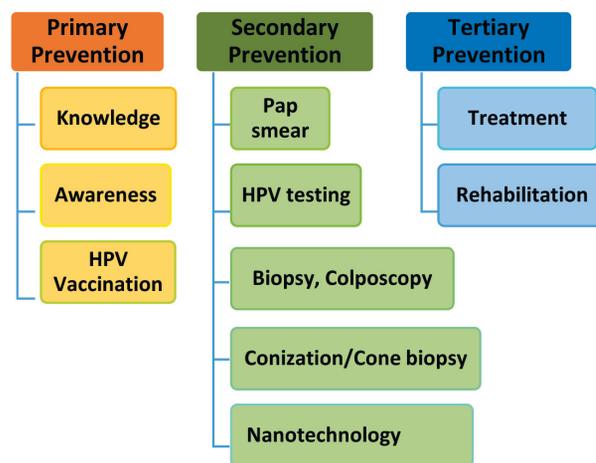


Fig. 3. Cervical cancer prevention includes three approaches: primary prevention, secondary prevention, and tertiary prevention. Note: created by the authors

Рис. 3. Профилактика рака шейки матки включает три подхода: первичная профилактика, вторичная профилактика и третичная профилактика.

Примечание: рисунок выполнен авторами

drug conjugates, vaccines, and immune checkpoint inhibitors, showing promising safety and efficacy results [43].

Preventing Cervical Cancer: Strategies for Protection

Cervical cancer prevention includes three approaches: primary prevention, secondary prevention, and tertiary prevention (Fig. 3).

Primary Prevention

To prevent cervical cancer, knowledge and awareness about sexually transmitted human papillomavirus (HPV) are important. HPV infection can be prevented by vaccination. As HPV is the main cause of cervical cancer, it is responsible for developing many changes in the cervix, which eventually lead to cancer. In 2006, the first vaccine for cervical cancer prevention was licensed, named Gardasil, and developed in Pennsylvania [44]. This vaccine is effective against different types of HPV, which include HPV 6, 11, 16, and 18. Another vaccine, Cervarix, was developed in 2009 in Belgium and is effective against HPV 16 and 18 [45]. Gardasil and Cervarix are prophylactic and now available in more than eighty countries. HPV vaccines such as Cocolin and Walrinvac have been registered in China, while Cervavac has been registered in India. As of August 2024, the WHO prequalified Walrinvac as the fifth HPV vaccine, following prior prequalification of Cocolin, Cervarix, Gardasil, and Gardasil-9. The data confirms that these vaccines are safe and effective in terms of preventing HPV infection [46].

The most successful results from vaccination are reported in Australia, where cases of cervical cancer decreased by a nationwide HPV vaccination campaign. While vaccination campaigns have shown a reduction in HPV infection rates, a decrease in cervical cancer

incidence is typically observed after 15–20 years of vaccination [47]. Recent advancements in HPV vaccination strategies include the approval of Cecolin®, a WHO-prequalified vaccine, for use in a single-dose schedule. This decision, based on new evidence, enhances vaccine accessibility and sustainability, particularly in low-resource settings. As of 2024, 57 countries have implemented single-dose schedules, resulting in over 6 million additional girls being vaccinated in 2023. The adoption of this approach aligns with WHO's cervical cancer elimination target of vaccinating 90 % of girls by 15 years of age and offers a cost-effective alternative to two- and three-dose regimens [48].

Secondary Prevention

Early detection of precancerous lesions is an important way to prevent cervical cancer. In secondary prevention, asymptomatic patients must take detection tests to prevent the spread of cancer. Detection techniques such as Pap smears, HPV DNA testing, visual inspection with acetic acid (VIA), and colposcopy are crucial in identifying cervical cancer early and reducing progression and mortality rates. The greatest example of a decrease in cervical cancer occurrence is from Nordic countries. In these countries, cervical cancer occurrence and mortality rates decreased by 10–80 % by introducing organized cervical cancer detection methods [49].

According to the World Health Organization, countries that are facing economic issues are unable to provide screening tests for every female individual. WHO recommended that in such countries, screening tests be provided for women aged 35 years or older. Women aged 35 or above should go for screening every five years for a minimum of three times during their whole life, which can help reduce cervical cancer mortality in low-resource countries [50].

Tertiary Prevention

The purpose of tertiary prevention of cervical cancer is to reduce disability and aid in rehabilitation. As we know, it is easy to prevent the progression of cervical cancer from precancerous lesions to invasive ones through early detection and diagnosis. To manage cervical cancer properly, cryotherapy and large-loop excision of the transformation zone (LLETZ) is helpful. Cryotherapy is effective when the endocervix is not damaged and only 1–2 quadrants of the cervix are affected [51]. Whereas, LLETZ can be effective in the treatment of the entire transformation zone. LLETZ can also treat the lesion in the endocervical canal if the lesion is not extended to 1 cm [52].

Cryotherapy is less complicated than LLETZ. In the case of cryotherapy, watery discharge is observed for about 3–4 weeks, while vaginal bleeding is rarely reported. Cryotherapy is a simple procedure that does not affect pregnancy or future fertility. Cryotherapy can be performed by any gynecologist. However, in the

case of LLETZ, it is necessary to provide an electrical supply during the procedure, and the gynecologist must be very skilled to carry out this procedure. After the LLETZ procedure, blood discharge, cramps, and pain in the abdomen were also reported. LLETZ can also affect fertility in terms of causing preterm labor or even infertility [53].

Use of Artificial Intelligence for Cervical Cancer Screening and Diagnosis

In the world of modern technology, artificial intelligence (AI) is an amazing breakthrough. AI is helping human beings in various fields, including the field of medical diagnostics. AI is helping in the screening and diagnosis of cervical cancer. The use of AI is beneficial in various ways; it reduces the need for professional personnel and also reduces time consumption. AI use also eliminates the risk of bias in the case of subjective factors [54]. This review focuses on describing the role of AI in cervical cancer screening and diagnosis.

Improving Screening Methods with AI

AI is now being used for the detection, diagnosis, and treatment of cervical cancer. With the use of complex algorithms, AI can extract features, recognize images, and classify them automatically. The use of AI is making screening and diagnosis methods more accurate and also helping to reduce the problem of limited human resources. Studies have confirmed that the accuracy of screening and detection increases with the assistance of AI. The rate of detection accuracy can be improved by AI as compared to standard biopsy results. A study was conducted on 700,000 female individuals to determine the accuracy of AI-based screening methods. In that study, Bao et al. conducted a cytological system based on AI assistance. The results of 94.7 % of cases confirmed a 5.8 % increase in sensitivity as compared to other conventional manual reading methods [55].

For the detection of cancer or CIN, another study was conducted to observe the CIN2 and CIN3+ rates. The results showed that 92.6 % and 96.1 % detection rates were observed for CIN2 and CIN3+, respectively. These results confirmed that AI-based detection methods are significantly more accurate than manual reading methods. The main purpose of screening methods is to differentiate between normal and cancerous lesions [56]. The screening methods focus on normal, CIN1, CIN2, and CIN3+ lesions to determine the severity of cervical cancer. When CIN2 or CIN3 lesions are observed in screening, treatment must be started. For distinguishing low-grade or high-grade lesions, Kim et al. designed an algorithm in which the computer interprets the driven data. In the analysis, they observed the texture and color of cervical cancer images. Which provided 74 % and 90 % sensitivity and specificity for the differentiation of normal, low-grade, and high-grade cervical cancer lesions, respectively. Thus, AI-based screening methods enhance the rate

of accuracy and sensitivity for the determination of cervical cancer as compared to normal conventional methods [57].

Pros and Cons of AI Use

Every technique or procedure has its pluses and minuses, as well as some limitations, so AI. AI has helped the field of medical research and diagnosis in various ways, like computing and analyzing images. AI also enhanced the accuracy of screening tests. AI use has made remarkable changes in the field of medical research. With the help of AI-assisted results, doctors are now able to make decisions easily without any doubt, which also reduces the burden of work on them. With the help of AI, the need for technical experts is also reduced, which can be helpful in screening and diagnosing cervical cancer in low-resource countries around the world. However, AI has some limitations

because, for AI algorithms, sufficient data is required to achieve the desired outcomes, but sometimes the available data may be inadequate, which can be a challenge for AI-assisted screening tests [57].

Conclusion

In conclusion, we can say that cervical cancer prevention involves multiple strategies. These strategies start with creating awareness, spreading knowledge, and providing screening facilities and vaccine availability. It is also important to treat precancerous lesions early. It is easy to apply all these measures in the developed world, but for underdeveloped countries, it is the biggest challenge. In the future, it is recommended that AI be used to make screening and detection of cervical cancer accurate, but more AI-based techniques must be developed to enhance screening programs and eliminate cervical cancer around the globe.

JIITEPATYPA/REFERENCES

1. Wang M., Huang K., Wong M.C.S., Huang J., Jin Y., Zheng Z.J. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods. *J Epidemiol Glob Health*. 2024; 14(1): 94–101. doi: 10.1007/s44197-023-00172-7.
2. Kavousi S., Maharlouei N., Rezvani A., Akbari Aliabad H., Molavi Vardanjani H. Worldwide association of the gender inequality with the incidence and mortality of cervical, ovarian, endometrial, and breast cancers. *SSM Popul Health*. 2024; 25. doi: 10.1016/j.ssmph.2024.101613.
3. Shaikh R., Daniel A., Lyng F.M. Raman Spectroscopy for Early Detection of Cervical Cancer, a Global Women's Health Issue-A Review. *Molecules*. 2023; 28(6). doi: 10.3390/molecules28062502.
4. Momenimovahed Z., Mazidimoradi A., Maroofi P., Allahqoli L., Salehiniya H., Alkatout I. Global, regional and national burden, incidence, and mortality of cervical cancer. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023; 6(3). doi: 10.1002/cnr2.1756.
5. Yao G., Qiu J., Zhu F., Wang X. Survival of Patients With Cervical Cancer Treated With Definitive Radiotherapy or Concurrent Chemoradiotherapy According to Histological Subtype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9. doi: 10.3389/fmed.2022.843262.
6. Yadav G., Srinivasan G., Jain A. Cervical cancer: Novel treatment strategies offer renewed optimism. *Pathol Res Pract*. 2024; 254. doi: 10.1016/j.prp.2024.155136.
7. Wasim T., Mushtaq J., Wasim A.Z., Raana G.E. Gynecological malignancies at tertiary care hospital, Pakistan: A five-year review. *Pak J Med Sci*. 2021; 37(3): 621–27. doi: 10.12669/pjms.37.3.3596.
8. Hull R., Mbele M., Makhafola T., Hicks C., Wang S.M., Reis R.M., Mehrotra R., Mkhize-Kwitshana Z., Kibiki G., Bates D.O., Dlamini Z. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett*. 2020; 20(3): 2058–74. doi: 10.3892/ol.2020.11754.
9. Sreedevi A., Javed R., Dinesh A. Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 405–14. doi: 10.2147/IJWH.S50001.
10. Shi J.F., Canfell K., Lew J.B., Qiao Y.L. The burden of cervical cancer in China: synthesis of the evidence. *Int J Cancer*. 2012; 130(3): 641–52. doi: 10.1002/ijc.26042.
11. Aoki E.S., Yin R., Li K., Bhatla N., Singhal S., Ocviyanti D., Saika K., Suh M., Kim M., Termrungruanglert W. National screening programs for cervical cancer in Asian countries. *J Gynecol Oncol*. 2020; 31(3). doi: 10.3802/jgo.2020.31.e55.
12. Vali M., Maleki Z., Nikbakht H.A., Hassanipour S., Kouhi A., Nazemi S., Hajizade-Valokolaee M., Nayeb M., Ghaem H. Survival rate of cervical cancer in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023; 23(1). doi: 10.1186/s12905-023-02829-8.
13. Park K.J. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology*. 2020; 76(1): 112–27. doi: 10.1111/his.13995.
14. Chughtai N., Perveen K., Gillani S.R., Abbas A., Chunara R., Manji A.A., Karani S., Noorali A.A., Zakaria M., Shamsi U., Chishti U., Khan A.A., Soofi S., Pervez S., Samad Z. National cervical cancer burden estimation through systematic review and analysis of publicly available data in Pakistan. *BMC Public Health*. 2023; 23(1). doi: 10.1186/s12889-023-15531-z.
15. Luvian-Morales J., Gutiérrez-Enriquez S.O., Granados-García V., Torres-Poveda K. Risk factors for the development of cervical cancer: analysis of the evidence. *Front Oncol*. 2024; 14. doi: 10.3389/fonc.2024.1378549.
16. Perkins R.B., Wentzensen N., Guido R.S., Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*. 2023; 330(6): 547–58. doi: 10.1001/jama.2023.13174.
17. Kashyap N., Krishnan N., Kaur S., Ghai S. Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2019; 6(3): 308–14. doi: 10.4103/apjon.apjon_73_18.
18. Goldstein A., Gersh M., Skovronsky G., Moss C. The Future of Cervical Cancer Screening. *Int J Womens Health*. 2024; 16: 1715–31. doi: 10.2147/IJWH.S474571.
19. Shariati Sarcheshme M., Mahdizadeh M., Tehrani H., Vahedian-Shahroodi M. Exploring the barriers to Pap smear test compliance: A qualitative study for improving cervical cancer screening in the primary health care. *Health Promot Perspect*. 2024; 14(1): 80–88. doi: 10.34172/hpp.42485.
20. Herbst J., Vohl V., Krajina M., Leffers M., Kropidowski J., Prieske K., Jaeger A., Oliveira Ferrer L., Schmalfeldt B., Goy Y., Burandt E., Pantel K., Vollmert C., Sartori A., Woelber L., Effenberger K., Wikman H. Detection of Multiple HPV Types in Liquid Biopsies of Cervical Neoplasia. *Clin Chem*. 2024; 70(1): 285–96. doi: 10.1093/clinchem/hvad182.
21. Hu S.Y., Zhao X.L., Zhao F.H., Wei L.H., Zhou Q., Niyazi M., Liu J.H., Wang C.Y., Li L.Y., Cheng X.D., Duan X.Z., Sauvaget C., Qiao Y.L., Sankaranarayanan R. Implementation of visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine for cervical cancer screening in rural China. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 160(2): 571–78. doi: 10.1002/ijgo.14368.
22. Gupta P., Faruqi M., Chandra S., Shah S.S., Kulshrestha R. The correlation between colposcopy, cervical cytology, and histopathology in the diagnosis and management of cervical lesions: A cross-sectional study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020; 9(7): 2729–35. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20202539.
23. Wei B., Zhang B., Xue P., Seery S., Wang J., Li Q., Jiang Y., Qiao Y. Improving colposcopic accuracy for cervical precancer detection: a retrospective multicenter study in China. *BMC Cancer*. 2022; 22(1). doi: 10.1186/s12885-022-09498-0.
24. Kour S., Biswas I., Sheoran S., Arora S., Sheela P., Duppala S.K., Murthy D.K., Pawar S.C., Singh H., Kumar D., Prabhu D., Vuree S., Kumar R. Artificial intelligence and nanotechnology for cervical cancer treatment: Current status and future perspectives. *J Drug Delivery Sci Technol*. 2023; 83. doi: 10.1016/j.jddst.2023.104392.
25. Park Y.R., Kim Y.J., Ju W., Nam K., Kim S., Kim K.G. Comparison of machine and deep learning for the classification of cervical cancer based on cervicography images. *Sci Rep*. 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-95748-3.
26. Mustafa W.A., Ismail S., Mokhtar F.S., Alquran H., Al-Issa Y. Cervical Cancer Detection Techniques: A Chronological Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(10). doi: 10.3390/diagnostics13101763.
27. Burmeister C.A., Khan S.F., Schäfer G., Mbatani N., Adams T., Moodley J., Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res*. 2022; 13. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200238.

28. Vallejo-Ruiz V, Gutiérrez-Xicotencatl L, Medina-Contreras O, Lizano M. Molecular aspects of cervical cancer: a pathogenesis update. *Front Oncol.* 2024; 14. doi: 10.3389/fonc.2024.1356581.
29. Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein A.T. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev.* 2020; 8(1): 28–37. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005.
30. Brucker S.Y., Ulrich U.A. Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016; 39(9): 508–14. doi: 10.1159/000448794.
31. Taliento C., Scutiero G., Arcieri M., Pellicchia G., Tius V., Bogani G., Petrillo M., Pavone M., Bizzarri N., Driul L., Greco P., Scambia G., Restaino S., Vizzielli G. Simple hysterectomy versus radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2024; 50(4). doi: 10.1016/j.ejso.2024.108252.
32. Varlas V.N., Borş R.G., Creţoiu R., Bălescu I., Bacalbaşa N., Cirstoiu M. Fertility-sparing surgery: a hopeful strategy for young women with cancer. *J Med Life.* 2023; 16(7): 974–80. doi: 10.25122/jml-2023-0203.
33. Zakashansky K., Bradley W.H., Chuang L., Rahaman J., Dottino P. Recent advances in the surgical management of cervical cancer. *Mt Sinai J Med.* 2009; 76(6): 567–76. doi: 10.1002/msj.20149.
34. Grégoire V., Guckenberger M., Haustermans K., Lagendijk J.J.W., Ménard C., Pötter R., Slotman B.J., Tanderup K., Thorwarth D., van Herk M., Zips D. Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer. *Mol Oncol.* 2020; 14(7): 1470–91. doi: 10.1002/1878-0261.12751.
35. Mayadev J.S., Ke G., Mahantshetty U., Pereira M.D., Tarnawski R., Toita T. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32(3): 436–445. doi: 10.1136/ijgc-2021-003001.
36. Kwak Y.K., Lee S.W., Kay C.S., Park H.H. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose. *PLoS One.* 2017; 12(8). doi: 10.1371/journal.pone.0183339.
37. Moran J.M., Dempsey M., Eisbruch A., Fraass B.A., Galvin J.M., Ibbott G.S., Marks L.B. Safety considerations for IMRT: executive summary. *Med Phys.* 2011; 38(9): 5067–72. doi: 10.1118/1.3600524.
38. Viswanathan A.N., Moughan J., Small W. Jr., Levenback C., Iyer R., Hymes S., Dicker A.P., Miller B., Erickson B., Gaffney D.K. The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(1): 123–31. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823ae3c9.
39. Lazzari R., Riva G., Augugliaro M., Vavassori A., Dicunzio S., Cattani F., Comi S., Colombo N., Jerezek-Fossa B.A. Intensity modulated radiation therapy boost in locally-advanced cervical cancer in the absence of brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(5): 607–12. doi: 10.1136/ijgc-2019-000735.
40. Wang J., Mao Y., Gao X., Zhang Y. Recurrence risk stratification for locally advanced cervical cancer using multi-modality transformer network. *Front Oncol.* 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1100087.
41. Yu L., Fei L., Liu X., Pi X., Wang L., Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer.* 2019; 10(12): 2654–60. doi: 10.7150/jca.32743.
42. Allanson E.R., Schmeler K.M. Cervical Cancer Prevention in Low- and Middle-Income Countries. *Clin Obstet Gynecol.* 2021; 64(3): 501–18. doi: 10.1097/GRF.0000000000000629.
43. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Bean S., et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(6): 660–66. doi: 10.6004/jcncc.2020.0027.
44. Small W. Jr., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., Jhingran A., Kitchener H.C., Mileskin L.R., Viswanathan A.N., Gaffney D.K. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer.* 2017; 123(13): 2404–12. doi: 10.1002/ncr.30667.
45. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(2). doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
46. Campos N.G., Lowy D.R., de Sanjosé S., Schiffman M. A cervical cancer control strategy for lower-resource settings: interventions to complement one-dose HPV vaccination. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2024; (67): 417–23. doi: 10.1093/jncimonographs/igae040.
47. Wu Y., Chen Y., Li L., Yu G., Zhang Y., He Y. Associations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China. *J Clin Virol.* 2006; 35(3): 264–69. doi: 10.1016/j.jcv.2005.07.011.
48. Spayne J., Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. *BMJ Open.* 2021; 11(9). doi: 10.1136/bmjopen-2021-052016.
49. Ronco G., Dillner J., Elfström K.M., Tunesi S., Snijders P.J., Arbyn M., Kitchener H., Segnan N., Gilham C., Giorgi-Rossi P., Berkhof J., Peto J., Meijer C.J.; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014; 383(9916): 524–32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
50. Shastri S.S., Temin S., Almonte M., Basu P., Campos N.G., Gravitt P.E., Gupta V., Lombe D.C., Murillo R., Nakisige C., Ogilvie G., Pinder L.F., Poli U.R., Qiao Y., Woo Y.L., Jeronimo J. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Update. *JCO Glob Oncol.* 2022; 8. doi: 10.1200/GO.22.00217.
51. Han Q., Guo H., Wu Z., Shi J., Zhang X. Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Treating Cervical and Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Pharmaceutics.* 2024; 16(5). doi: 10.3390/pharmaceutics16050627.
52. Camargo M.J., Russomano F.B., Tristão M.A., Huf G., Prendiville W. Large loop versus straight-wire excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial of electrosurgical techniques. *BJOG.* 2015; 122(4): 552–57. doi: 10.1111/1471-0528.13200.
53. Wentzensen N., Chirenje Z.M., Prendiville W. Treatment approaches for women with positive cervical screening results in low- and middle-income countries. *Prev Med.* 2021; 144. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106439.
54. Hou X., Shen G., Zhou L., Li Y., Wang T., Ma X. Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.851367.
55. Bao H., Bi H., Zhang X., Zhao Y., Dong Y., Luo X., Zhou D., You Z., Wu Y., Liu Z., Zhang Y., Liu J., Fang L., Wang L. Artificial intelligence-assisted cytology for detection of cervical intraepithelial neoplasia or invasive cancer: A multicenter, clinical-based, observational study. *Gynecol Oncol.* 2020; 159(1): 171–78. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.099.
56. Allahqoli L., Laganà A.S., Mazidimoradi A., Salehiniya H., Günther V., Chiantera V., Karimi Goghari S., Ghiasvand M.M., Rahmani A., Momenimovahed Z., Alkatout I. Diagnosis of Cervical Cancer and Precancerous Lesions by Artificial Intelligence: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(11). doi: 10.3390/diagnostics12112771.
57. Wang C.W., Liou Y.A., Lin Y.J., Chang C.C., Chu P.H., Lee Y.C., Wang C.H., Chao T.K. Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning. *Sci Rep.* 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-95545-y.

Поступила/Received 14.08.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 09.01.2025
Принята к публикации/Accepted 15.04.2025

ABOUT THE AUTHORS

Nadia Mohammad, M.Phil., Researcher, Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University (Quetta, Pakistan). ORCID: 0009-0007-0430-5126.

Maria Khan, M.Phil., Researcher, Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University (Quetta, Pakistan). ORCID: 0009-0002-4117-8780.

Maryam Maqsood, PhD (Medical Microbiology: Virology, Drug Discovery, and Natural Products), Assistant Professor, Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University (Quetta, Pakistan). ORCID: 0000-0001-6870-2904.

Ahmed Hafiz Khush Naseeb, MBBS, FCPS, Nuclear Medicine Physician, Director, Center for Nuclear Medicine and Radiotherapy (CENAR) (Quetta, Pakistan). ORCID: 0009-0002-3543-0425.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nadia Mohammad: study conception and design, literature review, data collection, and manuscript writing and drafting.

Maria Khan: assisted in data collection, literature review, and manuscript editing.

Maryam Maqsood: study conception and design, supervision, critical revision of the manuscript with significant intellectual input.

Ahmed Hafiz Khush Naseeb: study conception, oversight, and critical revision of the manuscript with substantial intellectual contribution.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Nadia Mohammad, M.Phil., научный сотрудник кафедры зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0009-0007-0430-5126.

Maria Khan, M.Phil., научный сотрудник кафедры зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0009-0002-4117-8780.

Maryam Maqsood, PhD (медицинская микробиология), доцент кафедры зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0000-0001-6870-2904.

Ahmed Hafiz Khush Naseeb, MBBS, FCPS, радиолог, директор, Центр ядерной медицины и радиотерапии (CENAR) (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0009-0002-3543-0425.

ВКЛАД АВТОРОВ

Nadia Mohammad: концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор данных, написание статьи.

Maria Khan: помощь в сборе данных, обзоре литературы и редактировании рукописи.

Maryam Maqsood: концепция и дизайн исследования, руководство, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ahmed Hafiz Khush Naseeb: концепция исследования, 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.

Для цитирования: *Карачун А.М., Самсонов Д.В., Новиков С.Н.* Современные принципы неoadъювантной терапии рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2025; 24(2): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-126-132
For citation: *Karachun A.M., Samsonov D.V., Novikov S.N.* Modern principles of neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2025; 24(2): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-126-132

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.М. Карачун^{1,2}, Д.В. Самсонов^{1,3}, С.Н. Новиков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Аннотация

Актуальность. Анатомические особенности локализации прямой кишки в пространстве, ограниченном жестким каркасом костей таза, обусловили приоритет комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки с существенной ролью предоперационного терапевтического компонента. В течение последних трех десятилетий лучевая терапия является важнейшим элементом неoadъювантного лечения рака прямой кишки. Весь указанный период времени продолжается исследовательская деятельность, направленная на повышение ее эффективности в профилактике местного рецидива.

Материал и методы. Проведен обзор результатов актуальных исследований различных режимов неoadъювантной терапии местнораспространенного рака прямой кишки, а также перспективных вариантов оптимизации предоперационного облучения. Поиск публикаций по тематике обзора произведен с использованием баз данных Web of Science и PubMed. В ходе проведенного анализа литературы изучены 202 источника, из которых для обзора отобрано 36. **Результаты.** Вопрос о преимуществе крупнофракционной лучевой терапии над пролонгированной химиолучевой остается открытым. Улучшение результатов неoadъювантного воздействия на опухоль прямой кишки связывают с различными вариантами увеличения дозы облучения. Кроме того, осуществляется изучение результатов предоперационной химиотерапии в качестве альтернативы облучению либо дополнительного фактора комбинированного влияния на первичную опухоль. **Заключение.** Предполагается, что стратегия тотальной неoadъювантной терапии не только улучшит локальный контроль заболевания, но и уменьшит риски системного рецидива. На современном этапе большое значение в оптимизации программы лечения больных раком прямой кишки придается мультидисциплинарному подходу.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, тотальная неoadъювантная терапия, обзор.

MODERN PRINCIPLES OF NEOADJUVANT THERAPY FOR RECTAL CANCER

A.M. Karachun^{1,2}, D.V. Samsonov^{1,3}, S.N. Novikov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

³S.M. Kirov Military Medical Academy
6, Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Objective. The location of the rectum in the space limited by the rigid frame of the pelvic bones has determined the priority of combined modality treatment for locally advanced rectal cancer with a significant role of preoperative therapy. Over the past three decades, radiation therapy has become an increasingly integral component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Research activities aimed at increasing the effectiveness of perioperative radiotherapy in preventing local recurrence have been ongoing. **Material and Methods.** This article provides an overview of the results of current studies of various neoadjuvant therapy regimens for locally advanced rectal cancer, as well as promising options for optimizing preoperative irradiation. The search for publications on the topic of the review was performed using the Web of Science and PubMed databases. Out of 202 studies, 36 were selected for literature review. **Results.** The question of the advantage of large fraction radiotherapy over prolonged chemoradiotherapy still remains open. Improvements in neoadjuvant treatment outcomes in rectal cancer are associated with various options for increasing the radiation dose. In addition, the review examines the use of preoperative chemotherapy as an alternative to radiation therapy or as a component of combined modality treatment for rectal cancer. **Conclusion.** It is assumed that the strategy of total neoadjuvant therapy will not only improve local disease control, but also reduce the risks of systemic relapse. Currently, a multidisciplinary approach is of great importance in optimizing the treatment strategy for patients with rectal cancer.

Key words: rectal cancer, radiotherapy, total neoadjuvant therapy, review.

Введение

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения местнораспространенного рака прямой кишки (мРПК) стимулировала развитие идеи комбинированной терапии для пациентов данной категории. Начатые в 80-е гг. прошлого столетия исследования GITSG 7175 [1] и NCCTG 794751 [2] продемонстрировали эффективность профилактики местного рецидива опухоли при комбинации послеоперационного облучения с введением семустина и 5-фторурацила. Положительный итог указанных исследований привел к тому, что в 1990 г. на согласительной конференции Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, США) признал комбинированный метод лечения новым стандартом терапии мРПК [3]. Появление в дальнейшем более совершенных методов визуализации опухоли способствовало формированию мнения о преимуществах предоперационного облучения как более безопасного и эффективного [4, 5].

Анатомические особенности локализации обусловили важность мультидисциплинарного подхода при планировании терапии рака прямой кишки (РПК). В различных странах, да и в отдельных учреждениях работа мультидисциплинарных команд может иметь свои особенности, т. к. единый «золотой стандарт» для нее не определен. Как правило, председателем является хирург, а обязательными членами – онколог, патоморфолог, гастроэнтеролог, рентгенолог.

Опубликованный в 2021 г. систематический обзор [6] констатировал, что к 2013 г. колоректальная мультидисциплинарная команда стала обязательным элементом онкологических программ в США и Европе. При этом, по данным тех же авторов, в Великобритании было отмечено, что мультидисциплинарное обсуждение способно улучшить результаты лечения больных распростра-

ненным колоректальным раком в 40 % случаев. А вот в отношении ранних форм заболевания работа комиссии оказалась менее эффективной, и авторы поставили под сомнение необходимость мультидисциплинарного подхода в отношении этой категории пациентов. В США работа колоректальных мультидисциплинарных команд способствовала уменьшению доли пациентов с положительным циркулярным краем резекции (по результатам патоморфологического исследования операционного материала). Также мультидисциплинарному подходу приписывают улучшение общей выживаемости больных колоректальным раком на 5 %. В Швеции было отмечено увеличение частоты R0 резекций. В Дании – улучшение предоперационного стадирования и уменьшение послеоперационной смертности, однако изменения отдаленных результатов лечения не зарегистрировано.

Глобальными задачами предоперационного лечения РПК являются обеспечение отрицательного статуса циркулярного края резекции как важного показателя радикализма вмешательства, а также реализация шанса на полный регресс низкорасположенной опухоли с возможностью отказа от операции. И на мультидисциплинарной комиссии лежит ответственность по определению показаний к назначению неoadьювантной терапии, а также по выбору ее элементов в каждом конкретном случае.

Дискуссия

Ведущим элементом предоперационного воздействия на аденокарциному прямой кишки остается лучевая терапия. К настоящему времени остается неразрешенным вопрос: какой вариант облучения предпочтителен? Имеет ли крупнофракционная лучевая терапия (5×5 Гр) преимущества над пролонгированной химиолучевой?

Рандомизированное исследование Stockholm III trial [7] отдало предпочтение крупнофракционному

облучению, частота полного патоморфологического ответа после которого достигла 10,4 %, в отличие от 2,2 % – после пролонгированной лучевой терапии. Правда, длительные курсы облучения пациенты получали без радиосенсибилизатора. В отдельных публикациях [8] крупные фракции позволили достичь частоты полного клинического ответа в 31 %, однако такие работы грешат малым количеством включенных пациентов.

Рандомизированное исследование Polish II [9] сравнило результаты лечения пациентов, получивших пролонгированную химиолучевую терапию, а также больных, подвергнутых крупнофракционной лучевой терапии с последующими 3 циклами консолидирующей химиотерапии FOLFOX4. При изучении отдаленных результатов (медиана наблюдения составила 7 лет), достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдаленного метастазирования в группах не отмечено. Авторы исследования сочли, что крупнофракционная терапия не продемонстрировала преимуществ.

Носившее ретроспективный характер изучение Национальной нидерландской онкологической базы данных [10], включившее 5 834 пациента, обнаружило, что частота полного патоморфологического ответа после крупнофракционной лучевой терапии оказалась значимо ниже, чем после химиолучевой (9,3 vs 17,5 %). Неожиданными оказались итоги рандомизированного одноцентрового исследования, выполненного в Чехии [11]. В период 10-летнего наблюдения частота местного рецидива после крупнофракционной лучевой терапии с оперативным вмешательством через 4–5 нед была значимо выше, чем у лиц, получивших такое же облучение, но оперированных сразу (в сроки 7–10 дней) – 11,7 vs 1,3 %.

Таким образом, вопрос о приоритетном варианте облучения по-прежнему остается открытым. В настоящий момент российские национальные рекомендации отдают предпочтение химиолучевой терапии в случаях положительного статуса предполагаемого циркулярного края резекции, а также в ситуации, когда очевидно стремление достигнуть полного регресса опухоли и избежать операции (рак нижнеампулярного отдела прямой кишки). Конечно, достоверность преимуществ химиолучевой терапии в подобных ситуациях не очевидна и требует дальнейшего изучения. В прочих ситуациях допустимы оба варианта облучения (на усмотрение мультидисциплинарного консилиума).

Предоперационная лучевая терапия давно стала стандартом для лечения мРПК, но о необходимости дополнить ее курсом неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) задумались относительно недавно. Такое сочетание получило название тотальной неоадьювантной терапии. Применение тотальной неоадьювантной терапии предполагает следую-

щие преимущества: более выраженный регресс опухоли с увеличением шанса на радикальность хирургического вмешательства, повышение вероятности полного ответа опухоли с отказом от операции, воздействие на возможные субклинические отдаленные метастазы в течение достаточно длительного периода ожидания реализации эффекта лучевой терапии, рост приверженности пациентов к химиотерапевтическому лечению.

Эффективность краткосрочной лучевой терапии с последующей консолидирующей химиотерапией (6 циклов CAPOX либо 9 циклов FOLFOX4) сравнивалась с результатами стандартной химиолучевой терапии, которая могла быть дополнена адьювантной химиотерапией, в рандомизированном исследовании 3 фазы RAPIDO [12]. Частота полного ответа опухоли на тотальную неоадьювантную терапию оказалась значимо выше (28 vs 14 %). Консолидирующая химиотерапия способствовала существенному снижению уровня отдаленного метастазирования (20 vs 30 %). Однако частота локального рецидива и общая выживаемость в ходе 5-летнего наблюдения достоверно не различались. Определявшийся исследователями показатель кумулятивной вероятности неэффективности лечения оказался значимо более выраженным в группе химиолучевой терапии [13]. При этом 85 % пациентов, получавших тотальную неоадьювантную терапию, полностью завершили запланированный курс химиотерапии, в отличие от 67 % пациентов в группе стандартного лечения.

Многоцентровое рандомизированное исследование UNICANCER-PRODIGE 23 [14] оценило эффективность индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX и получило сходные результаты. Дизайн исследования предусматривал предоперационную химиолучевую терапию и адьювантную химиотерапию для обеих групп пациентов. Полный патоморфологический регресс встречался достоверно чаще (28 vs 12 %) в группе тотальной неоадьювантной терапии. 7-летнее наблюдение зарегистрировало статистически значимое улучшение после индукционной химиотерапии безрецидивной (67,6 vs 62,5 %) и общей (81,9 vs 76,1 %) выживаемости, а также выживаемости без отдаленных метастазов (73,6 vs 65,4 %).

Сравнительный анализ результатов крупнофракционной лучевой терапии в комбинации с 4 циклами консолидирующей химиотерапии CAPOX и стандартной химиолучевой терапии произведен рандомизированным исследованием III фазы STELLAR [15]. Полный ответ опухоли на тотальную неоадьювантную терапию отмечен в 11,1 % случаев, на стандартное предоперационное лечение – в 4,4 %. Различий в 3-летних безрецидивной выживаемости, выживаемости без отделенных метастазов и частоте локального рецидива не выявлено. При этом авторы сообщили о преимуществе применения консолидирующей химиотерапии в

отношении 3-летней общей выживаемости (86,5 vs 75,1 %).

К настоящему времени завершен ряд метаанализов [16–20], посвященных изучению результатов тотальной неоадьювантной терапии. Все они демонстрируют увеличение частоты полного патоморфологического ответа опухоли, безрецидивной выживаемости и снижение риска отдаленного метастазирования при дополнении лучевой терапии химиотерапией на неоадьювантном этапе. Описанные преимущества тотальной неоадьювантной терапии способствовали тому, что в настоящее время руководства отечественных и зарубежных онкологических ассоциаций она признается предпочтительной для пациентов с местнораспространенной аденокарциномой прямой кишки.

Выбор оптимальной последовательности (индукционная или консолидирующая) химиотерапии изучался рандомизированным исследованием II фазы OPERA [21]. Пациентам назначались 8 циклов химиотерапии FOLFOX либо 5 циклов CAPOX. Приверженность индукционной химиотерапии достигла 82 %, консолидирующей – 81 %. Достоверных различий в 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без локального рецидива либо без отдаленных метастазов не зарегистрировано. Полный клинический ответ опухоли на неоадьювантную терапию чаще встречался в группе консолидирующей химиотерапии, где 58 % больных удалось избежать операции, в сравнении с 43 % – в группе индукционной.

Схожие результаты получены рандомизированным исследованием II фазы CAO/ARO/AIO-12 [22]. Пациентам назначались 3 цикла индукционной или консолидирующей химиотерапии FOLFOX. При консолидирующей терапии отмечена более низкая приверженность к химиотерапии (85 vs 92 %), но более высокая – к лучевой терапии (97 vs 91 %). Консолидирующая химиотерапия в сравнении с индукционной имела преимущества в частоте полного ответа опухоли (25 vs 17 %). Различий в 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдаленного метастазирования не обнаружено. Следовательно, в случае, когда специалист и пациент рассчитывают на полный регресс опухоли и им может потребоваться больше времени для реализации эффекта лучевой терапии, вероятно, преимуществом обладает консолидирующая химиотерапия.

Помимо тотальной неоадьювантной терапии предпринимаются и другие попытки увеличения эффективности неоадьювантного облучения, в частности, за счет эскалации его дозы. У больных РПК категории cT2N0 при дозе 54 Гр частота полного ответа на лечение достигла 87,5 % (в сравнении с 56,6 % при 50,4 Гр) [23]. Датские исследователи, увеличив дозу до 60 Гр, диагностировали полный клинический ответ у 40 из 51 облученного пациента с РПК cT2–3N0–1 стадии

[24]. А вот специалисты из Пенсильвании, ретроспективно изучая национальную онкологическую базу данных, не отметили преимуществ повышения дозы более 54 Гр [25].

Альтернативным методом увеличения дозы облучения опухоли является брахитерапия. В ряде публикаций [26–29] частота полного клинического ответа при выполнении брахитерапии достигла 53–86 %. Надо отметить, что в указанных работах преобладали больные с более ранними стадиями рака. Кроме того, все еще отсутствуют технические стандарты выполнения указанной процедуры.

В настоящее время продолжают два проспективных рандомизированных исследования, в которых выполняется сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартной химиолучевой терапии и комбинации химиолучевого лечения с последующим брахитерапевтическим облучением локализованного «низкого» рака прямой кишки T2–3N0–1 стадии. В исследовании MORPHEUS [30] брахитерапия осуществлялась источниками высокой мощности дозы в виде 3 фракций по 10 Гр. При промежуточной оценке подобного подхода в группе с дополнительным облучением частота полного регресса опухоли увеличилась с 50 до 90 %.

В исследовании с похожей организацией протокола OPERA [31] применялась электронная брахитерапия в режиме 3 фракций по 30 Гр на поверхности слизистой оболочки кишки (10 Гр на глубине 10 мм). При анализе 5-летних результатов также отмечено существенное увеличение частоты полных клинических ответов (с 64 до 92 %) при дополнительном облучении остаточной опухоли.

В Российской Федерации изучение возможностей дополнительного облучения остаточной опухоли с помощью внутрисветной брахитерапии источниками высокой мощности дозы выполняется в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, где с 2023 г. сравниваются результаты тотальной неоадьювантной терапии с использованием короткого курса облучения (5 фракций по 5 Гр) и «классического» химиолучевого лечения с последующим облучением остаточной опухоли прямой кишки (3 фракции внутрисветной брахитерапии по 7 Гр) в каждом рукаве исследования. Важной особенностью представленного протокола является возможность включения пациентов с МРПК T2–3N0–2 стадии. Предварительный анализ результатов, полученных у 40 больных, завершивших лечение и находящихся на ранних сроках наблюдения, указывает на возможность достижения полного клинического ответа опухоли в 61 % случаев, причем у больных РПК с T2N0–1 стадией частота полных клинических ответов достигает 75 %, а при большем распространении опухоли снижается до 49 %.

Значимыми успехами пока не увенчались попытки интеграции новых радиосенсибилизаторов. Определенные надежды возлагались на совместное

применение оксалиплатина и 5-фторурацила в рамках химиолучевой терапии, но рандомизированное исследование ACCORD [32] не обнаружило увеличения частоты полного регресса опухоли при таком варианте неoadъювантного лечения. Исследовалась возможность использования иринотекана, цетуксимаба, бевацизумаба [33–35]. Но до сих пор стандартом остаются фторпиримидины.

Важным методом повышения степени регресса опухоли является увеличение временного интервала между завершением неoadъювантной лучевой терапии и моментом оценки достигнутого результата. Несмотря на то, что вопрос активно изучается, к настоящему времени оптимальный интервал все еще не определен. Современные клинические рекомендации по лечению РПК предлагают выполнять радикальную операцию в сроки от 4 до 20 нед после завершения лучевой терапии, подтверждая отсутствие консенсуса о допустимом сроке ожидания после облучения.

Основную роль в патоморфозе рака прямой кишки после неoadъювантной терапии традиционно приписывают облучению. Но выраженный постлучевой фиброз может значительно утяжелить технику тотальной мезоректумэктомии, повысив риски интра- и послеоперационных осложнений. К тому же лучевое воздействие может оказаться негативным для функции запирающего аппарата прямой кишки, провоцировать урогенитальные дисфункции. Возможно ли вообще отказаться от облучения в пользу неoadъювантной химиотерапии? В последнее время опубликованы результаты ряда исследований [36], демонстрирующих идентичные частоту полного регресса опухоли, а также показатели безрецидивной выживаемости в группах паци-

ентов, получавших неoadъювантную терапию без облучения, в сравнении с традиционными схемами предоперационного лечения. Правда, из ряда работ были исключены пациенты с низкими опухолями и компрометированной мезоректальной фасцией. Понятно, что такой вариант лечебной стратегии не подойдет больным с химиорезистентными опухолями. К тому же в ряде исследований отмечено значительное нарастание выраженной токсичности в группах химиотерапевтического лечения. Данная стратегия может оказаться вариантом выбора у молодых пациентов, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции.

Заключение

Лучевая терапия сохраняет за собой ведущую роль в программах неoadъювантного лечения рака прямой кишки. В настоящее время прикладываются усилия повысить эффективность предоперационного воздействия на опухоль путем оптимизации режимов облучения и его комбинации с химиотерапией. На тотальную неoadъювантную терапию возлагаются большие надежды по улучшению результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Проведенные исследования продемонстрировали более высокий уровень полного регресса опухоли и снижение частоты отдаленного метастазирования в результате совместного применения лучевой и химиотерапии. Принятие решения о лечебной тактике в отношении такой непростой категории пациентов, как больные раком прямой кишки, требует участия мультидисциплинарной команды, перед которой ставится важная задача индивидуального подбора программы неoadъювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985; 312(23): 1465–72. doi: 10.1056/NEJM198506063122301.
2. *Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L., Wieand H.S., Collins R.T., Beart R.W., Kubista T.P., Poon M.A., Meyers W.C., Mailliard J.A., Twito D.I., Morton R.F., Veeder M.H., Witzig T.E., Cha S., Vidyarthi S.C.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991; 324(11): 709–15. doi: 10.1056/NEJM199103143241101.
3. *NIH consensus conference*. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264(11): 1444–50. doi: 10.1001/jama.1990.03450110090034.
4. *Sauer R., Fietkau R., Wittekind C., Rödel C., Martus P., Hohenberger W., Tschmelitsch J., Sabitzer H., Karstens J.-H., Becker H., Hess C., Raab R.; German Rectal Cancer Group*. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/AIO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003; 5(5): 406–15. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x.
5. *Roh M.S., Colangelo L.H., O’Connell M.J., Yothers G., Deusch M., Allegra C.J., Kahlenberg M.S., Baez-Diaz L., Ursiny C.S., Petrelli N.J., Wolmark N.* Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31): 5124–30. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
6. *Fehervari M., Hamrang-Yousefi S., Fadel M.G., Mills S.C., Warren O.J., Tekkis P.P., Kontovounisios C.* A systematic review of colorectal multidisciplinary team meetings: an international comparison. *BJS Open*. 2021; 5(3). doi: 10.1093/bjsopen/zrab044.
7. *Erlandsson J., Lörcing E., Ahlberg M., Pettersson D., Holm T., Glimelius B., Martling A.* Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol*. 2019; 135: 178–86. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.016.

8. *Rupinski M., Szczepkowski M., Malinowska M., Mroz A., Pietrzak L., Wyrwicz L., Rutkowski A., Bujko K.* Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 288–96. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.022.
9. *Cisel B., Pietrzak L., Michalski W., Wyrwicz L., Rutkowski A., Kosakowska E., Cencelewicz A., Spalek M., Polkowski W., Jankiewicz M., Styliński R., Bebenek M., Kapturkiewicz B., Maciejczyk A., Sadowski J., Zygulska J., Zegarski W., Jankowski M., Las-Jankowska M., Toczko Z., Żelazowska-Omiotek U., Kepka L., Socha J., Wasilewska-Tesluk E., Markiewicz W., Kladny J., Majewski A., Kapuściński W., Suwiński R., Bujko K.; Polish Colorectal Study Group*. Long-course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1298–303. doi: 10.1093/annonc/mdz186.
10. *Rombouts A.J.M., Hugen N., Verhoeven R.H.A., Elferink M.A.G., Poortmans P.M.P., Nagtegaal I.D., de Wilt J.H.W.* Tumor response after long interval comparing 5×5 Gy radiation therapy with chemoradiation therapy in rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(7): 1018–24. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.017.
11. *Pach R., Sierzega M., Szczepanik A., Popiela T., Richter P.* Preoperative radiotherapy 5×5 Gy and short versus long interval between surgery for resectable rectal cancer: 10-Year follow-up of the randomised controlled trial. *Radiother Oncol*. 2021; 164: 268–274. doi: 10.1016/j.radonc.2021.10.006.
12. *Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., Marijnen C.A.M., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Roodvoets A.G.H., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G.H., Blomqvist L.K., Fokstuen T., Ten Tije A.J., Capdevila J., Hendriks M.P., Edhemovic I., Cervantes A., Nilsson P.J., Glimelius B., van de Velde C.J.H., Hospers G.A.P.; RAPIDO collaborative investiga-*

- tors. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(1): 29–42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
13. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., Bahadoer R.R., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Roodvoets A.G.H., Putter H., Berglund Å., Cervantes A., Crolla R.M.P.H., Hendriks M.P., Capdevila J., Ethemovic I., Marijnen C.A.M., van de Velde C.J.H., Glimelius B., van Etten B.; Collaborative Investigators. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.* 2023; 278(4): 766–72. doi: 10.1097/SLA.0000000000005799.
14. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., Rio E., François É., Mesgouez-Nebout N., Vendrely V., Artignan X., Bouché O., Gargot D., Boige V., Bonichon-Lamichhane N., Louvet C., Morand C., de la Fouchardière C., Lamfichek N., Juzyna B., Jouffroy-Zeller C., Rullier E., Marchal F., Gourougou S., Castan F., Borg C.; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 702–15. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
15. Jin J., Tang Y., Hu C., Jiang L.M., Jiang J., Li N., Liu W.Y., Chen S.L., Li S., Lu N.N., Cai Y., Li Y.H., Zhu Y., Cheng G.H., Zhang H.Y., Wang X., Zhu S.Y., Wang J., Li G.F., Yang J.L., Zhang K., Chi Y., Yang L., Zhou H.T., Zhou A.P., Zou S.M., Fang H., Wang S.L., Zhang H.Z., Wang X.S., Wei L.C., Wang W.L., Liu S.X., Gao Y.H., Li Y.X. Multicenter, randomized, phase III trial short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022; 40(15): 1681–92. doi: 10.1200/JCO.21.01667.
16. Kasi A., Abbasi S., Handa S., Al-Rajabi R., Saeed A., Baranda J., Sun W. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(12). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3009.
17. 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; 271(3): 440–48. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
18. 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; 26(9): 1555–66. doi: 10.1002/onco.13824.
19. Kong J.C., Soucisse M., Michael M., Tie J., Ngan S.Y., Leong T., McCormick J., Warrior S.K., Heriot A.G. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and operative outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(12): 7476–86. doi: 10.1245/s10434-021-09837-8.
20. Xiong K., Bao T., Cao Y., Hu W., Deng J., Chen J., Xiao T. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38(1): 89. doi: 10.1007/s00384-023-04376-y.
21. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J., Kim J.K., Yuval J.B., Thompson H.M., Verheij F.S., Omer D.M., Lee M., Dunne R.F., Marcet J., Cataldo P., Polite B., Herzig D.O., Liska D., Oommen S., Friel C.M., Ternent C., Coveler A.L., Hunt S., Gregory A., Varma M.G., Bello B.L., Carmichael J.C., Krauss J., Gleisner A., Paty P.B., Weiser M.R., Nash G.M., Pappou E., Guillem J.G., Temple L., Wei L.H., Widmar M., Lin S., Segal N.H., Cercek A., Yaeger R., Smith J.J., Goodman K.A., Wu A.J., Saltz L.B. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022; 40(23): 2546–56. doi: 10.1200/JCO.22.00032.
22. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R., Kuhn T., Staib L., Brunner T., Grosu A.-L., Kirste S., Jacobasch L., Allgauer M., Flenje M., Germer C.-T., Grützmann R., Hildebrandt G., Schwarzbach M., Bechstein W.O., Sülberg H., Friede T., Gaedcke J., Ghadimi M., Hofheinz R.-D., Rödel C.; German Rectal Cancer Study Group. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022; 8(1). doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445.
23. Habr-Gama A., São Julião G.P., Vailati B.B., Sabbaga J., Aguilar P.B., Fernandez L.M., Araújo S.E.A., Perez R.O. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. *Ann Surg.* 2019; 269(1): 102–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002447.
24. Appelt A.L., Ploen J., Rafaling H., Jensen F.S., Jensen L.H., Jørgensen J.C.R., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 919–27. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
25. Wegner R.E., Hasan S., Renz P.B., Raj M.S., Monga D.K., Finley G.G., Kirichenko A.V., McCormick J.T. Definitive chemoradiation for rectal cancer: is there a role for dose escalation? A national cancer database study. *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(11): 1336–43. doi: 10.1097/DCR.0000000000001468.
26. Sun Myint A., Smith F.M., Gollins S., Wong H., Rao C., Whitmarsh K., Sripadam R., Rooney P., Hershman M., Pritchard D.M. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(3): 565–73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.022.
27. Gérard J.P., Barbet N., Gal J., Dejean C., Evesque L., Doyen J., Coquard R., Gugenheim J., Benizri E., Schiappa R., Baudin G., Benezery K., François E. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019; 108: 1–16. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.022.
28. Garant A., Magnan S., Devic S., Martin A.G., Boutros M., Vasilevsky C.A., Ferland S., Bujold A., DesGroseilliers S., Sebahang H., Richard C., Vuong T. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1005–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.042.
29. Smith F.M., Al-Amin A., Wright A., Berry J., Nicoll J.J., Sun Myint A. Contact radiotherapy boost in association with ‘watch and wait’ for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre. *Colorectal Dis.* 2016; 18(9): 861–70. doi: 10.1111/codi.13296.
30. Garant A., Vasilevsky C.-A., Boutros M., Khosrow-Khavar F., Kavan P., Diec H., Des Groseilliers S., Faria J., Ferland E., Pelsser V., Martin A.G., Devic S., Vuong T. MORPHEUS phase II–III study: a pre-planned interim safety analysis and preliminary results. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15): 3665. doi: 10.3390/cancers14153665.
31. Baron D., Pace Loscos T., Schiappa R., Barbet N., Dost E., Ben Dhia S., Soltani S., Mineur L., Martel I., Horn S., Picardi C., Stewart A., Coite E., Coquard R., Baudin G., Evesque L., Dhadda A., Sun Myint A., Gérard J.P., Doyen J. A phase III randomised trial on the addition of a contact X-ray brachytherapy boost to standard neoadjuvant chemoradiotherapy for organ preservation in early rectal adenocarcinoma: 5 year results of the OPERA trial. *Ann Oncol.* 2025; 36(2): 208–15. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.827.
32. Gerard J.P., Azria D., Gourougou-Bourgade S., Martel-Laffay I., Hennequin C., Etienne P.L., Vendrely V., François E., de La Roche G., Bouché O., Mirabel X., Denis B., Mineur L., Berdah J.F., Mahé M.A., Bécouarn Y., Dupuis O., Lledo G., Montoto-Grillot C., Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1638–44. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8376.
33. Zhu J., Liu A., Sun X., Liu L., Zhu Y., Zhang T., Jia J., Tan S., Wu J., Wang X., Zhou J., Yang J., Zhang C., Zhang H., Zhao Y., Cai G., Zhang W., Xia F., Wan J., Zhang H., Shen L., Cai S., Zhang Z. Multi-center, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(36): 4231–39. doi: 10.1200/JCO.20.01932.
34. Bazarbashi S., Omar A., Aljubran A., Alzahrani A., Alsanea N., Abduljabbar A., Alhomoud S., Ashari L., Balaraj K., Soudy H., Neimatalah M., Fagih M. Pre-operative chemoradiotherapy using capecitabine and cetuximab followed by definitive surgery in patients with operable rectal cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016; 9(4): 147–53. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.08.004.
35. Salazar R., Capdevila J., Manzano, J.L., Pericay C., Martínez-Villacampa M., López C., Losa F., Safont M.J., Gómez-España A., Alonso-Orduña V., Escudero P., Gallego J., García-Paredes B., Palacios A., Biondo S., Grávalos C., Aranda E.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). Phase II randomized trial of capecitabine with bevacizumab and external beam radiation therapy as preoperative treatment for patients with resectable locally advanced rectal adenocarcinoma: long term results. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 1164. doi: 10.1186/s12885-020-07661-z.
36. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(34): 3223–33. doi: 10.1200/JCO.18.02309.

Поступила/Received 02.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2025

Принята к публикации/Accepted 30.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карачун Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6088-9313. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. Author ID (Scopus): 6505903635. ORCID: 0000-0001-6641-7229.

Самсонов Денис Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент 2 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8373-5383. ORCID: 0000-0002-2642-5440.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7346-0687. Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

ВКЛАД АВТОРОВ

Карачун Алексей Михайлович: общее руководство проектом, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Самсонов Денис Владимирович: разработка концепции статьи, написание обзора.

Новиков Сергей Николаевич: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, научное 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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexei M. Karachun, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. Author ID (Scopus): 6505903635. ORCID: 0000-0001-6641-7229.

Denis V. Samsonov, MD, PhD, Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, 2nd Department (Surgery For Advanced Medical Studies), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2642-5440.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexei M. Karachun: general project management, critical revision of the article with introduction of valuable intellectual content.

Denis V. Samsonov: study conception, writing of the review.

Sergey N. Novikov: critical revision of the article with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

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: Никифорович П.А., Слащук К.Ю., Тимофеева Н.И., Поляков А.П., Слепцов И.В., Рейнберг М.В., Черников Р.А. Анапластический рак щитовидной железы. Современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 133–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-133-143

For citation: Nikiforovich P.A., Slashchuk K.Yu., Timofeeva N.I., Polyakov A.P., Sleptsov I.V., Reinberg M.V., Chernikov R.A. Anaplastic thyroid cancer: current state of the problem. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 133–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-133-143

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

П.А. Никифорович¹, К.Ю. Слащук¹, Н.И. Тимофеева², А.П. Поляков³,
И.В. Слепцов^{2,4}, М.В. Рейнберг¹, Р.А. Черников²

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского
государственного университета

Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154

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

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Северо-Западный медицинский центр»
Россия, 197374, г. Санкт-Петербург, ул. Савушкина, 124

Аннотация

Цель исследования – обобщить современные данные об анапластическом раке щитовидной железы (АРЩЖ), одном из самых агрессивных видов солидных опухолей. **Материал и методы.** Проведен научный обзор литературы с использованием баз данных Medline, Cochrane Library, E-library преимущественно за последние 10 лет. Из 153 статей для написания статьи было отобрано 46. **Результаты.** Основные клинические проявления АРЩЖ связаны с компрессией органов шеи, быстрым местным распространением и развитием отдаленных метастазов. Хирургическое вмешательство, хотя и является основным методом лечения, часто невозможно из-за диагностики рака уже на поздних стадиях на момент первичного выявления. Таргетная терапия, нацеленная на мутацию $BRAF^{V600E}$, демонстрирует обнадеживающие результаты и рассматривается как перспективное направление для улучшения выживаемости пациентов. **Заключение.** Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к лечению АРЩЖ, которое должно быть акцентировано на хирургическом вмешательстве и неoadъювантной терапии; последняя может улучшить прогнозы пациентов на нерезектабельных стадиях на момент выявления заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальных подходов к лечению и повышения эффективности существующих методов терапии.

Ключевые слова: анапластический рак, щитовидная железа, онкология, хирургия, адъювантная терапия, таргетная терапия, BRAF.

ANAPLASTIC THYROID CANCER: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

P.A. Nikiforovich¹, K.Yu. Slashchuk¹, N.I. Timofeeva², A.P. Polyakov³,
I.V. Sleptsov^{2,4}, M.V. Reinberg¹, R.A. Chernikov²

¹Endocrinology Research Center

11, Dmitriy Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

²N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University

154, Fontanka Emb., Saint Petersburg, 190103, Russia

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

3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴North-West Medical Centre

124, Savushkina St., Saint Petersburg, 197374, Russia

Abstract

Objective: to summarize current data on anaplastic thyroid cancer (ATC), one of the most aggressive forms of solid tumors. **Material and Methods.** A scientific literature review was conducted using the Medline, Cochrane Library, and E-library databases, primarily focusing on studies from the last 10 years. Out of 153 articles, 45 were selected for this review. **Results.** The primary clinical manifestations of ATC are associated with compression of structures in the neck, rapid growth, and the development of distant metastases. Although surgery remains the mainstay of treatment, it is often unfeasible due to the advanced stage of cancer at the time of diagnosis. Targeted therapy for *BRAF*^{V600E}-muted ATC shows encouraging results and is considered a promising strategy for improving survival outcomes. **Conclusion.** This review highlights the importance of a multidisciplinary approach to the management of ATC, with a focus on surgery and neoadjuvant therapy. Neoadjuvant therapy may improve the prognosis for patients with unresectable tumors at the time of diagnosis. Further research is required to refine optimal treatment strategies and enhance the efficacy of existing therapies.

Key words: anaplastic thyroid cancer, thyroid, oncology, surgery, adjuvant therapy, targeted therapy, BRAF.

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЦЖ) – одна из самых агрессивных солидных опухолей – представляет собой злокачественное новообразование щитовидной железы, состоящее из недифференцированных клеток (классификация опухолей эндокринной системы ВОЗ 2022) [1]. В отличие от клеток высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЦЖ), клетки АРЦЖ не сохраняют никаких биологических особенностей или функций нормальных фолликулярных клеток, таких как поглощение йода, синтез тиреоглобулина (ТГ) и зависимость от ТТГ, последнее определяет рост и биосинтетические функции тироцитов [2]. Клиническое течение АРЦЖ характеризуется выраженным местным ростом опухоли, высокой частотой регионарного и отдаленного метастазирования с быстрым летальным исходом.

Эпидемиология

Анапластический рак щитовидной железы – очень редкое злокачественное новообразование, на долю которого приходится 1–2 % от всех видов рака щитовидной железы [3]. Средняя продолжительность жизни составляет примерно 6 мес, только 10–15 % больных выживают в течение 2 лет после установления диагноза [4], как правило,

это пациенты с локализованными формами АРЦЖ (IVa стадия). Согласно информации базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 40 % смертности, связанной со злокачественными новообразованиями щитовидной железы, относится к АРЦЖ [5].

Этиология

У части пациентов с АРЦЖ при патоморфологическом исследовании были обнаружены компоненты ВДРЦЖ, что привело к формированию концепции «анапластической трансформации». Суть данной концепции заключается в том, что любой дифференцированный рак щитовидной железы под воздействием мутационных изменений может преобразоваться в анапластический. По разным данным, взаимосвязь и трансформация дифференцированного и анапластического рака щитовидной железы варьируются от 23 до 90 %. Случаи развития АРЦЖ без первичной опухоли (особенно у пациентов моложе 50 лет) подтверждают гипотезу о прямом преобразовании нормальной фолликулярной клетки в полностью недифференцированную – анапластическую. В исследовании I. Landa et al. [6] у всех пациентов с TP53-положительным АРЦЖ не было выявлено других мутаций, которые описаны при ВДРЦЖ.

Таблица 1/Table 1

Анапластический рак. Классификация TNM
Anaplastic thyroid cancer. TNM Classification

Стадия IVA/Stage IV A	T1-3a	N0/Nx	M0
	T1-3a	N1	M0
Стадия IVB/Stage IV B	T3b	N любая/any N	M0
	T4a-b	N любая/any N	M0
Стадия IVC/Stage IV C	T любая/any T	N любая/any N	M1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Классификация TNM

Американский объединенный комитет по раку (AJCC) определяет все случаи АРЩЖ как IV стадию. К стадии IVA относятся интратиреоидные опухоли (T1a–T3a) без поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов (N0 и M0), опухоли стадии IVB характеризуются выраженным экстраиреоидным распространением (T3b–T4b; любое N и M0). В стадию IVC включены опухоли любого местного распространения с отдаленным метастазированием (любой T, любой N, M1) [7] (табл. 1).

Клиническая картина

Наиболее частыми клиническими проявлениями АРЩЖ являются симптомы, связанные с компрессией органов шеи: охриплость, боль в шее, дисфагия, одышка и стридор [8]. Примерно у 97 % пациентов с АРЩЖ отмечено быстрое увеличение массы щитовидной железы с удвоением объема опухоли в течение 1 нед [8]. Поражение опухолью регионарных лимфатических узлов и инвазия опухоли в возвратный гортанный нерв отмечаются у 40 и 30 % пациентов соответственно [9]. Опухоль также может поражать соседние анатомические структуры, такие как мышцы (65 %), трахея (46 %), пищевод (44 %) и гортань (13 %) [10]. Отдаленные метастазы обнаруживаются примерно у половины больных на момент постановки диагноза и еще у 25 % развиваются во время болезни [10]. Чаще всего отдаленные метастазы развиваются в легких (80 %), костях (6–16 %) и головном мозге (5–13 %) [11, 12]. Нередкая причина смерти пациентов – быстрое местное прогрессирование АРЩЖ, приводящее к удушью.

Инструментальная диагностика

Основные задачи инструментальной диагностики при АРЩЖ – оценить распространенность опухоли, возможность ее полного удаления, эффективность лечения и выявить рецидив заболевания. Чаще всего для этого используются ультразвуковое исследование шеи, компьютерная томография, эзофагоскопия и бронхоскопия. При УЗИ шеи возможно оценить размеры первичной опухоли щитовидной железы, поражение центральных и боковых

групп лимфатических узлов шеи, выполнить под контролем УЗИ тонкоигольную аспирационную биопсию и трепанбиопсию опухоли с последующим цитологическим и иммуногистохимическим исследованием для подтверждения предположительного клинического диагноза анапластической карциномы. При подозрении на инвазию пищевода/трахеи необходимо эндоскопическое исследование (бронхоскопия и эзофагоскопия), дополненное биопсией тканей из места инвазии с последующим морфологическим исследованием.

КТ с внутривенным контрастированием в режиме «все тело» позволяет точно определить границы первичной опухоли, количество и размеры пораженных регионарных лимфоузлов, оценить вовлечение в опухолевый процесс сосудов, трахеи, пищевода, выявить отдаленные метастазы.

ПЭТ/КТ, в дополнение к стандартным диагностическим методикам, помогает наблюдать за метаболическим и рентгенологическим ответом на лечение, на ранних стадиях выявлять рецидив/прогрессирование заболевания. Для АРЩЖ ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ обладает наивысшими показателями чувствительности (до 100 %) и специфичности (до 90 %) по сравнению со стандартными рентгенологическими методиками, что позволяет выявлять значимо большее количество очагов. Ограничивающая разрешающая способность ПЭТ/КТ томографа – визуализация образований менее 5–6 мм, особенно в легких или печени [13, 14]. При наблюдении важно сравнивать динамику размеров опухолевых очагов при ПЭТ/КТ и КТ в виде однотипных исследований (нативных или после внутривенного контрастирования).

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием выполняется первым этапом, но с точки зрения морфологической диагностики поставить диагноз агрессивной формы рака на основании клеточного материала зачастую крайне сложно. Поэтому во всех случаях, подозрительных на АРЩЖ, необходимо выполнять толстоигольную биопсию с получением столбиков ткани для последующих гистологического и иммуногистохимического исследований, а также определения генетических мутаций. Во время проведения толстоигольной биопсии важно под УЗИ контролем выбирать

опухолевые участки для забора материала, представленные солидным компонентом, избегая зон некроза [15].

Существует консенсус в отношении того, что при выявлении диагноза АРЩЖ анализ на наличие мутации *BRAF^{V600E}* следует проводить на ранней стадии и в срочном порядке. Экспресс-тестирование *BRAF* может быть выполнено с помощью ИГХ [16]. Что позволяет в максимально короткий срок выделить группу пациентов с *BRAF^{V600E}*-положительным АРЩЖ, с ожидаемой высокой эффективностью таргетной терапии, значимо влияющей на общую выживаемость (ОВ).

Определение резектабельности опухоли

Абсолютно нерезектабельными (R2) могут считаться случаи инвазии опухоли в общую сонную или внутреннюю яремную вену, верхнюю полую вену, сосуды верхнего средостения, превертебральной фасции, пищевод. Изолированное вовлечение мышечных структур, трахеи, гортани, нервов (например, возвратный гортанный, блуждающий и диафрагмальный, грудино-ключично-сосцевидная мышца) требует индивидуального подхода с учетом распространенности заболевания, молекулярно-генетического статуса опухоли, ранее проведенного лечения, соматического статуса пациента, опыта хирурга и возможности достичь резектабельности R0/R1 без риска жизнеугрожающих осложнений [17].

Патоморфологические характеристики АРЩЖ

Анапластический рак щитовидной железы – это высокоинвазивная опухоль, с инфильтрацией прилегающих тканей щитовидной железы и других тканей, некрозом, выраженной митотической активностью, атипичными митозами, значительным ядерным плеоморфизмом и инвазией в лимфатические и кровеносные сосуды, что характеризует ее как опухоль с высоким потенциалом отдаленного метастазирования. Он характеризуется высокой степенью клеточной пролиферации независимо от морфологического подтипа. Соответственно, ожидаются высокая частота митозов (>1 митоза) и высокие индексы пролиферации Ki67 (обычно >30 %) [18], а отсутствие пролиферации предполагает альтернативный диагноз. Атипичные митозы также очень распространены, что отражает нестабильность генома, лежащую в основе развития АРЩЖ. Анапластический рак щитовидной железы может быть эпителиоидным [19], веретеннообразным [20], гигантоклеточным [20], плеоморфным [20], малоклеточным [20], рабдоидным [21], ангиоматоидным [20] или плоскоклеточным [20] (по данным обновленной классификации ВОЗ, плоскоклеточный рак щитовидной железы в настоящее время принято классифицировать как морфологический подтип АРЩЖ).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)

Тиреоид-специфические белки, такие как тиреоглобулин (ТГ) и тиреоидный фактор транскрипции 1 (ТТФ-1), отсутствуют в АРЩЖ, что отражает недифференцированную природу опухоли [20]. Значительная экспрессия ТГ или ТТФ-1 указывает на более высокие уровни дифференцировки щитовидной железы, что делает другие диагнозы более вероятными. ИГХ-окрашивание на PAX8 следует интерпретировать в правильном морфологическом контексте в комбинации панели маркеров ИГХ. Также АРЩЖ должен иметь индекс пролиферации Ki67 не менее 30 %, но чаще всего значительно выше [20].

Наличие мутации *TP53* является молекулярным признаком АРЩЖ [22]. Соответственно, ИГХ экспрессии белка p53 может предсказать соматическую мутацию *TP53* [18]. Хотя мутация *TP53* не является специфичной для АРЩЖ, поскольку встречается во многих новообразованиях высокой степени злокачественности, аномальная иммунореактивность p53 может подтвердить диагноз АРЩЖ. Стандартная панель маркеров ИГХ для оценки подозрения на АРЩЖ и результатов по сравнению с другими опухолями представлена в табл. 2.

Молекулярно-генетические факторы

Мутации *BRAF*, *NRAS* и *HRAS*, которые встречаются примерно в 60, 8,5 и 3,5 % при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) [23], могут быть обнаружены с большей частотой в опухолях АРЩЖ, содержащих участки ВДРЩЖ, чем в опухолях ВДРЩЖ [24], – *RAS* (10–50 %) и *BRAF* (10–50 %) соответственно. Таким образом, процесс дедифференцировки может быть вызван прогрессивным накоплением соматических мутаций в генах, связанных со злокачественными новообразованиями. Мутации, принимающие участие в дедифференцировке ВДРЩЖ, можно разделить на ранние мутации (*BRAF*, *RAS*, *NTRK*, *RET/PTC*), возникающие в ВДРЩЖ, и поздние мутации (*TERT* (30–75 %), *TP53* (40–80 %), *PIK3CA* (5–25 %), *PTEN* (10–25 %), *EIF1AX* (5–15 %)), приводящие к переходу ВДРЩЖ в НРЩЖ и АРЩЖ [25]. По сравнению с ВДРЩЖ, который характеризуется взаимноисключающими драйверными мутациями p53 [23], генетический профиль АРЩЖ может определяться наличием двух или более мутаций [6].

Лечение АРЩЖ

Хирургическое лечение

Определение показаний к хирургическому лечению АРЩЖ зависит от множества факторов: распространенность заболевания, состояние дыхательных путей, возможность проведения хирургического лечения с сохранением качества жизни пациентов (без ларингэктомии), функциональный

Таблица 2/ Table 2

Панель рутинных иммуногистохимических маркеров для оценки предполагаемого анапластического рака щитовидной железы и ожидаемых результатов по сравнению с другими типами опухолей ИГХ

A panel of routine immunohistochemical markers for evaluating suspected anaplastic thyroid carcinoma and their anticipated diagnostic outcomes in comparison with other tumor types (IHC)

ИГХ маркер/ IHC marker	ВДРЦЖ/ WDTC	НРЦЖ/ PDTC	АРЦЖ/ ATC	МРЦЖ/ MTC	Лимфома/ Lymphoma
Пан-цитокератин (СКпан)/ Pan-cytokeratin (СКпан)	+++	+++	+++/-	+++	–
TG/TG	+++	+/-	-	-	–
TTF-1	+++	+/-	-	+/-	–
BRAF ^{V600E}	+/-	-/+	-/+	-	–
PAX8	+++	+++	+/-	+/-	+/-
Ki67	<5 %	5–30 %	>30 %	<20 %	Вариабельно/Variable
Кальцитонин/Calcitonin	–	–	–	+++/-	–
РЭА/CEA	–	–	–	+++	–
p53/p53	- (редко+)/ (rarely +)	-/+	+/-	–	+/-
CD45/CD45	–	–	–	–	+++

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors

статус пациента (ECOG, пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного), возможность назначения неoadьювантной лекарственной терапии.

Резектабельный АРЦЖ

Резекция R0/R1 является единственной целью операции у пациентов с местнораспространенным АРЦЖ IVA. У 10 % пациентов с АРЦЖ опухоль располагается интратиреоидно, еще более редко (2–6 % случаев) АРЦЖ выявляется при морфологическом исследовании щитовидной железы по поводу ВДРЦЖ [25]. Тиреоидэктомия (48,6 %) с шейной лимфодиссекцией (59 %) (при этом ларингэктомия/фарингэктомия была выполнена у 1,7 % пациентов как часть операции) – наиболее распространенный объем хирургического лечения при АРЦЖ. Данный объем хирургического лечения является оптимальным у пациентов с резектабельной опухолью.

Данных об исходах гемитиреоидэктомии у пациентов с резектабельным АРЦЖ (нормальная контралатеральная доля на предоперационном УЗИ) недостаточно, целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении гемитиреоидэктомии при поражении опухолью одной доли щитовидной железы, повреждении ипсилатерального возвратного гортанного нерва или при отсутствии идентификации ипсилатеральных паращитовидных желез, с целью сохранения качества жизни и снижения риска развития двухстороннего пареза гортани и постоянного гипопаратиреоза [26].

В настоящий момент метаанализа, доказывающего влияние хирургического лечения на вы-

живаемость пациентов с АРЦЖ, не существует. Так, в метаанализе К.С. Bible et al. [26] большинство исследований, в которых оценивается роль хирургического вмешательства в АРЦЖ, описывают улучшение исходов после хирургического вмешательства, однако критерии включения в эти исследования были некорректны и могли повлиять на более благоприятные исходы: включались наиболее здоровые пациенты с наименее распространенным опухолевым процессом, не оценивалась резектабельность опухоли и все исследования были ретроспективными.

Нерезектабельный АРЦЖ

Резекция в объеме R2 возможна только с целью паллиативного лечения при риске обструкции дыхательных путей или пищевода у пациентов с генерализованным АРЦЖ IVB–IVC стадии. Трахеостомия выполняется у пациентов с развивающейся обструкцией дыхательных путей при невозможности выполнения другого объема хирургического вмешательства.

По данным Т. Hölting et al. [27], пациенты, перенесшие профилактическую трахеостомию, имели более низкую общую выживаемость в (2 мес) по сравнению с 5 мес у пациентов, которым не была выполнена трахеостомия. По данным О. Nilsson et al. [28], число пациентов, нуждающихся в трахеостомии, резко сократилось за последние четыре десятилетия при надлежащем применении лучевой терапии (ЛТ). В исследовании из 26 пациентов только 1 пациенту потребовалась трахеостомия, что позволяет предположить, что разумно используемая ЛТ может помочь избежать профилактической трахеостомии [6].

Лучевая терапия и системная химиотерапия (ХТ)

Учитывая высокую скорость прогрессирования АРЦЖ, целесообразно начинать ХТ как можно раньше. ЛТ следует начинать после заживления послеоперационной раны и при статусе ECOG (2–0) пациента. Планирование ЛТ следует начинать через 2–3 нед после операции при уменьшении послеоперационного отека. Химиотерапия может быть начата быстрее после операции, чем ЛТ, поскольку для ее безопасного применения требуется меньшая степень заживления операционной раны. В моноцентровом исследовании N. Prasongsook et al. сообщается, что среднее время от операции до химиотерапии составляет 19 дней, а среднее время от операции до начала лучевой терапии – 27 дней [29].

Предоперационная ЛТ

Проведение предоперационной ЛТ не показало преимуществ в выживаемости у пациентов с АРЦЖ [30]. В литературе доказанной роли неoadъювантной химиолучевой терапии на момент написания данной работы не найдено. Доступные научные исследования оценивают небольшие выборки ретроспективных пациентов. В опубликованных исследованиях всегда присутствует элемент предвзятости при выборе случая; неизменно пациенты с лучшим функциональным состоянием ECOG, более молодым возрастом и менее распространенным заболеванием получают более агрессивную комбинированную терапию.

Послеоперационная ЛТ

По данным базы SEER, включающей 516 пациентов, по данным многофакторного анализа, наряду с возрастом только комбинированное использование хирургического лечения и ЛТ было идентифицировано как независимый предиктор ОВ [31]. Учитывая большое количество пациентов и популяционный характер исследования, это самые убедительные и наименее предвзятые данные, доступные в настоящее время. Метаанализ 17 ретроспективных исследований, включавших 1 147 пациентов, также показал, что послеоперационная ЛТ + хирургическое лечение снижают риск смерти по сравнению с только хирургическим вмешательством [32].

Менее изученным методом, ввиду ограниченного количества установок (циклотронов) в мире, является применение нейтронно-фотонной терапии. Преимуществом такой терапии является отсутствие влияния на критические органы, снижение риска местного рецидива. Исследователями из г. Томска проведено экспериментальное лечение 15 пациентов с АРЦЖ: спустя 10–14 дней после хирургического лечения проводился послеоперационный курс НФТ с СОД 50–55 ИзоГр на область ложа ЩЖ и область удаленных метастатических лимфоузлов. Медиана выживаемости составила 14,4 мес, что больше, чем при стандартной лучевой

терапии, согласно данным зарубежных исследователей, что позволяет рассматривать такую терапию как одну из опций послеоперационного ведения пациентов с АРЦЖ [33].

Лучевая терапия у нерезектабельных пациентов

В работе N. Prasongsook et al. среди пациентов со стадией IVC общая выживаемость не различалась в зависимости от отсутствия/наличия ЛТ после хирургического лечения, таким образом, у пациентов с изначально нерезектабельным заболеванием химиолучевая терапия (ХЛТ) без применения таргетной терапии очень редко приводит к ответу опухоли на лечение и появлению возможности дальнейшего хирургического лечения [29]. Вопрос локального контроля до сих пор спорный, поскольку все подобные исследования являются ретроспективными с систематической ошибкой отбора; пациенты с менее распространенным заболеванием, лучшим функциональным состоянием и лучшими ожидаемыми результатами с большей вероятностью будут получать высокодозную лучевую терапию.

Таргетная терапия

Учитывая агрессивный характер опухоли, быстрое начало лечения имеет решающее значение для пациентов. Исторически основными группами препаратов были антрациклины (доксорубин) и таксаны (паклитаксел, доцетаксел), однако данная терапия обладает умеренной и временной клинической эффективностью при распространенном АРЦЖ [34]. Выживаемость пациентов со стадией IVC и нерезектабельным вариантом IVB, АРЦЖ не превышает 3 мес. Единственным вариантом продления жизни является поиск потенциальных мишеней воздействия на опухолевые клетки – таргетной терапии. Таргетная терапия требует удовлетворительного общего состояния пациента по шкале ECOG (0–2), а также, как правило, способности пациентов проглатывать таблетки/капсулы, потому что дисфагия является нередким явлением при распространенном АРЦЖ. Данные ограничения могут приводить к систематической ошибке результатов исследования. В случае отсутствия ответа на проводимую таргетную терапию или ее недоступности цитотоксическая химиотерапия остается единственным системным терапевтическим вариантом [34].

BRAF^{V600E}-положительный АРЦЖ

Мутация *BRAF*^{V600E} является наиболее часто встречающейся мутацией в клетках АРЦЖ, наблюдаемой в 50–70 % случаев [35]. В мае 2018 г. комбинация ингибиторов *BRAF/MEK*, дабрафениб плюс траметиниб, была одобрена FDA США для пациентов с АРЦЖ, имеющих мутацию гена *BRAF*^{V600E}. Терапия, направленная на ген *BRAF*, может вызвать клинически значимую регрессию опухоли у этих пациентов. Последние данные

свидетельствуют о том, что хирургическое лечение после благоприятного ответа на неоадьювантную терапию ингибиторами *BRAF/MEK* может привести к заметному увеличению выживаемости у пациентов с АРЦЖ: 1-летняя ОВ – 94 % (n=20) [36]. Основной причиной является трансформация ранее нерезектабельной опухоли в резектабельную на фоне проведения терапии ингибиторами *BRAF/MEK* [37].

BRAF^{V600E}- отрицательный АРЦЖ

Лечение таких пациентов не отличается от стандартных подходов в лечении АРЦЖ. Генетическое тестирование должно быть сделано на ранней стадии диагностики, чтобы свести к минимуму задержку в начале системной терапии.

Перестройки генов NTRK, RET и ALK при АРЦЖ

Перестройки генов *NTRK* и *RET* являются редкими мутационными событиями, обнаруживаемыми в солидных опухолях, в том числе в ПРЦЖ, НРЦЖ, АРЦЖ, и почти всегда исключают другие драйверные мутации. Ингибиторы TRK, ларотректиниб и энтректиниб, одобрены FDA для лечения детей и взрослых с солидными опухолями с перестройками *NTRK*. Селективный ингибитор *RET*, селперкатиниб, также одобрен FDA в мае 2020 г. для пациентов с *RET/PTC* перестройками при раке щитовидной железы и легких, а также для пациентов с мутацией *RET* при медуллярном раке щитовидной железы. Учитывая немногочисленность данных пациентов с АРЦЖ в отношении селективных ингибиторов *RET* и *NTRK*, на данный момент рекомендовано их использование при АРЦЖ только в условиях клинических исследований либо off-label по решению врачебной комиссии.

Антиангиогенные препараты

Только один антиангиогенный препарат – Ленватиниб, мультикиназный ингибитор VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR, RET (одобренный FDA для ВДРЦЖ) – продемонстрировал эффективность при АРЦЖ в проспективном клиническом исследовании, проведенном в Японии, и на этом основании одобрен для использования в этой стране [38]. Из 17 пациентов с АРЦЖ 4 (24 %) ответили на лечение, со средней ОВ в 10,6 мес. Другие ретроспективные исследования также показали некоторую эффективность при АРЦЖ [39]. Тем не менее запланированное подтверждающее исследование 2-й фазы, проведенное на пациентах с АРЦЖ через Международную группу по онкологии щитовидной железы, было закрыто на промежуточном анализе из-за отсутствия эффективности Ленватиниба.

Сорафениб, Акситиниб, Гефинитиниб и Пазопаниб, используемые в качестве монотерапии, не продемонстрировали результатов, что свидетельствует о том, что ингибиторы киназ в совокупности могут иметь небольшую эффективность в отношении

АРЦЖ [38, 40]. Российский опыт применения Ленватиниба на 24 пациентах с АРЦЖ показал увеличение ОВ до 15 мес [41].

Одним из основных ограничений использования антиангиогенных препаратов у пациентов с АРЦЖ является риск кровотечения в этой популяции пациентов, где опухоль часто прорастает в трахею, пищевод и крупные сосуды. Быстрое уменьшение опухоли в ходе лечения может привести к появлению кровотечения и/или формированию свища [42].

Иммунотерапия

Исследования показали, что АРЦЖ экспрессирует иммунные маркеры, такие как PD-L1, а иммунная инфильтрация является отличительной чертой этого заболевания [43]. Так, по данным P. Adam et al., высокая экспрессия PD-L1 TPS>50 % наблюдается у 42 % пациентов с АРЦЖ, что может быть потенциальным предиктором для эффективности иммунотерапии [44]. Хотя ингибиторы контрольных точек одобрены для лечения различных солидных опухолей, ни один из них не одобрен FDA специально для АРЦЖ.

В исследовании NCI-MATCH (National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice) в одном из первых достоверно оценено применение иммунотерапии при АРЦЖ. Пациенты с высоким уровнем экспрессии PD-L1 получали лечение пембролизумабом, ингибитором PD-1. Результаты исследования показали, что у некоторых пациентов регистрировался частичный ответ на лечение и уменьшение размеров опухоли. Хотя общий ответ на лечение был ограничен, полученные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как пембролизумаб, могут быть полезными для подгруппы пациентов с АРЦЖ, имеющих высокий уровень экспрессии PD-L1. Схожие результаты были опубликованы в исследовании KEYNOTE-158.

В ходе РКИ NCT02404441 исследовался спартализумаб, в режиме 400 мг в/в каждые 4 нед, на 40 пациентах с АРЦЖ, из которых у 28 была выявлена экспрессия PD-L1, у 3 пациентов отмечался полный ответ на терапию, у 5 – частичный ответ (общий ответ на терапию составил 19 %), 24 пациента прогрессировали, у 8 пациентов исход был летальным. Ответ на PD-L1-ингибиторы был выше (>50 %) в группе пациентов с экспрессией PD-L1, и 1-летняя выживаемость составила 52,1 % [45].

Комбинированное лечение

Стоит помнить о том, что среднее время наступления терапевтического эффекта при использовании иммунотерапии в монорежиме, по разным источникам, может варьироваться от 1,5 до 2 мес, что является достаточно долгим, учитывая быстрое прогрессирование заболевания. Так, исследование по применению препарата пембролизумаб в монотерапии или его комбинации с ХЛТ было

преждевременно прекращено из-за быстрого летального исхода у трех обследованных пациентов [43]. Таким образом, поиск наиболее эффективной комбинации, сочетающей иммунотерапию и химио/таргетный компонент с управляемым профилем токсичности, является важной задачей.

На фоне умеренных успехов монотерапии исследователи начали изучать комбинированные подходы к лечению АРЦЖ. Одним из примеров является исследование, проведенное в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, которое изучало комбинацию пембролизумаба с таргетными препаратами, такими как ингибиторы киназ BRAF и MEK. В этом исследовании пациенты получали пембролизумаб в комбинации с таргетными агентами, что привело к более высоким показателям ответов на лечение и улучшению выживаемости по сравнению с монотерапией. Эти результаты подчеркивают важность комбинированных подходов и необходимость дальнейших исследований для оптимизации таких стратегий лечения.

В ретроспективном исследовании, проведенном в университетском медицинском центре Фрайбурга, анализировалась комбинация ленватиниба и пембролизумаба у шести пациентов с метастатическим АРЦЖ и двух пациентов с низкодифференцированным раком щитовидной железы [46] with frequently increased tumor mutational burden (ТМВ). Лечение включало ежедневный прием ленватиниба в дозах от 14 до 24 мг и пембролизумаба в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 нед. Основные результаты исследования: лучший общий ответ (BOR) у пациентов с АРЦЖ составил 66 % полных ремиссий (4/6 CR), 16 % стабилизации болезни (1/6 SD) и 16 % прогрессирования болезни (1/6 PD); у пациентов с низкодифференцированным раком щитовидной железы был зарегистрирован частичный ответ (PR 2/2); медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,75 мес для всех пациентов и 16,5 мес для пациентов с АРЦЖ, с продолжительностью лечения от 1 до 40 мес; у 4 из 8 пациентов развились нежелательные явления III/IV степени, требующие снижения дозы или прекращения приема Ленватиниба; медиана общей

выживаемости составила 18,5 мес, причем трое пациентов с АРЦЖ оставались живы, без рецидива на момент окончания исследования. Таким образом, на данное время результаты исследований показывают, что иммунотерапия может быть эффективной для части пациентов с АРЦЖ.

Заключение

Большая часть опубликованных зарубежных научных работ описывает либо ссылается на исследования с включением нерепрезентативных выборок. Современная классификация ВОЗ (2022) меняет определения АРЦЖ, что делает частично не актуальными прошлые работы. В процессе написания данного обзора мы выявили следующие расхождения:

1) распределение по стадиям не отражает реального распространения данных пациентов. В исследовании включаются пациенты стадии IVA, IVB (R0/1), хотя в реальной клинической практике крайне редко данные пациенты представлены резектабельными вариантами АРЦЖ, большая часть пациентов представлена стадиями IVB, IVС. Таким образом, наиболее здоровым пациентам проводилось наиболее агрессивное лечение;

2) в клинические исследования включаются пациенты со статусом ECOG 0–1, а также те, кто мог проглатывать таблетированные формы лекарственных препаратов – данная категория больных редка в реальной клинической практике.

По-прежнему остаются нерешенными вопросы, связанные с определением места хирургического этапа как в комбинированном лечении пациентов с АРЦЖ, так и в самостоятельном варианте. Не определена роль мутации *BRAFV600E* в прогнозировании течения АРЦЖ. Отсутствует оценка эффективности таргетной терапии и адекватных статистических показателей для оценки результатов лечения. Учитывая последние данные эффективности таргетной, иммунотерапии и их комбинации, уход от агрессивной хирургической практики в пользу таргетной/иммунотерапии при невозможности радикального хирургического лечения оказывается более эффективным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Ghossein R.A., Juhlin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1): 27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
- Nikiforov Y.E. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol.* 2004; 15(4): 319–27. doi: 10.1385/ep:15:4:319.
- Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225–49. doi: 10.3322/caac.20006.
- Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA.* 2006; 295(18): 2164–67. doi: 10.1001/jama.295.18.2164.
- Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer: SEER National Cancer Institute* [Internet]. [cited 01.08.2025]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- Landa I., Ibrahimovic T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., Xu B.,

Schultz N., Berger M.F., Sander C., Taylor B.S., Ghossein R., Ganly I., Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016; 126(3): 1052–66. doi: 10.1172/JCI85271.

7. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM Classification Of Malignant Tumours.* 8th ed., Wiley-Blackwell, 2016. 272 p.

8. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid.* 2000; 10(7): 587–94. doi: 10.1089/thy.2000.10.587.

9. Nel C.J., van Heerden J.A., Goellner J.R., Gharib H., McConahay W.M., Taylor W.F., Grant C.S. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60(1): 51–58. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65285-9.

10. Glaser S.M., Mandish S.F., Gill B.S., Balasubramani G.K., Clump D.A., Beriwal S. Anaplastic thyroid cancer: Prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck.* 2016; 38s1. doi: 10.1002/hed.24384.

11. Venkatesh Y.S., Ordóñez N.G., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Samaan N.A. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer*. 1990; 66(2): 321–30. doi: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::aid-cnrcr2820660221>3.0.co;2-a.
12. Ганина К.А., Махонин А.А., Владимиров Т.Ю. Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы. Голова и шея. Российский журнал. 2023; 11(1): 85–92. [Ganina C.A., Mahonin A.A., Vladimirov T.Ju. Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer. Head and neck. *Russian Journal*. 2023; 11(1): 85–92 (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.1.85-92. EDN: VDAFGK.
13. Ciarallo A., Marcus C., Taghipour M., Subramaniam R.M. Value of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography Patient Management and Outcomes in Thyroid Cancer. *PET Clin*. 2015; 10(2): 265–78. doi: 10.1016/j.cpet.2014.12.009.
14. Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В., Устинова Т.В., Слащук К.Ю., Воробьев С.Л., Серженко С.С., Абросимов А.Ю., Курянцева А.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Поляков А.П., Феденко А.А., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Трушин А.Ю., Каприн А.Д., Захарова Г.С. Лечение BRAFV600E-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 131–44. [Nikiforovich P.A., Rumiantsev P.O., Sleptsov I.V., Ustinova T.V., Slaschchuk K.Yu., Vorobyev S.L., Serzhenko S.S., Abrosimov A.Yu., Kudryavtseva A.V., Semenov A.A., Chernikov R.A., Polyakov A.A., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Paychadze A.A., Trushin A.Y., Kaprin A.D., Zakharova G.S. Treatment of BRAFV600E positive anaplastic thyroid carcinoma: Case report. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 131–44. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144. EDN: UOBQYE.
15. Cunha C., Mousinho F., Saraiva C., Sequeira Duarte J. Follicular lymphoma of the thyroid and the role of core needle biopsy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023. doi: 10.1530/EDM-21-0196.
16. Bailey M.H., Tokheim C., Porta-Pardo E., et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018; 174(4): 1034–35. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.034. Erratum for: *Cell*. 2018; 173(2): 371–85. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.060.
17. Lawless A.K., Kumar S., Bindra J., Sywak M., Chou A., Turchini J., Papachristos A., Wijewardene A., Sidhu S., Ahadi M., Tacon L., Glover A., Clark K., Tsang V., Pang L., Clifton-Bligh R.J., Robinson B., Gill A.J., Guminski A., Eade T., Gild M.L. Anaplastic thyroid cancer: A review of recent evidence and summary of an Australian institutional protocol. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2024; 20(6): 681–89. doi: 10.1111/ajco.14106.
18. Deeken-Draisey A., Yang G.Y., Gao J., Alexiev B.A. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol*. 2018; 82: 140–48. doi: 10.1016/j.humpath.2018.07.027.
19. Wan S.K., Chan J.K., Tang S.K. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma. A mimic of Reidel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol*. 1996; 105(4): 388–93. doi: 10.1093/ajcp/105.4.388.
20. Xu B., Fuchs T., Dogan S., Landa L., Katabi N., Fagin J.A., Tuttle R.M., Sherman E., Gill A.J., Ghossein R. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020; 30(10): 1505–17. doi: 10.1089/thy.2020.0086.
21. Carda C., Ferrer J., Vilanova M., Peydró A., Llombart-Bosch A. Anaplastic carcinoma of the thyroid with rhabdomyosarcomatous differentiation: a report of two cases. *Virchows Arch*. 2005; 446(1): 46–51. doi: 10.1007/s00428-004-1123-0.
22. Salvatore D., Celetti A., Fabien N., Paulin C., Martelli M.L., Battaglia C., Califano D., Monaco C., Viglietto G., Santoro M., Fusco A. Low frequency of p53 mutations in human thyroid tumours; p53 and Ras mutation in two out of fifty-six thyroid tumours. *Eur J Endocrinol*. 1996; 134(2): 177–83. doi: 10.1530/ej.0.1340177.
23. *Cancer Genome Atlas Research Network*: Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A., et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014; 159(3): 676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
24. Foote R.L., Molina J.R., Kasperbauer J.L., Lloyd R.V., McIver B., Morris J.C., Grant C.S., Thompson G.B., Richards M.L., Hay I.D., Smallridge R.C., Bible K.C. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid*. 2011; 21(1): 25–30. doi: 10.1089/thy.2010.0220.
25. Volante M., Lam A.K., Papotti M., Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol*. 2021; 32(1): 63–76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
26. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., Brito J.P., Cabanillas M.E., Clark T.J. Jr, Di Cristofano A., Foote R., Giordano T., Kasperbauer J., Newbold K., Nikiforov Y.E., Randolph G., Rosenthal M.S., Sawka A.M., Shah M., Shaha A., Smallridge R., Wong-Clark C.K. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021; 31(3): 337–86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid*. 2021; 31(10): 1606–7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
27. Höltling T., Meybier H., Buhr H. Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 1990; 102(9): 264–66.
28. Nilsson O., Lindeberg J., Zedenius J., Ekman E., Tennvall J., Blomgren H., Grimelius L., Lundell G., Wallin G. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg*. 1998; 22(7): 725–30. doi: 10.1007/s002689900460.
29. Prasongsook N., Kumar A., Chintakuntlawar A.V., Foote R.L., Kasperbauer J., Molina J., Garces Y., Ma D., Wittich M.A.N., Rubin J., Richardson R., Morris J., Hay I., Fatourehchi V., McIver B., Ryder M., Thompson G., Grant C., Richards M., Sebo T.J., Rivera M., Suman V., Jenkins S.M., Smallridge R.C., Bible K.C. Survival in Response to Multimodal Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(12): 4506–14. doi: 10.1210/je.2017-01180.
30. Tennvall J., Lundell G., Wahlberg P., Bergenfelz A., Grimelius L., Akerman M., Hjelm Skog A.L., Wallin G. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*. 2002; 86(12): 1848–53. doi: 10.1038/sj.bjc.6600361.
31. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005; 103(7): 1330–35. doi: 10.1002/encr.20936.
32. Kwon J., Kim B.H., Jung H.W., Besic N., Sugitani I., Wu H.G. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016; 59: 34–45. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.015.
33. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Новиков В.А., Старцева Ж.А. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. М., 2021. 328 с. [Choynzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Novikov V.A., Startseva Zh.A. Neutron therapy for head and neck cancer. Moscow, 2021. 328 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-907366-38-1. EDN: ZRLMKP.
34. Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В., Бойко Н.С., Гронская Ю.А., Тимофеева Н.И., Черников Р.А. Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2022; 12(4): 33–38. [Nikiforovich P.A., Polyakov A.P., Sleptsov I., Boyko N.S., Gronskaya Yu.A., Timofeeva N., Chernikov R.A. Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022; 12(4): 33–38. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38. EDN: CFFEPX.
35. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., Hartmaier R., Deaver K.E., Davis S., French J.D., Borre P.V., LaBarbera D.V., Tan A.C., Schweppe R.E., Fishbein L., Ross J.S., Haugen B.R., Bowles D.W. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(13): 3059–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
36. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., Wang J.R., Ferrarotto R., Lu C., Williams M.D., Gunn G.B., Hofmann M.C., Cote G., Sperling J., Gross N.D., Sturgis E.M., Goepfert R.P., Lai S.Y., Cabanillas M.E., Zafereo M. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000–2019. *JAMA Oncol*. 2020; 6(9): 1397–404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
37. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C., Cabanillas M.E., Urbanowitz G., Mookerjee B., Wang D., Rangwala F., Kean B. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
38. Baek S.K., Lee M.C., Hah J.H., Ahn S.H., Son Y.I., Rho Y.S., Chung P.S., Lee Y.S., Koo B.S., Jung K.Y., Lee B.J. Role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma: Korean nationwide multicenter study of 329 patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000 to 2012. *Head Neck*. 2017; 39(1): 133–39. doi: 10.1002/hed.24559.
39. Iyer P.C., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Habra M.A., Zafereo M., Gross N., Hess K.R., Gule-Monroe M., Williams M.D., Cabanillas M.E. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018; 28(1): 79–87. doi: 10.1089/thy.2017.0285.
40. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V., Hall N.C., King M., Stevens R., Liang J., Wakely P.E. Jr, Vasko V.V., Saji M., Rittenberry J., Wei L., Arbogast D., Collamore M., Wright J.J., Grever M., Shah M.H. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(10): 1675–84. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
41. Исаев П.А., Полюкин В.В., Северская Н.В., Ильин А.А., Плугарь А.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты лечения больных недифференцированной карциномой щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2022; 12(4): 17–24. [Isaev P.A., Polkin V.V., Severskaya N.V., Ilyin A.A., Plugar A.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Results of treatment of patients with poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Head*

and Neck Tumors. 2022; 12(4): 17–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-17-24. EDN: IZYYVTI.

42. Iwasaki H., Toda S., Saganuma N., Murayama D., Nakayama H., Masudo K. Lenvatinib vs. palliative therapy for stage IVC anaplastic thyroid cancer. *Mol Clin Oncol.* 2020; 12(2): 138–43. doi: 10.3892/mco.2019.1964.

43. Chintakuntlawar A.V., Rumilla K.M., Smith C.Y., Jenkins S.M., Foote R.L., Kasperbauer J.L., Morris J.C., Ryder M., Alsidawi S., Hilger C., Bible K.C. Expression of PD-1 and PD-L1 in Anaplastic Thyroid Cancer Patients Treated With Multimodal Therapy: Results From a Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(6): 1943–50. doi: 10.1210/jc.2016-3756.

44. Adam P., Kircher S., Sbiere I., Koehler V.F., Berg E., Knösel T., Sandner B., Fenske W.K., Bläker H., Smaxwil C., Zielke A., Sipos B., Allelein S., Schott M., Dierks C., Spitzweg C., Fassnacht M., Kroiss M. FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.712107.

45. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T., Ponce Aix S., Lin C.C., Ramlau R., Butler M.O., Delord J.P., Gelderblom H., Ascierto P.A., Fasolo A., Führer D., Hüttner-Krönke M.L., Forde P.M., Wrona A., Santoro A., Sadow P.M., Szpakowski S., Wu H., Bostel G., Faris J., Cameron S., Varga A., Taylor M. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(23): 2620–27. doi: 10.1200/JCO.19.02727.

46. Dierks C., Seufert J., Aumann K., Ruf J., Klein C., Kiefer S., Rassner M., Boerries M., Zielke A., la Rosee P., Meyer P.T., Kroiss M., Weißenberger C., Schumacher T., Metzger P., Weiss H., Smaxwil C., Laubner K., Duyster J., von Bubnoff N., Miething C., Thomusch O. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2021; 31(7): 1076–85. doi: 10.1089/thy.2020.0322.

Поступила/Received 13.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 29.01.2025

Принята к публикации/Accepted 21.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорович Петр Алексеевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7305-5232. Author ID (Scopus): 57209572659. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

Слащук Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной терапии, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3079-8033. Author ID (Scopus): 57192192400. ORCID: 0000-0002-3220-2438.

Тимофеева Наталья Игоревна, кандидат медицинских наук, хирург, эндокринолог, онколог хирургического (эндокринологического) отделения, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7693-0665. Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021. Author ID (Scopus): 57215861367. ORCID: 0000-0001-6594-8845.

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением микрохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры пластической хирургии с курсом офтальмологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6145-1424. Author ID (Scopus): 57196050979. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Слепцов Илья Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндокринной хирургии Северо-Западного центра эндокринологии; заведующий кафедрой эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; главный специалист хирургического (эндокринологического) отделения, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2481-4331. Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Рейнберг Мария Валентиновна, аспирант, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7959-9623. Author ID (Scopus): 59076052500. ORCID: 0009-0002-1632-2197.

Черников Роман Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим (эндокринологическим) отделением, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7093-1088. Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. Author ID (Scopus): 57190294900. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Никифорович Петр Алексеевич: написание основной части статьи, значительный вклад в концепцию, структуру и обзор литературы.

Слащук Константин Юрьевич: написание статьи, предоставление критических замечаний и ценной обратной связи, тщательный обзор статьи.

Тимофеева Наталья Игоревна: предоставление критических замечаний и ценной обратной связи.

Поляков Андрей Павлович: помощь в организации дизайна работы, внесение финальных корректировок, внесение критических замечаний и рекомендаций.

Слепцов Илья Валерьевич: помощь в курации проекта, внесение ценных рекомендаций, комментариев.

Рейнберг Мария Валентиновна: правка статьи, внесение рекомендаций.

Черников Роман Анатольевич: помощь в курации проекта, внесение ценных рекомендаций, комментариев.

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

Petr A. Nikiforovich, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57209572659. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD, Senior Researcher, Radionuclide Therapy Department, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57192192400. ORCID: 0000-0002-3220-2438.

Natalia I. Timofeeva, MD, PhD, Surgeon, Endocrinologist, Oncologist, Surgical (Endocrinological) Department, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021. Author ID (Scopus): 57215861367. ORCID: 0000-0001-6594-8845.

Andrey P. Polyakov, MD, DSc, Professor, Head of the Microsurgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Plastic Surgery with Ophthalmology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57196050979. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Илья V. Sleptsov, MD, DSc, Professor, Head of the Endocrine Surgery Department, North-West Endocrinology Centre; Head of the Endocrine Surgery Department, Saint Petersburg State University; Chief Specialist of the Surgical (Endocrinology) Department, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Maria V. Reinberg, MD, Postgraduate, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 59076052500. ORCID: 0009-0002-1632-2197.

Roman A. Chernikov, MD, DSc, Head of Surgical (Endocrinological) Department, Surgeon, Oncologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. Author ID (Scopus): 57190294900. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Petr A. Nikiforovich: writing of the manuscript, study conception and design, literature review.

Konstantin Yu. Slashchuk: writing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia I. Timofeeva: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey P. Polyakov: study design, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Илья V. Sleptsov: project supervision, making valuable recommendations and comments.

Maria V. Reinberg: editing the manuscript, making recommendations.

Roman A. Chernikov: project supervision, making valuable recommendations and comments.

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: *Ладык К.К., Ищенко Р.В., Костямин Ю.Д.* Сравнительная характеристика эмболизации и лигирования правой ветви портальной вены (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2025; 24(2): 144–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-144-149

For citation: *Ladyk K.K., Ishchenko R.V., Kosteammin Y.D.* Comparative characteristics of embolization and ligation of the right branch of the portal vein (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2025; 24(2): 144–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-144-149

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБОЛИЗАЦИИ И ЛИГИРОВАНИЯ ПРАВОЙ ВЕТВИ ПОРТАЛЬНОЙ ВЕНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.К. Ладык, Р.В. Ищенко, Ю.Д. Костямин

ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России
Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, 283045, пр. Ленинский, 47

Аннотация

Цель исследования – сравнение методов механической редукции кровотока в правой ветви портальной вены (эмболизация, portal vein embolization – PVE и лигирование, portal vein ligation – PVL) как неoadъювантного этапа лечения перед обширными резекциями печени с целью индукции викарной гипертрофии ремнанта (future liver remnant – FLR) для профилактики пострезекционной печеночной недостаточности (ПРПН) на основе анализа литературных данных. **Материал и методы.** Проведен анализ 28 литературных источников, опубликованных с 2001 по 2024 г. в таких базах данных, как PubMed, ScienceDirect, International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Поиск статей в базе данных PubMed выполнялся с тегами «portal vein embolization» и «portal vein ligation» с параметрами «Free full text», «Review», «5 years», как релевантные отобрано 22 статьи. **Заключение.** В результате анализа литературных данных выяснилось, что в ходе сравнительной характеристики PVE и PVL однозначного мнения авторов по поводу степени гипертрофии FLR при первом или втором методе, в целом, не прослеживается. Однако большинство авторов рекомендуют применять PVL. В отношении временного интервала между PVE/PVL и вторым этапом операции также нет единой точки зрения. Значимая часть авторов для усиления регенераторного потенциала рекомендуют дополнительную эмболизацию IV сегмента, что сопряжено с техническими сложностями и требует наработанных навыков. Широко освещена проблема постокклюзионного прогрессирования опухолевого процесса, чаще всего после PVE. Данный факт объясняется гемодинамической перестройкой, стимуляцией выработки цитокинов и факторов роста. Представлены случаи недостаточной гипертрофии FLR как результат развития внутрипеченочных коллатералей, особенно после PVL. В качестве альтернативного метода, способствующего профилактике данного явления, предложена ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy). Осложнения после PVE/PVL освещены скудно, с единичными описаниями контрлатеральной эмболизации, внутрибрюшной холереи либо геморрагии, отдаленного перипортального фиброза. На данный момент PVE остается золотым стандартом в качестве первого этапа при двухэтапных обширных резекциях печени, предупреждающим развитие пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: эмболизация правой ветви портальной вены (PVE), лигирование правой ветви портальной вены (PVL), пострезекционная печеночная недостаточность, ремнант, FLR, рак печени.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EMBOLIZATION AND LIGATION OF THE RIGHT BRANCH OF THE PORTAL VEIN (LITERATURE REVIEW)

K.K. Ladyk, R.V. Ishchenko, Y.D. Kostyamin

V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia
47, Leninsky Ave., Donetsk, 283045, Donetsk People's Republic, Russia

Abstract

The purpose of the study was to compare the methods of mechanical reduction of blood flow in the right branch of the portal vein: portal vein embolization (PVE) and portal vein ligation (PVL) as a neoadjuvant treatment before extended hepatectomy to induce hypertrophy of the future liver remnant (FLR) for the prevention of post-resection hepatic failure (PRHF). **Material and Methods.** A total of 28 publications from PubMed and ScienceDirect databases, the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, monographs and guidelines for physicians, covering the period from 2001 to 2004, were analyzed. The search for articles in the PubMed database was conducted using the key words: "portal vein embolization" and "portal vein ligation" with the parameters "Free full text", "Review", "5 years". 22 articles were selected as relevant. **Conclusion.** In general, no clear and unanimous opinion was found among the authors regarding the rate of FLR hypertrophy between the PVE and PVL methods. However, most authors recommended PVL. As for the time interval from PVE/PVL to the second stage of surgery, the opinions were equally bipolar. Many authors recommended additional segment IV embolization to enhance the regenerative potential, which is associated with technical difficulties and requires advanced skills. The problem of post-occlusion tumor progression was widely reported, the highest percentage of cases was described after PVE. This fact is explained by hemodynamic restructuring, stimulation of cytokine and growth factor production. The cases of insufficient FLR hypertrophy due to the development of intrahepatic collaterals, especially after PVL, were described. Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) was proposed as an alternative to prevent this complication. Complications after PVE/PVL were poorly described, with isolated reports of contralateral embolization, intra-abdominal choleraemia or hemorrhage, and distant periportal fibrosis. To date, PVE remains the gold standard as the first stage of two-stage extensive liver resections, as a prevention of post-resection liver failure.

Key words: right portal vein embolization (PVE), right portal vein ligation (PVL), post-resection liver failure, remnant, FLR, liver cancer.

Введение

В настоящее время, наряду с трансплантацией, резекция печени по-прежнему остается одним из самых сложных и единственным радикальным методом лечения большинства злокачественных и доброкачественных, первичных и метастатических опухолей печени, обширных абсцедирующих и паразитарных поражений ее паренхимы. Несмотря на значительный методологический прогресс в этой области, с объективным улучшением результатов, остаются до конца не решенными вопросы осложнений, среди которых на первый план выступает пострезекционная печеночная недостаточность (ПРПН), являющаяся основной причиной смерти после подобных операций [1–3]. Менее часто встречающиеся осложнения целесообразно разделить на неспецифические, такие как реактивный плеврит, ателектаз, пневмония, катетерные инфекции, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, коагулопатии, инфекции области хирургического вмешательства и другие, а также специфические для резекции печени осложнения: формирование биллом, наружных желчных свищей, гематом и кровотечений из культи печени [4]. При

этом если тактика, сроки и способы курации последних в большей степени изучены и отработаны, то лечение и профилактика ПРПН остаются дискуссионными. Целый ряд разработанных методов предоперационного прогнозирования и профилактики ПРПН, безусловно, имеет клинически и статистически доказанную эффективность. Однако из-за различных концепций технической реализации они имеют разную эффективность в каждом случае, что требует строгого индивидуального подхода. Из хирургических методов профилактики ПРПН в настоящее время в мире известны и внедрены в практику технологии, позволяющие добиться уменьшения в размерах опухолевого субстрата (эмболизация и химиоэмболизация ветвей печеночной артерии, варианты местной абляции и пр.), редукции кровотока по правой ветви воротной вены в вариантах PVE и PVL с целью индукции компенсаторной гипертрофии FLR, а также двухэтапные резекции печени (ALPPS, RALPPS, сплит-резекции) [5]. Появляются сообщения о внедрении и апробации эндоваскулярной депривации печеночных вен (liver venous deprivation, LVD) в дополнение к PVE, с обнадеживающими результа-

тами в виде ускоренной гипертрофии остаточной печени в группе PVE + LVD (51,2 %) по сравнению с группой PVE (31,9 %) [6].

Методика ALPPS была разработана в 2012 г. как альтернатива PVE и PVL после ряда публикаций о недостаточной гипертрофии FLR [1, 7]. Однако метаанализ 2022 г., проведенный в Китае, наряду с подтверждением ускоренной регенерации FLR и сокращением срока до выполнения гемигепатэктомии, выявил более высокий процент осложнений в группе ALPPS по шкале Clavien–Dindo и 90-дневной смертности [2]. При этом существенной разницы в частоте резекции R0 не выявлено. В связи с этим, несмотря на ускоренный регенераторный потенциал, ALPPS широкого распространения в мире и странах СНГ не получила, оставляя на данный момент PVE и PVL в качестве методов выбора.

Викарная гипертрофия печени после перевязки портальной вены в эксперименте на животных впервые описана P. Rous, L.D. Larimore в 1920 г., впоследствии различными исследователями показано, что морфологические и биохимические аспекты регенерации печени у человека и животных идентичны [8, 9]. Во всех вариантах механической редукции кровотока по правой ветви портальной вены происходят функциональное перераспределение кровотока в FLR, а также активация регенеративного цикла за счет фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), который стимулирует синтез ДНК в гепатоцитах и эпителии желчных протоков, а также другими активирующими триггерами, которые синтезируются в гепатоцитах, звездчатых клетках, клетках Купфера, в числе которых фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1, ИЛ-6 [10, 11]. Отечественными и зарубежными авторами выявлено, что для профилактики ПППН объем FLR должен быть при неизменной паренхиме печени не менее 20–30 %, при стеатозе или после цикла химиотерапии – 30–40 % и не менее 40 % при цирротических изменениях и холестазах [1, 11–15].

Среди большого массива литературных данных в отношении каждого метода встречаются различные точки зрения относительно показаний, эффективности и осложнений. Помимо положительных сторон PVE и PVL, отмечаются и отрицательные, такие как отсутствие гипертрофии либо ее недостаточность, необходимость повторных процедур, эмболизация контрлатеральной доли, геморрагии, холерея, имплантационная диссеминация и прочие [16]. В связи с этим есть необходимость в проведении литературного обзора с попыткой стратификации по модели «риск – польза» при выполнении PVE/PVL.

Цель исследования – сравнение методов механической редукции кровотока в правой ветви портальной вены (эмболизация, portal vein embolization – PVE и лигирование, portal vein ligation –

PVL) как неoadъювантного этапа лечения перед обширными резекциями печени с целью индукции викарной гипертрофии ремнанта (future liver remnant – FLR) для профилактики пострезекционной печеночной недостаточности (ППН) на основе анализа литературных данных.

Нами проведен анализ 28 литературных источников, опубликованных с 2001 по 2024 г. в таких базах данных, как PubMed, ScienceDirect, International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Поиск статей в базе данных PubMed выполнялся с тегами «portal vein embolization» и «portal vein ligation» с параметрами «Free full text», «Review», «5 years», как релевантные отобрано 22 статьи.

Степень гиперплазии ремнанта

В результате анализа отобранного материала выявлено, что наиболее дискуссионным остается вопрос о степени викарной гиперплазии и сроках до второго, радикального, этапа лечения, при использовании методов PVE и PVL, которые в подавляющем большинстве случаев сравниваются с ALPPS. Представляется интересным тот факт, что практически во всех материалах используется термин «гипертрофия», хотя патогистологически процесс представляет собой гиперплазию (митоз) [11]. По данным G. Cassese et al. и Y. Sugowara et al., около 80 % больных после выполненной PVE готовы перенести второй радикальный этап лечения в виде гемигепатэктомии не ранее чем через 6–8 нед [1, 17]. Что касается PVL, то, по мнению A.A. Schnitzbauer et al., гиперплазия FLR происходит в значительно более сжатые сроки – около 9 сут [18]. По мнению этих же авторов, до 20 % пациентов обречены на невыполнимость второго этапа лечения ввиду недостаточной гипертрофии ремнанта [1]. Опубликованный в 2022 г. сетевой метаанализ, включающий 27 исследований и охватывающий 2 075 пациентов, выявил степень гипертрофии FLR в 55,25 % (ДИ 45,27–65,24 %) при PVE и 58,42 % (ДИ 37,62–79,23 %) – при PVL. При этом временной интервал до операции при PVL был больше, чем при PVE: – 43,37 дня (ДИ 64,11–22,62) против 32,79 дня (ДИ –42,92–22,66) соответственно [2]. В то же время метаанализ 2017 г. включает 1 953 пациента, которым выполнено PVE, и 123 пациента, перенесших PVL. Авторами не выявлено значимой разницы в средних показателях относительной частоты гипертрофии ремнанта – 43,2 % при PVE и 38,5 % при PVL (p-value=0,386), частота осложнений оказалась сопоставимой – 3,9 % при PVE и 5,2 % при PVL (p-value=0,397), смертность в течение 30 дней также значимо не отличалась – 3,8 % при PVE и 2,8 % при PVL (p-value=0,795). Доля больных, не оперированных по причине недостаточной гипертрофии FLR, в группе PVL составила 0 %, в группе PVE – 4,3 % [19]. Также J. Heil et al. указывают на сопоставимые результаты степени

гипертрофии при PVE и PVL [20]. В качестве модификаций PVE, усиливающих потенциал роста FLR, многими авторами предложена дополнительная эмболизация IV сегмента («высококачественная» PVE), рекомендуемая в подавляющем большинстве случаев перед расширенной правосторонней гемигепатэктомией [1, 16, 20, 21]. При этом подчеркивается необходимость сохранения вен к II и III сегментам, что подразумевает определенные технические сложности [16].

Вероятность опухолевой прогрессии

Из числа неблагоприятных факторов после PVE наиболее широко освещена проблема постэмболизационной прогрессии. Причем сообщается о случаях продолженного роста как в эмболизированной, так и в неэмболизированной доле печени. Обсуждая причины данного состояния, авторы указывают на перераспределение портальной и артериальной гемодинамики в печени [1, 22, 23]. Многочисленными исследованиями доказан факт кровоснабжения первичных и вторичных опухолей печени, особенно высокодифференцированных, именно из артериального бассейна. Пролонгация роста также объясняется стимуляцией выработки провоспалительных цитокинов и факторов роста после редукции кровотока [1, 22]. N. Kokudo et al. при оценке пролиферативной активности колоректальных метастазов печени после PVE приводится сравнение группы из 18 пациентов, которым выполнена обширная резекция печени с предварительной PVE, с группой из 29 пациентов, которые перенесли резекцию без предварительной PVE. Выявлено значимое увеличение объема опухолевых сателлитов – с 223 мл до 270 мл (+20,8 %, p -value=,016) – у больных, перенесших предварительную PVE. Также отмечено повышение уровня ядерного белка Ki67 в группе PVE по сравнению с группой без PVE – 46,6 vs 35,4 (p -value=,013). При этом отдаленная выживаемость не различалась [23]. V. Pamecha et al. провели анализ когорты из 42 пациентов, разделенных на группы резекции с предварительной PVE (основная) и без нее (контрольная). Динамика роста отслеживалась с помощью СКТ/МРТ от начала установления диагноза до момента операции. Выявлен ускоренный рост опухоли в основной группе по сравнению с контрольной – 0,36 vs 0,05 мл/день (p -value=0,06) [24]. Прогрессирование опухолевого процесса описано также и после PVL, однако в значительно меньшем числе публикаций. В частности, в эксперименте у лабораторных мышей C57BL/6j и BALB/c подтверждено четырехкратное увеличение объема искусственно имплантированных метастазов колоректального рака печени CT26.WT на стороне лигирования после PVL [25]. Большинство авторов сходятся во мнении, что до 20–40 % пациентов, перенесших PVE/PVL, не оперируются по причине прогрессирования опухолевого процесса [20].

Отсутствие гиперплазии или ее недостаточность

При анализе материалов в свете двух обсуждаемых методик не менее дискуссионным остается вопрос о недостаточной викарной гиперплазии ремнанта или об ее отсутствии, вследствие развития внутripеченочных коллатералей [13]. Причем в этом контексте более предпочтительной описана PVE. Некоторые авторы объясняют этот феномен более «центральной» окклюзией портального кровотока при PVL, при которой, кроме правой ветви портальной вены, все дистальное русло остается открытым, что и является субстратом для формирования коллатерального кровотока [26]. С целью нивелирования данного неблагоприятного фактора как альтернатива представляются методики ALPPS и сплит-резекций *in situ*, предполагающие транссекцию печеночной паренхимы с прерыванием потенциальных коллатеральных путей [13, 27].

Неудовлетворительные результаты PVE также описаны в многоцентровом исследовании 2020 г., где представлен анализ результатов лечения 298 пациентов, которым выполнена расширенная гемигепатэктомия после PVE, и 456 пациентов с аналогичными операциями без предварительной PVE. В первой группе печеночная недостаточность возникла в 25 % случаев, уровень смертности равнялся 19 %. Во второй группе эти показатели составили 23 и 16 % соответственно (p -value=0,4) [16].

Осложнения

Что касается осложнений при PVE, в литературе встречаются немногочисленные сообщения об избыточной эмболизации с вовлечением контрлатеральной доли либо основного ствола портальной вены, внутривнутрибрюшной холереи, особенно при сопутствующей билиарной гипертензии [16]. Для пациентов с уже имеющимся тромбозом портальной системы рекомендуется отдавать предпочтение PVL, т. к. PVE имеет неполный, сегментарный характер окклюзии, что не может предотвратить проксимальное распространение тромбоза [22, 28]. Также описаны кровотечения, отдаленный перипортальный фиброз, осложняющий диссекцию паренхимы печени во время радикального этапа операции, имплантационная диссеминация опухолевого субстрата. Подробных описаний осложнений PVL не выявлено, и в их числе остаются общехирургические, такие как кровотечение и повреждение внепеченочных или внутripеченочных желчных протоков. Китайский систематический обзор и метаанализ 2022 г., охарактеризовавший эффективность и безопасность различных подходов к усилению регенерации будущего остатка печени, при сравнении частоты осложнений PVE и PVL по шкале Clavien–Dindo значимых различий не показал [2].

Заключение

В литературе однозначного мнения относительно степени гиперплазии ремнанта при PVE/PVL нет. Большинство авторов описывают PVL как приоритетную, которая обеспечивает большую степень викарного увеличения FLR. Значимой разницы во временном интервале между PVE/PVL и операцией не выявлено. По причине недостаточного увеличения FLR 20 % больным не показан второй, радикальный, этап операции. С целью усиления регенерации FLR рекомендована дополнительная эмболизация IV сегмента. Отмечаются варианты прогрессирования опухоли после PVE/PVL как в ипси-, так и в контрлатеральной доле. Наибольшая частота прогрессирования описана после PVE. По причине прогрессирования опухоли после PVE/PVL 40 % пациентов не показан второй этап операции. Многочисленными сообщениями представлены случаи недостаточной гипертрофии будущего остатка печени, по причине развития

внутрипеченочных коллатералей. В этом контексте менее предпочтительной представлена методика PVL. Методика ALPPS является альтернативой PVE/PVL при недостаточном увеличении FLR, поскольку она подразумевает пересечение междолевых сосудов, что препятствует развитию коллатералей. Осложнения PVE/PVL освещены скудно, с единичными сообщениями о контрлатеральной эмболизации, эмболизации основного ствола портальной вены, внутрибрюшной холереи, кровотечениях, отдаленном перипортальном фиброзе. В настоящее время PVE остается золотым стандартом благодаря малоинвазивности, оперативности и относительной технической простоте. Преимущество PVE по сравнению с PVL – независимость от спаечного процесса. Преферентная сторона PVL – возможность диагностической лапароскопии с биопсией или другими сопутствующими манипуляциями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cassese G., Han H.S., Lee B., Cho J.Y., Lee H.W., Guiu B., Panaro F., Troisi R.I. Portal vein embolization failure: Current strategies and future perspectives to improve liver hypertrophy before major oncological liver resection. *World J Gastrointest Oncol.* 2022; 14(11): 2088–96. doi: 10.4251/wjgo.v14.i11.2088.
- Yi F., Zhang W., Feng L. Efficacy and safety of different options for liver regeneration of future liver remnant in patients with liver malignancies: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1): 399. doi: 10.1186/s12957-022-02867-w.
- Chan K.S., Low J.K., Shelat V.G. Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: a review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 37. doi: 10.21037/tgh.2019.12.01.
- Jin S., Fu Q., Wuyun G., Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(44): 7983–91. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7983.
- Шабунин А.В., Каралкин А.В., Белоусова А.П., Кижяев Е.В., Греков Д.Н. Профилактика и лечение послеоперационной печеночной недостаточности после обширных резекций печени. *Анналы хирургии.* 2018; 23 (4): 211–18. [Shabunin A.V., Karalkin A.V., Belousova A.P., Kizhaev E.V., Grekov D.N. Prevention and management of postoperative liver failure after extensive liver resections. *Annals of Surgery.* 2018; 23 (4): 211–18. (in Russian)]. doi: 10.18821/1560-9502-2018-23-4-211-218. EDN: YOCONTF.
- Le Roy B., Gallon A., Cauchy F., Pereira B., Gagnière J., Lambert C., Yoh T., Boyer L., Pezet D., Buc E., Chabrot P. Combined biembolization induces higher hypertrophy than portal vein embolization before major liver resection. *HPB.* 2020; 22(2): 298–305. doi: 10.1016/j.hpb.2019.08.005.
- de Santibañes E., Clavien P.A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg.* 2012; 255(3): 415–17. doi: 10.1097/SLA.0b013e318248577d.
- Rous P., Larimore L.D. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med.* 1920; 31(5): 609–32. doi: 10.1084/jem.31.5.609.
- Huisman F., van Lienden K.P., Damude S., Hoekstra L.T., van Gulik T.M. A review of animal models for portal vein embolization. *J Surg Res.* 2014; 191(1): 179–88. doi: 10.1016/j.jss.2014.05.089.
- Madoff D.C. Preoperative Portal Vein Embolization: A method to improve the safety of major hepatic resection. *Endovascular today.* 2005; November. Reprints: 70–80.
- Хирургия печени. Оперативная техника и мини-инвазивные технологии: руководство для врачей. Под ред. О.Г. Скипенко. М., 2016. 304 с. [Liver surgery: Operative techniques and minimally invasive technologies: a guide for physicians. Ed. O.G. Skipenko. Moscow, 2016. 304 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-9986-0268-9.
- Guiu B., Quenet F., Panaro F., Piron L., Cassinotto C., Herrero A., Souche F.R., Hermida M., Pierredon-Foulongne M.A., Belgour A., Aho-Glebe S., Deshayes E. Liver venous deprivation versus portal vein embolization before major hepatectomy: future liver remnant volumetric and functional changes. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9(5): 564–76. doi: 10.21037/hbsn.2020.02.06.
- Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Исаева А.Г. «Спасительная» двухэтапная резекция печени по типу ALPPS. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 143–48. [Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Isaeva A.G. “Saving” a two-stage liver resection by the ALPPS type. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2017; 4(4): 143–48. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-15. EDN: ZWLIPX.
- Chandra P., Sacks G.D. Contemporary Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. *Cancers (Basel).* 2024; 16(5): 941. doi: 10.3390/cancers16050941.
- Kim D., Cornman-Homonoff J., Madoff D.C. Preparing for liver surgery with “Alphabet Soup”: PVE, ALPPS, TAE-PVE, LVD and RL. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9(2): 136–51. doi: 10.21037/hbsn.2019.09.10.
- Balci D., Sakamoto Y., Li J., Di Benedetto F., Krimker E.O., Petrowsky H. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure for cholangiocarcinoma. *Int J Surg.* 2020; 82S: 97–102. doi: 10.1016/j.ijss.2020.06.045.
- Sugawara Y., Yamamoto J., Higashi H., Yamasaki S., Shimada K., Kosuge T., Takayama T., Makuuchi M. Preoperative portal embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2002; 26(1): 105–10. doi: 10.1007/s00268-001-0189-y.
- Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012; 255(3): 405–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- Isfordink C.J., Samim M., Braat M.N.G.J.A., Almalki A.M., Hagedoorn J., Borel Rinkes I.H.M., Molenaar J.O. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017; 26 (3): 257–67. doi: 10.1016/j.suronc.2017.05.001.
- Heil J., Schiesser M., Schadde E. Current trends in regenerative liver surgery: Novel clinical strategies and experimental approaches. *Front Surg.* 2022; 9: 903825. doi: 10.3389/fsurg.2022.903825.
- Kishi Y., Madoff D.C., Abdalla E.K., Palavecino M., Ribero D., Chun Y.S., Vauthey J.N. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery.* 2008; 144(5): 744–51. doi: 10.1016/j.surg.2008.05.015.
- Beppu T., Yamamura K., Okabe H., Imai K., Hayashi H. Oncological benefits of portal vein embolization for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020; 5(3): 287–95. doi: 10.1002/ags3.12414.
- Kokudo N., Tada K., Seki M., Ohta H., Azekura K., Ueno M., Ohta K., Yamaguchi T., Matsubara T., Takahashi T., Nakajima T., Muto T., Ikari T., Yanagisawa A., Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* 2001; 34(2): 267–72. doi: 10.1053/jhep.2001.26513.
- Pamecha V., Levene A., Grillo F., Woodward N., Dhillon A., Davidson B.R. Effect of portal vein embolisation on the growth rate

of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2009; 100(4): 617–22. doi: 10.1038/sj.bjc.6604872.

25. Sakai N., Clarke C.N., Schuster R., Blanchard J., Tevar A.D., Edwards M.J., Lentsch A.B. Portal vein ligation accelerates tumor growth in ligated, but not contralateral lobes. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(30): 3816–26. doi: 10.3748/wjg.v16.i30.3816.

26. Vyas S., Markar S., Partelli S., Fotheringham T., Low D., Imber C., Malago M., Kocher H.M. Portal vein embolization and ligation for extended hepatectomy. *Indian J Surg Oncol*. 2014; 5(1): 30–42. doi: 10.1007/s13193-013-0279-y.

27. Deal R., Frederiks C., Williams L., Olthof P.B., Dirscherl K., Keutgen X., Chan E., Deziel D., Hertl M., Schadde E. Rapid Liver Hypertrophy

After Portal Vein Occlusion Correlates with the Degree of Collateralization Between Lobes—a Study in Pigs. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22(2): 203–13. doi: 10.1007/s11605-017-3512-0.

28. Koga Y., Beppu T., Imai K., Kuramoto K., Miyata T., Kitano Y., Nakagawa S., Okabe H., Okabe K., Yamashita Y.I., Chikamoto A., Baba H. Complete remission of advanced hepatocellular carcinoma following transient chemoembolization and portal vein ligation. *Surg Case Rep*. 2018; 4(1): 102. doi: 10.1186/s40792-018-0510-8.

Поступила/Received 21.11.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 27.01.2025

Принята к публикации/Accepted 30.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ладык Константин Константинович, хирург отделения хирургии № 1, ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 8139-3617. ORCID: 0009-0007-6690-6816.

Ищенко Роман Викторович, доктор медицинских наук, директор, ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 9021-7370. ORCID: 0000-0003-0260-6922.

Костямин Юрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, хирург, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 8687-0660. ORCID: 0000-0003-0141-8719.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ладык Константин Константинович: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание черновика статьи.

Ищенко Роман Викторович: сбор и обработка материала, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Костямин Юрий Дмитриевич: сбор и обработка материала, редактирование, 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.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantyn K. Ladyk, MD, Surgeon, Department of Surgery No. 1, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0009-0007-6690-6816.

Roman V. Ishchenko, MD, DSc, Director, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0260-6922.

Yurii D. Kostyamin, MD, PhD, Surgeon, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods No. 2, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0141-8719.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Konstantyn K. Ladyk: study conception and design, data collection and analysis, drafting of the manuscript, writing a text.

Roman V. Ishchenko: data collection and analysis, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Yurii D. Kostyamin: data collection and analysis, editing, 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.

Для цитирования: Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Курносов И.А., Чижова К.А., Самочерных Н.К., Балахнин П.В. Риски эмболизационных технологий в хирургии доброкачественных и злокачественных опухолей основания черепа. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 150–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-150-161
For citation: Gulyaev D.A., Belov I. Yu., Kurnosov I.A., Chizhova K.A., Samochnykh N.K., Balakhnin P.V. Role of embolization in surgery for skull base tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 150–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-150-161

РИСКИ ЭМБОЛИЗАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ХИРУРГИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

Д.А. Гуляев^{1,2}, И.Ю. Белов^{1,2}, И.А. Курносов¹, К.А. Чижова²,
Н.К. Самочерных², П.В. Балахнин¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Цель исследования – обобщить мировой и собственный опыт применения эмболизационных технологий в хирургии доброкачественных и злокачественных опухолей основания черепа, детально проанализировав связанные с ними риски и осложнения для совершенствования подходов к лечению и минимизации негативных последствий. **Материал и методы.** Проведен анализ научных публикаций, найденных в международных медицинских базах данных (PubMed, Cochrane Library, Elibrary и др.), охватывающих исследования за последние 20 лет, а также ретроспективный анализ собственного клинического материала с применением эмболизационных методов у пациентов с опухолями основания черепа. Изучены особенности и специфика эмболизационных техник, применяемые материалы и критерии оценки осложнений, включая классификации, разработанные международными экспертными сообществами. **Результаты.** Анализ показал, что результаты применения эмболизационных технологий в лечении опухолей основания черепа остаются противоречивыми, а спектр осложнений варьирует от незначительных реакций до тяжелых и инвалидизирующих состояний. Среди наиболее серьезных осложнений выявлены инсульт, нарушения функции черепных нервов, некроз тканей и летальные исходы. Важным аспектом является определение оптимального временного интервала между эмболизацией и последующей хирургической резекцией, т. к. слишком раннее вмешательство не позволяет в полной мере реализовать потенциал эмболизации, а отсроченное ведет к риску реканализации и нарастанию перифокального отека с прогрессированием неврологического дефицита. Особое внимание уделено постэмболизационному неврологическому синдрому (PENS), способному вызывать стойкие и необратимые неврологические нарушения. **Заключение.** Несмотря на потенциальные преимущества в снижении интраоперационной кровопотери и облегчении хирургического вмешательства, использование эмболизационных технологий требует тщательного анализа и оценки возможных рисков и осложнений. Решение о применении эмболизации должно быть строго индивидуальным и опираться на междисциплинарный подход с учетом особенностей каждого клинического случая.

Ключевые слова: эмболизация, химиоэмболизация, опухоли основания черепа, злокачественные опухоли головы и шеи.

ROLE OF EMBOLIZATION IN SURGERY FOR SKULL BASE TUMORS

D.A. Gulyaev^{1,2}, I.Yu. Belov^{1,2}, I.A. Kurnosov¹, K.A. Chizhova²,
N.K. Samochnykh², P.V. Balakhnin¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

²V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia
2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Objective: to summarize global and personal experience in the application of embolization techniques in the surgical management of benign and malignant skull base tumors, comprehensively analyzing associated risks and complications to improve treatment approaches and minimize negative outcomes. **Material and Methods.** An analysis of scientific publications from international medical databases (PubMed, Cochrane Library, Elibrary and others) covering studies over the past 20 years, as well as a retrospective analysis of our own clinical data on embolization for skull base tumors was conducted. Specific details and features of embolization techniques, materials used, and criteria for complication assessment, including classifications developed by international expert societies, were thoroughly examined. **Results.** The analysis revealed that outcomes from embolization techniques in skull base tumor surgery remain controversial, with a wide range of complications from minor reactions to severe and disabling conditions. Major complications identified included stroke, cranial nerve dysfunction, tissue necrosis, and death. Determination of the optimal timing interval between embolization and subsequent surgical resection is critical, as premature surgery does not fully exploit embolization potential, whereas delayed surgery increases the risk of recanalization and progression of perifocal edema, exacerbating neurological deficits. Particular attention was given to the post-embolization neurological syndrome (PENS), which may result in persistent and irreversible neurological impairment. **Conclusion.** Despite potential benefits in reducing intraoperative blood loss and facilitating surgical procedures, the use of embolization technologies requires careful evaluation of risks and potential complications. Decisions regarding embolization should be individualized and based on a multidisciplinary approach considering the specifics of each clinical case.

Key words: embolization, chemoembolization, skull base tumors, head and neck malignant tumors.

Введение

В настоящее время одним из предлагаемых методов, используемых в комплексном лечении опухолей головы и шеи, является эмболизация. Однако несмотря на довольно длительный период ее применения в общемировой практике, результаты остаются довольно неоднозначными, точные показания не определены, а число осложнений колеблется от незначительных до внушительных значений [1–4]. В то же время остается открытым вопрос, что считать осложнениями при применении данных медицинских технологий, учитывая, что подобного рода вмешательства используются при разных опухолях, а операции по их поводу осуществляются в различные временные рамки, при этом количество используемых материалов весьма разнообразно. В нашей работе мы рассматриваем многообразие неблагоприятных последствий после эмболизации, обобщая опыт мировых учреждений, сравнивая его со своим, и анализируем вероятные осложнения.

Цель исследования – обобщить мировой и собственный опыт применения эмболизационных технологий в хирургии доброкачественных и злокачественных опухолей основания черепа, детально

проанализировав связанные с ними риски и осложнения для совершенствования подходов к лечению и минимизации негативных последствий.

С точки зрения подходов к классификации осложнений эмболизирующих процедур их можно разделить на легкие и тяжелые в зависимости от клинической значимости. Тяжелые требуют дополнительной терапии, увеличивают время госпитализации, приводят к необратимым последствиям, которые включают инсульт, дисфункцию черепных нервов, некроз тканей, контраст-индуцированную нефропатию и летальный исход. Легкие осложнения – это те, которые не требуют специального лечения, кроме наблюдения, и не имеют клинических последствий. Они включают осложнения в месте прокола, не требующие переливания крови и не затрагивающие нервные структуры, а также локальную боль и отек [5]. Также существует общепринятая классификация осложнений, предложенная Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, основанная на работе Clavien–Dindo, которая включает в себя 6 градаций осложнений: 1 – которые могут быть разрешены во время текущей хирургической сессии и не требуют дальнейшего наблюдения; 2 – то же, но

требуется наблюдение в течение <48 ч; 3 – требующие дополнительных процедур, но не имеющие последствий; 4 – осложнения со стойкими умеренными последствиями, позволяющими работать и самостоятельно себя обслуживать; 5 – осложнения со стойкими тяжелыми, инвалидизирующими последствиями; 6 – смерть [6]. Ввиду того, что осложнения, развивающиеся при лечении новообразований в области головы и шеи, в подавляющем большинстве случаев имеют нейрохирургический характер, в отношении данной группы пациентов будет адекватным применение разработанной нами шкалы осложнений, основанной группой экспертов на многомерной оценке тяжести [7].

По данным J.Y. Chun et al., резекция опухоли менее чем через 24 ч после эмболизации нивелирует возможные преимущества интервенционного вмешательства, не позволяя завершиться процессу деваскуляризации, что, таким образом, никак не влияет на объем кровопотери [8]. Небезынтересно, что гистологическое исследование, проведенное В.К. Раув et al., показало, что реканализация с последующей реваскуляризацией наблюдается примерно в 30 % эмболизированных сосудов. Кроме того, также по данным анализа гистологических препаратов было показано, что процесс облитерации в эмболизированных сосудах завершается лишь к 7-м сут после вмешательства [9]. По понятным причинам оперативное вмешательство не всегда возможно осуществить в заданные сроки, что увеличивает риск расширения перифокального отека вокруг эмболизированной, частично некротизирующейся опухоли, тем самым обуславливая прогрессирующий нарастающий неврологический дефицит или появление новых симптомов [10]. Кроме того, вышесказанное диктует необходимость назначать таким пациентам возрастающие дозы стероидных препаратов, добавляя долю неблагоприятных эффектов. Таким образом, эмболизация опухолей может привести к драматическому эффекту прогрессирующего отека с последующей дислокацией и вклиниванием.

Постэмболизационный неврологический синдром

Помимо крупных неврологических осложнений после предоперационной эмболизации наблюдаются незначительные нежелательные явления, включая лихорадку, головные боли, тошноту, рвоту, потерю аппетита или усиление воспалительных реакций. Однако связь этих общих симптомов с неврологическими неизвестна. Тем не менее подобные реакции также временно возникают после трансартериальной эмболизации внутрибрюшинных/забрюшинных органов, таких как печень, матка и почки, это называется синдромом постэмболизации (СПЭ). СПЭ может возникать особенно часто после химиоэмболизации [11]. Y. Tanaka et al. оценили связь между неврологическими ослож-

нениями после предоперационной эмболизации внутричерепных опухолей/опухолей основания черепа и общими симптомами, указанными выше, и предложили новый термин – постэмболизационный неврологический синдром (PENS) [12]. Авторы выявили закономерность: если симптомы поражения черепных нервов возникали через 14–72 ч после эмболизации (отсроченно), то они включали в себя лишь обострение существующих неврологических симптомов. Именно это обострение существующих неврологических симптомов с поздним началом в сочетании с системными симптомами определяется как PENS. Напротив, у пациентов с ранним началом (через 1–6 ч) все неврологические изменения представляли собой новые симптомы, которых до эмболизации не отмечалось. В двух из трех случаев неврологические симптомы сохранялись в течение как минимум 1 года и более. Эти новые симптомы поражения черепных нервов, возникшие ранее после эмболизации, были интерпретированы как результат стойкой ишемии черепных нервов.

Анастомозы

Анастомозы внутри бассейнов ВСА или НСА, а также между ними могут привести к непреднамеренной внутричерепной эмболизации критических нервных структур, а также органов и тканей головы [5, 10]. Так, после эмболизации по поводу носового кровотечения из опухоли были описаны ипсилатеральная височно-лицевая боль и отек лица [13]. Некроз может возникнуть на коже кончика носа, крыльев и хрящей, на слизистой оболочке твердого неба и кожи лица [14–16].

Среди поражения черепных нервов паралич лицевого нерва является наиболее часто встречающимся [17–20]. Это происходит из-за того, что барабанный и сосцевидный сегменты лицевого нерва имеют перекрестное кровоснабжение – от шиловосцевидной артерии и каменистой ветви средней менингеальной артерии. Вероятность паралича выше, если все ветви затылочной, заушной и средней менингеальной артерий эмболизированы из-за перекрытия источников кровоснабжения лицевого нерва [21]. Окклюзии центральной артерии сетчатки с последующим амаврозом могут возникать через анастомоз между наружной (клиновидно-небной и большой небной ветвями верхнечелюстной артерии) и внутренней сонной артериями (передней и задней ветвями глазной артерии) [22, 23].

Менингиомы

Впервые процедура предоперационной эмболизации внутричерепной менингиомы описана С. Manelfe et al. в 1973 г. [24]. С тех пор осложнениям, возникающим после этой процедуры, посвящено довольно много работ [25, 26]. D.F. Carli et al. описали осложнения у 11 из 198 пациентов

с 201 эмболизированной менингиомой, большая часть (10) из них были геморрагическими, притом гематомы формировались не только интратуморозно ($n=4$), но и в различных вариантах перитуморозного и субарахноидального кровоизлияний. Стоит отметить, что в данном исследовании риск кровоизлияния не связывали со степенью малигнизации опухоли. Исходя из полученных результатов, авторы отметили, что пересмотрели свои взгляды на эмболизацию менингиом: воздерживаться от эмболизации, когда артериальное кровоснабжение из ветвей внутренней сонной артерии является преобладающим, а если кровоснабжение осуществляется в основном за счет наружных сонных ветвей – эмболизировать только менингиомы с гипертрофированными сосудами, используя более крупные эмболизирующие компоненты во избежание их попадания в небольшие, но значимые функциональные артерии [26].

Одно из проведенных ранее исследований продемонстрировало, что предоперационная эмболизация менингиомы не привела к улучшению клинического результата или значительному уменьшению кровопотери [27]. D.M. Raper et al. также сообщили, что предоперационная эмболизация не изменила продолжительность операции, осложнения или степень резекции при анализе когорты из 224 пациентов с менингиомами [28].

Остается нерешенным вопрос использования антикоагулянтов, которые противопоказаны больным с внутричерепными новообразованиями. Общеизвестно, что в менингиомах, вследствие их биологического развития и поведения, нарушено функционирование каскадов свертывающей и противосвертывающей систем [29]. Это, в свою очередь, вносит свой вклад в формирование тромбогеморрагических исходов после эмболизации у данных больных. Так, по данным M. Bendszus et al., несмотря на использование гепарина, в исследовании произошло 6 ишемических событий. Два из них были предположительно тромбозами (у 2 пациентов верифицирован амавроз, у 4 – гемипарез, из них у двух он сопровождался афазией) [25]. Стоит отметить, что у одного из пациентов с амаврозом микрокатетер интраоперационно продвигался дистальнее глазной артерии и глазная ветвь не облитерировалась во время процедуры эмболизации, что тем не менее не помешало развиться амаврозу после операции. В дальнейшем при обследовании у данного больного обнаружился анастомоз между средней обочечной и глазной артериями.

Весьма интересным представляется исследование, где при сравнении менингиом без и с предшествующей эмболизацией было обнаружено, что по ряду показателей группы не отличались совсем: ни по кровопотере (646 ± 486 vs 636 ± 453 мл), ни по количеству и объему переливаний крови. Кроме того, интраоперационные наблюдения нейрохирур-

га относительно гемостаза, консистенции опухоли и внутриопухолевого некроза также существенно не различались между эмболизированными и неэмболизированными менингиомами. При этом степень резекции опухоли, оцененная по шкале Simpson, не различалась между двумя группами. Средняя продолжительность операции была короче у пациентов, не получавших эмболизацию, чем у пациентов, получавших эмболизацию ($234,0 \pm 84,6$ vs 310 ± 129 мин). Клинические данные также не указали на значительный эффект эмболизации, зато был зарегистрирован один случай стойкой тромбозом эмболической окклюзии правой центральной артерии сетчатки во время эмболизации левой средней менингеальной артерии. Данное исследование предполагает, что показания к деваскуляризации каждой менингиомы должны быть пересмотрены и что даже в случаях тотальной деваскуляризации менингиом с последующим снижением кровопотери общая польза остается сомнительной. Недостаточно полагаться на серии случаев эффективности эмболизации без включения контрольной группы [27].

Обращают на себя внимание данные Японского регистра нейроэндovasкулярной терапии (JR-NET3): проведенный многофакторный анализ показал, что эмболизация опухолей, отличных от менингиомы, была значимо связана с развитием осложнений. Но учитывая довольно высокие цифры осложнений при эмболизации менингиом, ранее полученные другими исследователями, очевидно, что иные интракраниальные новообразования, особенно злокачественные, безусловно, подразумевают еще больший риск осложнений [30].

Параганглиомы

Предоперационная артериальная эмболизация параганглиом не является общепринятой [31]. V.R. Little et al. подчеркивают значительный риск церебральной эмболии при незначительном снижении операционной кровопотери [32]. Сосудистое кровоснабжение опухоли через множественные мелкие коллатерали или наличие опасных анастомозов между ВСА и НСА и/или позвоночными артериями можно рассматривать как противопоказание к эмболизации из-за ограниченной эффективности [33].

Еще одним характерным осложнением при эмболизации параганглиом является дисфункция черепных нервов. V.G. Gaynor et al. обнаружили, что у 18 % пациентов с опухолями яремного гломуса после эмболизации наблюдались поражения черепных нервов без регресса симптоматики в отдаленном периоде [34]. Так, одному из пациентов была проведена суперселективная катетеризация питающего опухоль сосуда из бассейна ВСА с последующей эмболизацией Ониксом, постэмболизационная ангиография показала 90 % деваскуляризацию опухоли, признаков нецелевой

эмболизации обнаружено не было. Пациент проснулся после процедуры с полным параличом лицевого нерва с правой стороны. Через семь дней после эмболизации опухоль была полностью удалена с декомпрессией лицевого нерва. Во время операции наблюдалось движение материала оникса вдоль лицевого нерва и его vasa vasorum. В течение 6 мес наблюдения у пациента не восстановилась функция лицевого нерва. Второй пациент в данной статье получил дефицит после эмболизации в виде слабости в плечах и охриплости голоса, дефицит не разрешился через 9 мес наблюдения.

В.С. Gartrell et al. объясняют повышенный риск такого рода осложнений анатомическими изменениями в кровоснабжении черепных нервов, а также частом совместном кровоснабжении наружной сонной артерией гломусных опухолей и черепных нервов, что делает их уязвимыми для окклюзии ониксом во время эмболизации [35].

Гемангиобластома

Применение эмболизации при интракраниальных гемангиобластомах является спорным. Исследования, сообщающие о результатах на данный момент, весьма противоречивы. Более того, выбор эмболизирующего материала и сроки хирургического вмешательства после эмболизации остаются неясными. Так, А.Н. Liu et al. зарегистрировали большую интраоперационную кровопотерю и потребность в переливании крови у пациентов без предшествующей эмболизации [36]. Однако S. Takeuchi et al. не продемонстрировали различий в показателях заболеваемости и смертности между пациентами с гемангиобластомами, которым не проводилась предоперационная эмболизация, и больными с предшествующей интервенцией [37]. J.F. Cornelius et al. представили серию из 3 пациентов с ранее эмболизированными гемангиобластомами мозжечка, осложнившимися кровоизлиянием в послеоперационном периоде. Они предположили, что этиологией осложнений является венозная обструкция и последующий застой в опухолевых сосудах, приводящий к их разрыву. Авторы предполагают, что эмболизация гемангиобластом мозжечка из-за близости к стволовым структурам может быть весьма опасной [38].

Ангиофибромы

Осложнения, непосредственно связанные с самой транскатетерной эмболизацией, – окклюзии ветвей вследствие эмболизации через «опасные» транскраниальные артериальные анастомозы и окклюзии сосудов черепных нервов не встречались в когорте А. Gruber et al. [39]. Однако об этом сообщают многие авторы, в литературе зафиксированы случаи окклюзии центральной артерии сетчатки, дисфункции лицевого нерва [40, 41]. В серии из 170 наблюдений А.И. Ogawa et al. зарегистрировано 105 осложнений – из них 4 тяжелых [42]. Кроме того,

ранее сообщалось о брадикардии, вызванной тригеминокардиальным рефлексом, в сочетании с манипуляциями на ветвях наружной сонной артерии, которые, вероятно, затрагивают афферентные пути тройничного нерва к блуждающему нерву [43].

Клинический пример 1

Пациентка Е., 49 лет. Из анамнеза было известно, что у больной врожденная гемангиома правой орбиты. До 15 лет несколько раз проводились иссечения гемангиомы. В дальнейшем отмечались увеличение в размере правого глазного яблока, наличие кровянистых выделений из правого глаза. Неоднократно обращалась к офтальмологу. Самостоятельно выполнила МСКТ головы, при которой выявлено многоузловое образование правой орбиты с ремоделированием ее стенок и верхнечелюстной пазухи. В 2017 г. выполнена химиоэмболизация сосудистой сети опухоли лекарственно насыщаемыми сферами HeraSphere с доксорубицином из бассейна верхнечелюстной артерии. В последующем отмечался прогрессирующий рост образования. В 2022 г. стала отмечать кровотечения из орбиты ежедневно. Выполнено МРТ головы (4.06.22): новообразование правой орбиты, верхнечелюстной пазухи, размерами 108×96×75 мм, с наличием вторичного новообразования клетчатки правой щечной области, связанных между собой перемычкой; неоднородной структуры, с множественными кистами, распространяющееся вокруг правого глазного яблока, оттесняя его кпереди. В верхних отделах образование распространяется в полость черепа, прилежит к правой лобной и височной долям. На момент поступления клиническая картина представлена экзофтальмом и амаврозом справа, аносмией, умеренными интеллектуально-мнестическими нарушениями (рис. 1–3).

Клинический пример 2

Пациент Т., 44 года. Анамнез заболевания с 1996 г., когда возник очаг уплотнения и гиперемии над козелком уха слева, через некоторое время возникло кровотечение из новообразования в наружный ушной проход. Со слов больного, проведена резекция очага (выписки не были предоставлены). В 2007 г. начал отмечать продолженный рост опухоли, гиперемию, распространяющуюся на ушную раковину. В течение длительного времени к врачам не обращался. В 2017 г. отек раковины усилился. При обследовании выявлена артериовенозная мальформация левой ушной раковины с интракраниальным распространением. 11.12.20 выполнена частичная эмболизация опухоли. По месту жительства проводились повторные эмболизации – 24.03.22, 23.11.22, 27.02.23 проведена тотальная эмболизация неадгезивной композицией. В послеоперационном периоде деваскуляризованная ушная раковина очагово приобрела синюшный цвет, отекала, увеличилась в размерах, возникли очаги некроза (рис. 4). 6.03.23 проведено



Рис. 1. Вид больной до оперативного вмешательства.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. View of the patient before surgery.
Note: created by the authors

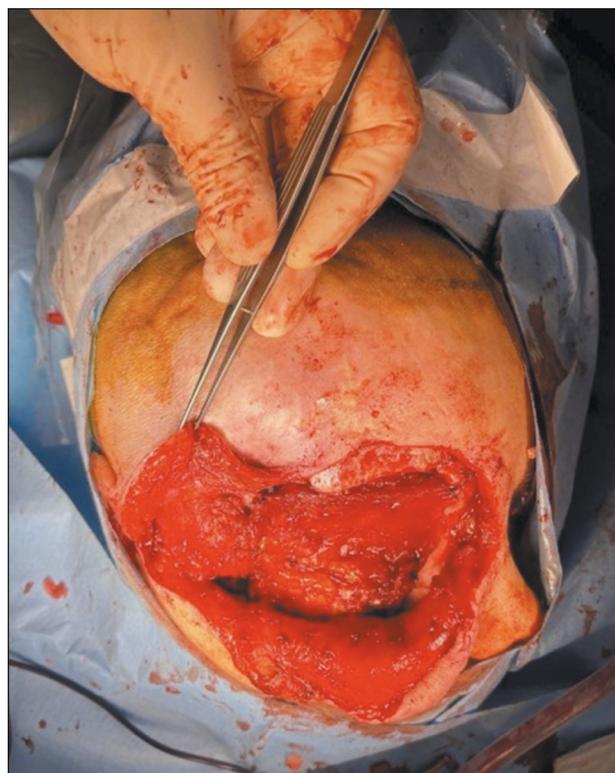


Рис. 2. После экзентерации орбиты височная мышца отделена от кости с помощью распатора, низведена в полость орбиты. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. After exenteration of the orbit, the temporalis muscle is separated from the bone using a rasp and brought down into the orbital cavity. Note: created by the authors



Рис. 3. Послойное ушивание раны.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Layer-by-layer suturing of the wound.
Note: created by the authors



Рис. 4. Вид больного перед операцией.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. View of the patient before surgery.
Note: created by the authors

микрочирургическое удаление опухоли левой ушной раковины с одномоментной пластикой сложносоставным аутотрансплантатом. Гистологическое заключение: солитарная фиброзная опухоль.

Злокачественные опухоли головы и шеи

Принципиально существует несколько вариантов эндоваскулярных пособий, используемых при злокачественных опухолях головы и шеи: внутриартериальная регионарная химиоинфузия, эмболизация, а также комбинация этих методов в виде химиоэмболизации. Подавляющее большинство внутрисосудистых вмешательств связано с экстренной помощью при кровотечениях на фоне проводимой химиолучевой терапии (ХЛТ) [44]. Так, X. Yang et al. использовали эмболизацию желатиновой губкой и спиральями при острых кровотечениях у пациентов, проходящих химиолучевую терапию по поводу опухоли носоглотки. Эмболизация использовалась как вспомогательный метод в сочетании с задней тампонадой, эндоскопическим гемостазом и имплантацией стентов в магистральные сосуды [45]. Т. Takigawa et al. описали случай эмболизации метастаза гепатоцеллюлярного рака в гипофиз при активном кровотечении [46]. Т. Sanomura et al. приводят случай эмболизации опухоли верхнечелюстной пазухи из-за рецидивирующих кровотечений. Важно, что авторы отмечают сложность сосудистой архитектоники в данной анатомической зоне и отмечают высокие риски процедуры [47]. С.С. He et al. отмечают, что при кровотечении из опухолей носоглотки применялись эмболизация по экстренным показаниям с тампонадой носа и трахостомией. Кровотечения из бассейна внутренней сонной артерии сопровождались высокой летальностью [48]. N. Shetty et al. определили место эмболизации как опцию у пациентов с нерезектабельными, рецидивными или метастатическими опухолями в случае острого кровотечения [49].

Другим вариантом внутрисосудистых вмешательств является химиоинфузия. Внутриартериальное введение цитостатиков может обеспечить более высокую концентрацию фармакологических агентов, чем при внутривенной инфузии, тем самым ограничить системные побочные эффекты [10]. Для этих целей используются препараты, применяемые при системной терапии, однако они селективно подводятся в артерии, питающие зону расположения опухоли. Одни из первых данных опубликовали А.Ф. Kovács et al., которые выполняли введение цисплатина в зону кровоснабжения опухоли (в данном наблюдении только язык и дно полости рта) как индукционный метод перед операцией или радиотерапией [50, 51]. В литературе описаны несколько серий наблюдений с использованием данной методики, наибольшая – с использованием суспензии цисплатина и 5-фторурацила – выполнена группой авторов во главе с М.С. Оль-

шанским. В их наблюдении проводилось паллиативное лечение пациентов с рецидивом плоскоклеточного рака с положительным эффектом и сравнительно невысокой токсичностью [52, 53]. Несмотря на, казалось бы, локальный метод воздействия, многие авторы описывают значительное количество системных осложнений. В первую очередь наблюдается гематологическая токсичность III и IV степеней – вплоть до 40,3 %, что является серьезным нежелательным явлением и потенциально опасно для жизни [53].

Комбинацией вышеописанных методов является химиоэмболизация. Комбинация эмболизации и химиотерапии сочетает в себе негативные эффекты обеих технологий. Интервенционные радиологи отмечают увеличение числа осложнений при использовании микросфер меньшего размера. Y. Vi et al. выполняли химиоэмболизацию 18 пациентам с распространенными или рецидивными опухолями полости рта, используя цисплатин, 5-фторурацил и частицы поливинилалкоголя или желатиновой губки. Частота осложнений составила 61,1 %, авторы рекомендовали метод как компонент паллиативного лечения, в особенности у пациентов с кровотечениями [54, 55]. S. Rohde et al. в 2006 г. проводили сравнительную оценку эффективности химиоинфузии и химиоэмболизации, без рандомизации пациентов. Авторы отметили, что частота объективных ответов и осложнений после химиоэмболизации гораздо выше и рекомендовали использовать методику с большой осторожностью и только при небольших опухолях языка и дна полости рта [56]. П.Г. Таразов и соавт. в 2008 г. применяли схожую методику у 25 пациентов, где отметили ее определенную эффективность, однако дальнейших исследований на эту тему не проводили [57]. F. Gao et al. выполнили эмболизацию 15 пациентам с опухолевым поражением области головы и шеи с помощью CalliSpheres® Microspheres с цисплатином. Все пациенты ранее получили лечение, соответствующее действующим клиническим рекомендациям. Авторы отмечают положительный эффект от проводимой химиоэмболизации, однако отмечают, что это пилотное исследование с малым размером выборки и не имеет статистической значимости, рекомендуют проведение дополнительных клинических испытаний [58]. А.С. Митрофанов и соавт. проводили исследование эффективности химиоэмболизации (n=23) местнораспространенных опухолей носоглотки III–IVb стадии и сравнение ее со стандартной ХЛТ (n=43). В группе с химиоэмболизацией отмечено увеличение бессобытийной и общей выживаемости [59].

М.И. Koukourakis et al. оценивали важность васкуляризации опухоли для эффективности химиолучевой терапии, опухоли головы и шеи имеют U-образный график, что говорит об ожидаемом низком эффекте ХЛТ при слабой и высокой ва-

скуляризации новообразования. При эмболизации опухоли целенаправленно снижается плотность сосудов в ней, что закономерно приводит к снижению васкуляризации, а значит, гипоксии ткани опухоли, и уменьшает образование свободных радикалов кислорода вследствие лучевой терапии. Также гипоксия опухоли вызывает ацидоз в зоне ишемии, переход клеток в апоптотическое состояние, снижая их чувствительность к ХЛТ. Эта же причина является обоснованием необходимости выполнения верификации опухоли до выполнения лечебных интервенционных процедур.

Почти все вышеперечисленные исследования имеют малый размер выборки ($n < 30$), отсутствие рандомизации и не дают оснований для рутинного применения данных технологий, а количество и характер осложнений требуют более подробного изучения. Наше мнение совпадает с позицией, изложенной в национальном руководстве по интервенционной радиологии в онкологии, под ред. акад. Б.И. Долгушина (2022). Количество опубликованных работ мало и не позволяет с позиций доказательной медицины сделать достоверные выводы об эффективности данной методики при местнораспространенном раке головы и шеи [53].

Косвенным признаком малой эффективности технологии также является количество публикаций. При поиске в сети PubMed словосочетания «head neck cancer chemoembolisation» отображается 80 статей в период с 1985 по 2023 г., количество этих публикаций не растет, как и количество включаемых в исследования пациентов. В то же время при запросе «hepatocellular carcinoma chemoembolisation» количество публикаций равняется 9 246 и прогрессивно увеличивается от года к году.

Заключение

Эндоваскулярные методы нередко используют при доброкачественных новообразованиях. Несмотря на потенциальное снижение кровопотери и облегчение хирургического доступа, такие вмешательства сопряжены со значимыми рисками и должны проводиться крайне взвешенно. Основная опасность кроется в наличии обширных коллатералей, способных приводить к непреднамеренной эмболизации жизненно важных структур, в том числе черепных нервов и глазной артерии, что нередко вызывает неврологический дефицит, нарушение зрения или некроз мягких тканей. Наблюдаются и отсроченные последствия, связанные с формированием перифокального отека и развитием постэмболизационного неврологического синдрома (PENS), когда имеющиеся симптомы могут обостряться на фоне ишемии и воспалительных изменений в зоне опухоли.

Важную роль играет временной интервал между эмболизацией и хирургическим вмешательством: с одной стороны, слишком ранняя операция не

дает развиваться достаточной деваскуляризации, с другой – длительная пауза повышает риск реканализации и усиливающегося отека, требующего назначения высоких доз стероидов, и сопряжено с системными побочными эффектами. Использование эмболизирующих частиц малого диаметра потенциально увеличивает вероятность попадания материала в нецелевые сосуды, что особенно опасно при неоднородной васкуляризации.

Следует также помнить, что сама по себе эмболизация, особенно при доброкачественных процессах, не гарантирует радикального излечения, а формирующийся некроз может приводить к инфицированию и нагноению, ухудшая качество жизни пациента. Таким образом, прежде чем прибегать к эндоваскулярному вмешательству, необходимо соотнести выгоды снижения кровопотери и шансы на облегчение операции с вероятными осложнениями. Наш опыт и приведенные примеры подсказывают, что оптимальным представляется индивидуальный, междисциплинарный подход, учитывающий анатомо-топографические особенности, общее состояние пациента, а также возможность альтернативных методов лечения.

Что же касается злокачественных новообразований, то плановая эмболизация и химиоэмболизация злокачественных опухолей головы и шеи не могут рассматриваться в качестве полноценного метода лечения, т.к. отсутствует доказанная эффективность и одновременно возникают существенные риски, связанные с биологическими особенностями опухолевого процесса и характером вмешательства. Во-первых, у злокачественных опухолей нет обособленной сосудистой сети, поэтому перекрытие питающих сосудов само по себе не приводит к тотальному некрозу. Более того, при сохранении лимфатического и венозного оттока частичная ишемия может провоцировать диссеминацию, а при хирургической попытке удалить опухоль – способствовать возникновению местного рецидива. Не менее опасно и то, что ишемизированная ткань подвергается некрозу и распаду, нередко сопровождающихся нагноением и ухудшением общего состояния.

Если планируются химио- и лучевая терапия, их эффективность снижается из-за уменьшения доставки химиопрепаратов и снижения кислородзависимого радикального механизма при облучении. Одновременно пациенты вынуждены получать гепаринизацию, что повышает риск кровотечений, особенно при существующих эрозиях сосудов, а агрессивная микрофлора полости рта может легко проникать в область распада опухоли. Все это дополнительно усложняет состояние больного и отодвигает начало других, потенциально более результативных видов лечения. К тому же не исключены ситуации, когда эмболизация затрагивает кровоснабжение здоровых тканей, что впоследствии затрудняет расширенную резекцию или делает ее

невозможной. Определенные сомнения вызывает и экономическая составляющая: финансовые затраты могут оказаться неоправданными, особенно если учесть вероятность возникновения осложнений, способных безвозвратно снизить функциональный статус пациента и помешать дальнейшему лечению. Поскольку в настоящий момент нет достаточного

объема исследований, подтверждающих эффективность эмболизации и химиоэмболизации при метастазированных злокачественных опухолях головы и шеи, подобную тактику следует считать преждевременной для рутинного внедрения в клиническую практику, оставляя ей место в разделе экстренной хирургии кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benavidez M., Rossi N.A., Rawl J.W., Chaaban M. Retroperitoneal Hematoma as a Complication of Endovascular Embolization of Tumor Epistaxis: A Case Report. *Cureus*. 2021; 13(12). doi: 10.7759/cureus.20759.
2. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Фролов С.В., Полев Г.А., Гладко В.В. Опыт трансназальной эндоскопической хирургии ювенильной ангиофибromы основания черепа и носоглотки без выполнения предоперационной эмболизации. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85(4): 85–88. [Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Frolov S.V., Polev G.A., Gladko V.V. Experience of transnasal endoscopic surgery of juvenile angiofibroma of the skull base and nasopharynx without performing preoperative embolization. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020; 85(4): 85–88. (in Russian)]. doi: 10.17116/otorinol20208504185. EDN: YDTDNK.
3. Han T., Wang S., Wei X., Xie Y., Sun Y., Sun H., Zhu J., Wu Y., Zhou J., Zhao Z., Jing Z. Outcome of Surgical Treatment for Carotid Body Tumors in Different Shambling Type Without Preoperative Embolization: A Single-Center Retrospective Study. *Ann Vasc Surg*. 2020; 63: 325–31. doi: 10.1016/j.avsg.2019.08.088.
4. Kothari D.S., Linker L.A., Tham T., Maroda A.J., McElfresh J.M., Fastenberg J.H., Hachem R.A., Eljovich L., Michael L.M., Rangarajan S.V. Preoperative Embolization Techniques in the Treatment of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 169(3): 454–66. doi: 10.1002/ohn.303.
5. Duffis E.J., Gandhi C.D., Prestigiacomo C.J., Abruzzo T., Albuquerque F., Bulsara K.R., Derdeyn C.P., Fraser J.F., Hirsch J.A., Hussain M.S., Do H.M., Jayaraman M.V., Meyers P.M., Narayanan S.; Society for Neurointerventional Surgery. Head, neck, and brain tumor embolization guidelines. *J Neurointerv Surg*. 2012; 4(4): 251–55. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010350.
6. Filippiadis D.K., Binkert C., Pellerin O., Hoffmann R.T., Krajina A., Pereira P.L. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40(8): 1141–46. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4.
7. Нецаева А.Ф., Гуляев Д.А., Плинер М.Е., Заграновская А.В., Фридман Г.М., Белов И.Ю., Примак Н.А., Петров А.А., Годанюк Д.С. Многомерная экспертиза как инструмент формирования шкалы оценки тяжести осложнений в нейрохирургии. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.И. Поленова*. 2021; 13(3): 5–11. [Nechaeva A.F., Gulyaev D.A., Pliner M.E., Zagranovskaya A.V., Fridman G.M., Belov I.Yu., Primak N.A., Petrov A.A., Godanyuk D.S. Multidimensional examination as a tool for formation of the complications severity assessment scale in neurosurgery. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2021; 13(3): 5–11. (in Russian)]. EDN: GVNNTA.
8. Chun J.Y., McDermott M.W., Lamborn K.R., Wilson C.B., Higashida R., Berger M.S. Delayed surgical resection reduces intraoperative blood loss for embolized meningiomas. *Neurosurgery*. 2002; 50(6): 1231–35; discussion 1235–37. doi: 10.1097/00006123-200206000-00010.
9. Pauw B.K., Makek M.S., Fisch U., Valavanis A. Preoperative embolization of paragangliomas (glomus tumors) of the head and neck: histopathologic and clinical features. *Skull Base Surg*. 1993; 3(1): 37–44. doi: 10.1055/s-2008-1060563.
10. Lazzaro M.A., Badruddin A., Zaidat O.O., Darkhabani Z., Pandya D.J., Lynch J.R. Endovascular embolization of head and neck tumors. *Front Neurol*. 2011; 2: 64. doi: 10.3389/fneur.2011.00064.
11. Dhand S., Gupta R. Hepatic transcatheter arterial chemoembolization complicated by postembolization syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2011; 28(2): 207–11. doi: 10.1055/s-0031-1280666.
12. Tanaka Y., Hashimoto T., Watanabe D., Okada H., Kato D., Aoyagi S., Akimoto J., Kohno M. Post-embolization neurological syndrome after embolization for intracranial and skull base tumors: transient exacerbation of neurological symptoms with inflammatory responses. *Neuroradiology*. 2018; 60(8): 843–51. doi: 10.1007/s00234-018-2047-8.
13. Shah Q.A. Bilateral tri-arterial embolization for the treatment of epistaxis. *J Vasc Interv Neurol*. 2008; 1(4): 102–5.
14. Andersen P.J., Kjeldsen A.D., Nepper-Rasmussen J. Selective embolization in the treatment of intractable epistaxis. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125(3): 293–97. doi: 10.1080/00016480410023029.

15. Grandhi R., Panczykowski D., Zwagerman N.T., Gehris R., Villasenor-Park J., Ho J., Grandinetti L., Horowitz M. Facial necrosis after endovascular Onyx-18 embolization for epistaxis. *Surg Neurol Int*. 2013; 4: 95. doi: 10.4103/2152-7806.115388.
16. Sadri M., Midwinter K., Ahmed A., Parker A. Assessment of safety and efficacy of arterial embolisation in the management of intractable epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263(6): 560–66. doi: 10.1007/s00405-006-0010-5.
17. Bentson J., Rand R., Calcaterra T., Lasjaunias P. Unexpected complications following therapeutic embolization. *Neuroradiology*. 1978; 16: 420–23. doi: 10.1007/BF00395321.
18. Kalani M.Y., Ducruet A.F., Crowley R.W., Spetzler R.F., McDougall C.G., Albuquerque F.C. Transfemoral transarterial onyx embolization of carotid body paragangliomas: technical considerations, results, and strategies for complication avoidance. *Neurosurgery*. 2013; 72(1): 9–15; discussion 15. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182752d75.
19. Marangos N., Schumacher M. Facial palsy after glomus jugulare tumour embolization. *J Laryngol Otol*. 1999; 113(3): 268–70. doi: 10.1017/s0022215100143762.
20. Valavanis A. Preoperative embolization of the head and neck: indications, patient selection, goals, and precautions. *Am J Neuroradiol*. 1986; 7(5): 943–52.
21. Ozanne A., Pereira V., Krings T., Toulgoat F., Lasjaunias P. Arterial vascularization of the cranial nerves. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008; 18(2): 431–39, xii. doi: 10.1016/j.nic.2007.12.010.
22. Krajina A., Chrobok V. Radiological diagnosis and management of epistaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37(1): 26–36. doi: 10.1007/s00270-013-0776-y.
23. Mames R.N., Snady-McCoy L., Guy J. Central retinal and posterior ciliary artery occlusion after particle embolization of the external carotid artery system. *Ophthalmology*. 1991; 98(4): 527–31. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32261-9.
24. Manelfe C., Djindjian R., Picard L. Embolisation par cathétérisme fémoral des tumeurs irriguées par l'artère carotide externe: A Propos de 40 Cas. *Acta Radiologica Diagnosis*. 1975; 16(347s): 175–86. doi: 10.1177/0284185175016S34720.
25. Bendszus M., Monoranu C.M., Schütz A., Nölte I., Vince G.H., Solymsi L. Neurologic complications after particle embolization of intracranial meningiomas. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26(6): 1413–19.
26. Carli D.F., Sluzewski M., Beute G.N., van Rooij W.J. Complications of particle embolization of meningiomas: frequency, risk factors, and outcome. *Am J Neuroradiol*. 2010; 31(1): 152–54. doi: 10.3174/ajnr.A1754.
27. Bendszus M., Rao G., Burger R., Schaller C., Scheinmann K., Warmuth-Metz M., Hofmann E., Schramm J., Roosen K., Solymsi L. Is there a benefit of preoperative meningioma embolization? *Neurosurgery*. 2000; 47(6): 1306–11; discussion 1311–12.
28. Raper D.M., Starke R.M., Henderson F. Jr., Ding D., Simon S., Evans A.J., Jane J.A. Sr., Liu K.C. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: efficacy, technical considerations, and complications. *Am J Neuroradiol*. 2014; 35(9): 1798–804. doi: 10.3174/ajnr.A3919.
29. Brecknell J.E., McLean C.A., Hirano H., Malham G.M. Disseminated intravascular coagulation complicating resection of a malignant meningioma. *Br J Neurosurg*. 2006; 20(4): 239–41. doi: 10.1080/02688690600852647.
30. Sugiu K., Hishikawa T., Murai S., Takahashi Y., Kidani N., Nishihiro S., Hiramatsu M., Date I., Satow T., Iihara K., Sakai N. Treatment Outcome of Intracranial Tumor Embolization in Japan: Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy 3 (JR-NET3). *Jour Med Chir (Tokyo)*. 2019; 59(2): 41–47. doi: 10.2176/nmc.st.2018-0220.
31. Antonitis P., Saratzis N., Velissaris I., Lazaridis I., Melas N., Ginis G., Giavrogliou C., Kiskinis D. Management of cervical paragangliomas: review of a 15-year experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2006; 391(4): 396–402. doi: 10.1007/s00423-006-0047-3.
32. Little V.R., Reilly L.M., Ramos T.K. Preoperative embolization of carotid body tumors: when is it appropriate? *Ann Vasc Surg*. 1996; 10(5): 464–68. doi: 10.1007/BF02000594.
33. Murphy T.P., Brackmann D.E. Effects of preoperative embolization on glomus jugulare tumors. *Laryngoscope*. 1989; 99(12): 1244–47. doi: 10.1288/00005537-198912000-00007.

34. Gaynor B.G., Elhammady M.S., Jethanamest D., Angeli S.J., Aziz-Sultan M.A. Incidence of cranial nerve palsy after preoperative embolization of glomus jugulare tumors using Onyx. *J Neurosurg.* 2014; 120(2): 377–81. doi: 10.3171/2013.10.JNSI3354.
35. Gartrell B.C., Hansen M.R., Ganiz B.J., Gluth M.B., Mowry S.E., Aagaard-Kienitz B.L., Baskaya M.K., Gubbels S.P. Facial and lower cranial neuropathies after preoperative embolization of jugular foramen lesions with ethylene vinyl alcohol. *Otol Neurotol.* 2012; 33(7): 1270–75. doi: 10.1097/MAO.0b013e31825f2365.
36. Liu A.H., Peng T.M., Wu Z., Xiao X.R., Jiang C.H., Wu Z.X., Li Y.X. Clinical effectiveness of preoperative embolization for cerebellar hemangioblastoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(9): 5179–83. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5179.
37. Takeuchi S., Tanaka R., Fujii Y., Abe H., Ito Y. Surgical treatment of hemangioblastomas with presurgical endovascular embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001; 41(5): 246–51. doi: 10.2176/nmc.41.246.
38. Cornelius J.F., Saint-Maurice J.P., Bresson D., George B., Houdart E. Hemorrhage after particle embolization of hemangioblastomas: comparison of outcomes in spinal and cerebellar lesions. *J Neurosurg.* 2007; 106(6): 994–98. doi: 10.3171/jns.2007.106.6.994.
39. Gruber A., Bavinski G., Killer M., Richling B. Preoperative embolization of hypervascular skull base tumors. *Minim Invasive Neurosurg.* 2000; 43(2): 62–71. doi: 10.1055/s-2000-8321.
40. Tawfik K.O., Harmon J.J., Walters Z., Samy R., de Alarcon A., Stevens S.M., Abruzzo T. Facial Palsy Following Embolization of a Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018; 127(5): 344–48. doi: 10.1177/0003489418761456.
41. Trivedi M., Desai R.J., Potdar N.A., Shinde C.A., Ukirde V., Bhuta M., Nair A.G. Vision Loss due to Central Retinal Artery Occlusion Following Embolization in a Case of a Giant Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Craniofac Surg.* 2015; 26(5): 451–53. doi: 10.1097/SCS.0000000000001936.
42. Ogawa A.I., Formacieri M.A., da Silva L.V., Pinna F.R., Voegels R.L., Sennes L.U., Junior P.P., Caldas J.G. Juvenile angiofibroma: major and minor complications of preoperative embolization. *Rhinology.* 2012; 50(2): 199–202. doi: 10.4193/Rhino11.086.
43. Lv X., Li Y., Lv M., Liu A., Zhang J., Wu Z. Trigemino-cardiac reflex in embolization of intracranial dural arteriovenous fistula. *Am J Neuroradiol.* 2007; 28(9): 1769–70. doi: 10.3174/ajnr.A0675.
44. Chatani S., Sato Y., Murata S., Hasegawa T., Tsukii R., Nagasawa K., Machida M., Yoshihara T., Yamaura H., Hanai N., Matsuo K., Inaba Y. Transarterial Embolization for Bleeding in Patients with Head and Neck Cancer: Who Benefits? *Laryngoscope.* 2021; 131(11):2777–83. doi: 10.1002/lary.29611.
45. Yang X., Ren H., Li M., Zhu Y., Zhang W., Fu J. Treatment of intractable epistaxis in patients with nasopharyngeal cancer. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2200257. doi: 10.1080/07853890.2023.2200257.
46. Takigawa T., Matsumaru Y., Hayakawa M., Ikeda K., Matsumura A. Transarterial embolization with use of lipiodol and gelatin sponge for active nasal bleeding from hepatocellular carcinoma metastasis in the pituitary gland. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011; 51(8): 592–95. doi: 10.2176/nmc.51.592.
47. Sanomura T., Norikane T., Fujimoto K., Kawanishi M., Hoshikawa H., Nishiyama Y. A case of bleeding from maxillary carcinoma embolized from the maxillary and ophthalmic arteries. *CVIR Endovasc.* 2020; 3(1): 74. doi: 10.1186/s42155-020-00167-6.
48. He C.C., Si Y.F., Yu L., Tao Z.Q. [Management of intractable epistaxis and bleeding points localization of post-therapy nasopharyngeal carcinoma]. *Chin J Otorhinolaryngol Head and Neck Surg.* 2012; 12(12): 191–95. Chinese.
49. Shetty N., Menon N., Thiagarajan S., Sawhney S., Kulkarni S., Chaukar D. Do palliative embolization in unresectable, unsalvageable recurrent and metastatic head and neck cancer patients help? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278(9): 3401–7. doi: 10.1007/s00405-020-06505-7.
50. Kovács A.F., Turowski B. Chemoembolization of oral and oropharyngeal cancer using a high-dose cisplatin crystal suspension and degradable starch microspheres. *Oral Oncol.* 2002; 38(1): 87–95. doi: 10.1016/S1368-8375(01)00088-4.
51. Kovács A.F. Chemoembolization using cisplatin crystals as neoadjuvant treatment of oral cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 267–79. doi: 10.1089/cbr.2005.20.267.
52. Ольшанский М.С., Мошуров И.П., Золотых Т.М., Шкляр А.Ю., Стикина С.А. Селективные внутриартериальные вмешательства в паллиативной помощи при злокачественных новообразованиях головы и шеи. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2020; 3: 26–33. [Olshansky M.S., Moshurov I.P., Zolotykh T.M., Shklyarov A.Yu., Stykina S.A. Selective intra-arterial interventions in palliative care for malignant neoplasms of the head and neck. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2020; 3: 26–33. EDN: ZKLPQX.
53. *Интервенционная радиология в онкологии: национальное руководство в 3-х томах.* Под ред. Б.И. Долгушина. М., 2022. 783 с. [Interventional radiology in oncology: national guidelines in 3 volumes. Ed. by B.I. Dolgushin. Moscow, 2022. 783 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-88429-265-9.
54. Bi Y., Du T., Pan W., Tang F., Wang Y., Jiao D., Han X., Ren J. Transcatheter arterial chemoembolization is safe and effective for patients with late-stage or recurrent oral carcinoma. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.831583.
55. Bi Y., Shi X., Zhang W., Lu H., Han X., Ren J. Drug-Eluting Embolics Chemoembolization for the Management of Recurrent or Advanced Head and Neck Cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2022; 33(8): 949–55. doi: 10.1016/j.jvir.2022.05.002.
56. Rohde S., Turowski B., Berkefeld J., Kovács A.F. Klinische und histopathologische Ergebnisse nach lokaler Chemoembolisation oraler und oropharyngealer Karzinome-Vergleich mit intraarterieller Chemoperfusion [Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma-comparison with intraarterial chemoperfusion]. *Rofo.* 2006; 178(10): 979–86. German. doi: 10.1055/s-2006-926946. Erratum in: *Rofo.* 2006; 178(12): 1266. Kovács, A [corrected to Kovács, A F].
57. Сокурено В.П., Корытова Л.И., Таразов П.Г., Суворова Ю.В. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в комбинированном лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи. *Вопросы онкологии.* 2008; 54(5): 625–30. [Sokurenko V.P., Korytova L.I., Tarazov P.G., Suvorova Yu.V. Intra-arterial chemotherapy and chemoembolization in combined treatment for locally advanced carcinoma of the head and neck. *Problems in oncology.* 2008; 54(5): 625–30. (in Russian)]. EDN: JVSXVH.
58. Gao F., Gao J., Wang K., Song L. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization with CalliSpheres® Microspheres in head and neck cancer. *Front Surg.* 2022; 9: 938305. doi: 10.3389/fsurg.2022.938305.
59. Митрофанов А.С., Раджабова З.А.Г., Раджабов С.Д., Котов М.А., Пономарева О.И., Гиришович М.М., Костромина Е.В., Клименко В.В. Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(3): 487–96. [Mitrofanov A.S., Radzhabova Z.A.G., Radzhabov S.D., Kotov M.A., Ponomareva O.I., Girshovich M.M., Kostromina E.V., Klivenko V.V. Results of treatment of patients with malignant neoplasms of the nasopharynx after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Problems in oncology.* 2023; 69(3): 487–96. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496. EDN: QFLWPK.

Поступила/Received 05.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2025

Принята к публикации/Accepted 29.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуляев Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; руководитель научного отделения нейроонкологии и эндоскопии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1612-8261. ORCID: 0000-0002-5509-5612.

Белов Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; старший научный сотрудник научного отделения нейроонкологии и эндоскопии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1024-1402. ORCID: 0000-0003-2473-2671.

Курнос Иван Александрович, заведующий отделением нейроонкологии, младший научный сотрудник научного отделения нейроонкологии и эндоскопии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9131-7381.

ORCID: 0000-0003-2857-8368.

Чижова Ксения Александровна, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8590-4611. ORCID: 0000-0002-7443-0500.

Самочерных Никита Константинович, аспирант кафедры нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6131-4468. ORCID: 0000-0002-6138-3055.

Балахнин Павел Васильевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1431-4012. ORCID: 0000-0002-3042-6729.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гуляев Дмитрий Александрович: общее руководство проектом, систематизация литературных данных, подбор иллюстративного материала, научное редактирование.

Белов Игорь Юрьевич: сбор и обработка данных, написание статьи, редактирование.

Курнос Иван Александрович: сбор и обработка данных, написание статьи, подбор и анализ литературных источников.

Чижова Ксения Александровна: сбор и обработка данных, написание статьи, подбор и анализ литературных источников.

Самочерных Никита Константинович: сбор и обработка данных, написание статьи, обзор литературы.

Балахнин Павел Васильевич: 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 пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом случае № 1 – 04.07.22; дата подписания в клиническом случае № 2 – 25.03.23).

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Gulyaev, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Integrative Neurosurgical Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Neuro-oncology and Endoscopy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5509-5612.

Igor Yu. Belov, MD, PhD, Neurosurgeon, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Department of Neuro-oncology and Endoscopy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2473-2671.

Ivan A. Kurnosov, MD, Head of Neuro-oncology Department, Junior Researcher, Department of Neuro-oncology and Endoscopy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2857-8368.

Kseniya A. Chizhova, MD, Clinical Resident, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7443-0500.

Nikita K. Samochernykh, MD, Postgraduate, Department of Neurosurgery, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6138-3055.

Pavel V. Balakhnin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Head of X-ray Surgical Diagnostics and Treatment Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3042-6729.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry A. Gulyaev: general project management, systematization of literary data, selection of illustrative material, scientific editing.

Igor Yu. Belov: data collection and processing, manuscript writing, editing.

Ivan A. Kurnosov: data collection and processing, manuscript writing, selection and analysis of literary sources.

Kseniya A. Chizhova: data collection and processing, manuscript writing, selection and analysis of literary sources.

Nikita K. Samochernykh: data collection and processing, manuscript writing, selection and analysis of literary sources.

Pavel V. Balakhnin: 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 patients for the publication of clinical cases and photographic materials in a medical journal (date of signing in clinical case No 1 – 04.07.22; date of signing in clinical case No 2 – 25.03.23).

Для цитирования: Старцева Ж.А., Лушникова П.А., Сухих Е.С. Дистанционная лучевая терапия как альтернатива брахитерапии при местнораспространенном раке шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 162–168. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-162-168

For citation: Startseva Zh.A., Lushnikova P.A., Sukhikh E.S. External beam radiation therapy as an alternative to brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 162–168. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-162-168

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА БРАХИТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Ж.А. Старцева¹, П.А. Лушникова^{1,2}, Е.С. Сухих^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»
Россия, 634050, г. Томск, пр-т Ленина, 115

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр-т Ленина, 30

Аннотация

Цель исследования – проанализировать и обобщить имеющиеся литературные данные о возможностях лучевой терапии при местнораспространенном раке шейки матки (мРШМ) и представить альтернативные лечебные опции при невозможности классического лечения. **Материал и методы.** Проведен поиск источников по теме использования стереотаксической лучевой терапии при раке шейки матки в системах PubMed и Cochrane Library. Используются рекомендательные базы клинических материалов МЗ РФ, ASCO (American Society of Clinical Oncology), National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Включены литературные источники и публикации с 1994 по 2023 г. **Результаты.** В обзоре изложены основные принципы классического лечения мРШМ – курса дистанционной лучевой терапии с последующим брахитерапевтическим бустом. Показаны альтернативные лечебные опции для пациенток, не подлежащих брахитерапии. Описаны методики применения стереотаксического лечения как альтернативы брахитерапии. Продемонстрированы результаты исследователей, применивших новый метод лечения – стереотаксическое облучение шейки матки на втором этапе курса лучевой терапии у пациенток с мРШМ. **Заключение.** Использование современных устройств для лучевой терапии, таких как линейный ускоритель электронов, и современные станции планирования медицинских физиков могут дать возможность применения новой опции при лечении пациенток с местнораспространенным раком шейки матки – стереотаксического буста. Данный вопрос пока является спорным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, стереотаксический буст, эскалация дозы, дозиметрическое планирование, локальный контроль, общая и безрецидивная выживаемость.

EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY AS AN ALTERNATIVE TO BRACHYTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

Zh.A. Startseva¹, P.A. Lushnikova^{1,2}, E.S. Sukhikh^{1,3}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Tomsk Regional Oncology Center
115, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

³National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

The purpose of the study was to analyze and summarize the available literature data on the potential value of radiation therapy for locally advanced cervical cancer and to present alternative treatment options when conventional treatment is not feasible. **Material and Methods.** A literature search was conducted using PubMed and Cochrane Library databases as well as databases of clinical materials from the Ministry of Health of the Russian Federation, ASCO (American Society of Clinical Oncology), and National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Literature sources and publications from 2004 to 2021 were included into the review. **Results.** The review outlines the basic principles of classical treatment of locally advanced cervical cancer (external beam radiation therapy followed by brachytherapy boost). Alternative treatment options for patients not eligible for brachytherapy have been shown. Methods of using stereotactic treatment as an alternative to brachytherapy have been described. The results of researches who applied a new treatment method, namely, two-stage stereotactic body radiation therapy for patients with locally advanced cervical cancer have been demonstrated. **Conclusion.** The use of modern devices for radiation therapy, such as the linear electron accelerator and modern planning stations for medical physicists, may make it possible to use a new option in the treatment of patients with locally advanced cervical cancer – the use of stereotactic boost. This issue is still controversial and requires further study.

Key words: cervical cancer, external beam radiation therapy, brachytherapy, stereotactic boost, remote dose escalation, dosimetric planning, local control, overall and disease-free survival.

В настоящее время стандартом для лечения местнораспространенного рака шейки матки (мРШМ) является лучевая терапия, состоящая из 2 этапов: курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область малого таза до 45–46 Гр на фоне лекарственной радиомодификации цисплатином [1] и последующего брахитерапевтического буста на область шейки матки [2, 3]. Благодаря современным линейным ускорителям электронов (генерирующим тормозное излучение) и станциям дозиметрического планирования появилась возможность расширять поля облучения и повышать величину суммарной поглощенной дозы на область метастатически пораженных лимфоузлов до 55–57 Гр, без повышения токсичности на органы риска. При планировании лечения рекомендуется использовать конформные методики облучения, лучевую терапию с модуляцией интенсивности излучения (intensity-modulated radiotherapy, IMRT). Исследование Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 1203 показало, что использование лучевой терапии с модулированной интенсивностью фотонного излучения значительно снижает выраженность лучевых повреждений по сравнению со стандартным конформным четырехпольным облучением [2, 4].

Суммарная эквивалентная доза на область опухоли от всего курса лечения должна быть не менее 85 изоГр (EQD2) [2, 5].

Брахитерапия (БТ) при лечении рака шейки матки возможна в двух вариантах: внутривлагалищное или внутритканевое облучение. При проведении внутривлагалищной лучевой терапии (ВВЛТ) в шейку матки и своды влагалища устанавливаются специальные гинекологические аппликаторы, а в случае проведения внутритканевой терапии – брахитерапевтические иглы. В некоторых случаях возможна комбинация внутривлагалищной и внутритканевой лучевой терапии для лучшего покрытия объема мишени дозой ионизирующего излучения.

Основным ограничением при проведении радикального курса лучевой лечения является толерантный уровень лучевых нагрузок на область органов риска: мочевого пузыря, прямой кишки и сигмовидной кишки (таблица) [6]. В настоящее время большинство медицинских учреждений предпочитают использовать на втором этапе радикальной лучевой терапии мРШМ брахитерапию (БТ) с высокой мощностью дозы (HDR – High dose-rate), которая по эффективности сопоставима с брахитерапией при низкой мощности дозы

Толерантные уровни лучевых нагрузок на органы риска при лучевом лечении МРШМ [6]
Tolerance of organs at risk during radiation therapy for locally advanced cervical cancer [6]

Орган риска/ Risk organ	Рекомендуемая суммарная доза EQD2 за весь курс лечения для D 2 см ³ / Recommended total dose of EQD2 for the entire course of treatment for D 2 cm ³	Максимальная суммарная доза EQD2 за весь курс лечения для D 2 см ³ / Maximum total dose of EQD2 for the entire course of treatment for D 2 cm ³
Мочевой пузырь/Bladder	75–80 изоГр	<90 изоГр
Прямая кишка/Rectum	<65 изоГр	<75 изоГр
Сигмовидная кишка/Sigmoid colon	<70 изоГр	<75 изоГр

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

(LDR – low dose-rate). Несколько исследований подтвердили эквивалентность современных схем фракционирования суммарной поглощенной дозы HDR и LDR БТ как с точки зрения контроля опухоли, так и с точки зрения токсичности [7, 8].

За последнее десятилетие качество ВПЛТ значительно улучшилось благодаря внедрению магнитно-резонансной (МР) или компьютерно-томографической (КТ) визуализации на этапе планирования сеансов, все это привело к улучшению показателей лечения. В настоящее время брахитерапевтический буст является обязательным для улучшения показателей выживаемости у пациенток с мРШМ.

На основании данных SEER США, собранных в период с 2000 по 2020 г., общая выживаемость при раке шейки матки (РШМ) примерно на 13 % ниже без использования брахитерапии (51,4 vs 64 %) [9]. Из 907 пациенток с РШМ IIIb стадии, пролеченных в период с 1960 по 1993 г. в онкологическом центре (Хьюстон, Техас), 641 пациентка получила лечение с использованием ДЛТ и брахитерапии, а 266 – только ДЛТ. При этом 5-летняя общая выживаемость была примерно на 21 % ниже без применения брахитерапии (45 vs 24 %) [10].

Однако технология БТ не лишена ограничений. Существует ряд ограничений, препятствующих правильному размещению гинекологических аппликаторов (стеноз цервикального канала, сужение влагалища, пороки развития половых органов), сопутствующая патология и отказ пациентки от данной процедуры. В случае невозможности проведения внутрисполостной лучевой терапии возможно применение внутритканевой лучевой терапии или оперативного лечения после ДЛТ. Однако если и эти опции невозможны, желательно рассмотреть вариант стереотаксической лучевой терапии на область шейки матки в качестве второго этапа облучения [11].

По рекомендациям ASCO (American Society of Clinical Oncol) после облучения малого таза проводится дистанционная эскалация (увеличение) поглощенной дозы до 70 Гр с уменьшением объема облучения. Оптимальная эквивалентная доза на шейку матки должна быть 75–85 Гр и выше [10,

12]. Повышение дозы ионизирующего излучения на мишень до 85 изоГр и более приводит к увеличению локального контроля до 90 % и выше [12]. В настоящее время вопрос о высокоточной дистанционной лучевой терапии как альтернативе брахитерапии при РШМ является спорным.

В последнее время в клинической практике все более широкое применение получает стереотаксическая радиотерапия, которая успешно используется для лечения рака легких, почек и простаты [13–15]. Возможно, это привело к появлению работ по использованию стереотаксической лучевой терапии при РШМ. После внедрения в практику линейных ускорителей электронов и современных методик облучения, позволяющих точно подводить поглощенную дозу к объему опухоли с минимальным воздействием на органы риска, появились работы по использованию стереотаксической лучевой терапии на втором этапе лечения мРШМ.

Сейчас в литературе можно встретить описание 2 методов дистанционной эскалации поглощенной дозы при РШМ в случае невозможности брахитерапии. Первый – одновременная с облучением области малого таза эскалация поглощенной дозы на область шейки матки. М. Gurrero et al. [16] предложили использовать планы лечения пациенток с одновременной эскалацией поглощенной дозы на область опухолевого поражения, например, 25 сеансов по 1,8 Гр на область малого таза с одновременной эскалацией поглощенной дозы до 2,4–3,2 Гр на область опухоли. Данный режим лечения эквивалентен стандартной лучевой терапии на область малого таза 45 Гр с последующей брахитерапией 30 Гр (за 5 фракций). При таком фракционировании органы риска не получали лучевые нагрузки выше толерантных уровней. Основным преимуществом данной методики является значительное уменьшение времени лечения до 5 нед, что является одним из предикторов благоприятного прогноза и хороших показателей выживаемости [2, 17, 18].

Вторая методика – последовательный стереотаксический буст, эквивалентный классической брахитерапии – SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) на область шейки матки, проводится после

стандартного облучения малого таза. G. Facondo et al. [19] с октября 2012 г. по июль 2020 г. провели исследование, которое включало 9 больных мРШМ ПА–IV стадии. Все пациентки получили курс ДЛТ на малый таз 50,4–54 Гр (1,8 Гр за фракцию) и затем стереотаксический буст на область шейки матки 15–25 Гр за 3–5 фракций. Причинами исключения внутриполостной лучевой терапии были отказ пациентки от БТ, стеноз цервикального канала, нарушение гемостаза, ведущие к повышенному риску кровотечения при инвазивном лечении. После завершения первого этапа лечения (облучение малого таза) пациенткам выполнено повторное топометрическое исследование. Всем пациенткам проводилась лучевая терапия под визуальным контролем на базе рентгеновских изображений с помощью системы конусно-лучевой компьютерной томографии перед каждым сеансом лечения. Ответ оценивался с помощью МРТ органов малого таза сразу после завершения первого этапа ДЛТ и затем после завершения всего лечения по критериям RECIST 1.1 [20]. Все пациентки достигли полного регресса опухоли после всего курса лечения. Один местный рецидив был зафиксирован через 8 мес после лечения у пациентки с РШМ IVA стадии. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 24 мес (11–65 мес). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) – 11 мес (2–30 мес). В процессе лечения не отмечено лучевых повреждений IV степени со стороны мочевого пузыря, влагалища или желудочно-кишечного тракта [19].

Метод SBRT также применялся в исследованиях L.N. Barraclough et al. [21], которые с 1996 по 2004 г. провели лечение 44 больным РШМ I–IV стадии. Пациентки получили курс стереотаксического лечения на 2-м этапе лучевой терапии. Средний период наблюдения составил 2,3 года. Рецидив заболевания наблюдался у 48 % пациенток, среднее время до возникновения рецидива составило 2,3 года. Местное прогрессирование зафиксировано у 16 из 21 больной с рецидивом заболевания. Показатели 3-летней выживаемости составили 100, 70 и 42 % для РШМ I, II и III стадий соответственно. Общая 5-летняя выживаемость равнялась 49,3 %. Лучевые повреждения со стороны кишечника, мочевого пузыря и влагалища I и II степени наблюдались у 41 %, III степени – у 2 % пациенток [21].

H.C. Park et al. [22] в период с января 2001 г. по декабрь 2004 г. провели 3D-конформную лучевую терапию вместо брахитерапии на втором этапе лечения у 10 больных РШМ. Средняя эквивалентная доза составила 30 Гр (диапазон 25–30 Гр). Полный ответ достигнут у 9 пациенток, и у одной получен частичный ответ. Показатели 1- и 2-летнего локального контроля составили 78,8 и 54 % соответственно. Общая 1- и 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 90 и 72 % соответственно. Поздняя ректальная токсичность II степени наблюдалась только у одной пациентки [22].

K. Kagei et al. сообщили о долгосрочном наблюдении (медиана наблюдения – 11,5 года) 25 пациенток с мРШМ, получивших протонную терапию на втором этапе радикальной лучевой терапии. Десятилетняя общая выживаемость при РШМ IIB и IIB/IVA стадии составила 89 и 40 % соответственно, 5-летний локальный контроль – 100 и 61 % соответственно. У 4 % пациенток при 5-летнем динамическом наблюдении после лечения были отмечены тяжелые (IV степень и более) поздние осложнения со стороны кишечника или мочевого пузыря [23].

M. Cengiz et al. разработали планы SBRT для 11 пациенток с РШМ IIB стадии и сравнили распределение поглощенных доз с теми, которые получили при БТ. Ректальная поглощенная доза на 1 см³ составила 5,09 Гр vs 6,05 Гр, мочевого пузыря на 1 см³ – 6,78 Гр vs 8,76 Гр, а медиана целевого охвата 100 % изодозой для планов SBRT и БТ составила 99,1 и 50,7 % соответственно, что свидетельствует о преимуществе планов при дистанционном подведении поглощенной дозы [24]. Аналогично с предыдущими исследователями P. Chan et al. показали, что использование IMRT-планирования обеспечивает улучшенную конформность PTV (Planning Target Volume) и щадящее воздействие высокими по величине поглощенными дозами на прямую кишку и мочевой пузырь у пациенток, которым невозможно провести брахитерапию [4]. Эти результаты противоречат дозиметрическому исследованию D. Georg et al., в котором БТ под визуальным контролем (МРТ или КТ-планирование) превосходила планы ДЛТ с использованием фотонной терапии. Однако дозиметрические планы при модулировании протонных пучков были сопоставимы с БТ с точки зрения охвата поглощенной дозой объема PTV [25].

Основной проблемой при планировании стереотаксической лучевой терапии является иммобилизация мишени и органов риска с последующим отслеживанием их на этапе лечения. Для контроля положения шейки матки некоторые исследователи использовали специальные золотые маркеры, которые вживляли в ткань шейки матки перед вторым этапом лечения [26, 27]. Благодаря этому при КТ перед сеансом лечения возможно точно отслеживать положение матки и, соответственно, мишени. Другие исследователи в попытке повысить воспроизводимость использовали вагинальный аппликатор для ВПЛТ. По их опыту вагинальный цилиндр, совместимый с КТ, обеспечивал пространственную иммобилизацию гинекологических органов и минимизировал вариабельность движения мишени. Уменьшая движение шейки матки, этот аппликатор позволял снизить лучевую нагрузку на прямую кишку [28].

В 2020 г. K. Albuquerque et al. сообщили о результатах клинического исследования II фазы по применению стереотаксического буста при лечении мМРШМ. В работе оценивалась сте-

реотаксическая лучевая терапия на втором этапе лечения. Данное исследование было досрочно закрыто из-за лучевых реакций, а уровень 2-летнего местного контроля составил только 70 % [29]. Поздние лучевые повреждения зарегистрированы в 26,7 %, преимущественно со стороны прямой кишки (язвы, эрозии). Однако в исследование в группу стереотаксической лучевой терапии были включены только 15 пациенток с большим объемом опухолевого поражения, который соответствовал РШМ III и IV стадии [29].

Также негативный опыт применения стереотаксического буста демонстрируют D. Delgado et al. [30]. В данном исследовании 92 пациентки с РШМ IB1–IVA стадии были пролечены двумя методами: 55 женщин получили только дистанционную лучевую терапию (с использованием дистанционной эскалации дозы), остальные – классический режим радикальной ЛТ с брахитерапевтическим бустом. Показатели 5-летней ОВ и БРВ были лучше в группе брахитерапии (внутриполостная, внутритканевая ЛТ) – 82 и 79 %, по сравнению с применением только ДЛТ – 58 и 38 % соответственно. Однако при многовариантном анализе выявлено, что в группе ДЛТ фактором развития рецидива являлось отсутствие эскалации поглощенной дозы на пораженные лимфоузлы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sagae S., Toita T., Matsuura M., Saito M., Matsuda T., Sato N., Shimizu A., Endo T., Fujii M., Gaffney D.K., Small W. Jr. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades. *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33(8): 1295–303. doi: 10.1136/ijgc-2022-004230.
2. Pötter R., Tanderup K., Kirisits C., de Leeuw A., Kirchheiner K., Nout R., Tan L.T., Haie-Meder C., Mahantshetty U., Segedin B., Hoskin P., Bruheim K., Rai B., Huang F., Van Limbergen E., Schmid M., Nesvacil N., Sturdza A., Fokdal L., Jensen N.B.K., Georg D., Assenhardt M., Seppenwoolde Y., Nomden C., Fortin L., Chopra S., van der Heide U., Rumpold T., Lindegaard J.C., Jürgenliemk-Schulz I.; EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018; 9: 48–60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
3. Рак шейки матки: клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ. 2020. [*Cervical cancer: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2020. (in Russian)]. [Internet]. [cited 01.05.2025]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/554>.
4. Klopp A.H., Yeung A.R., Deshmukh S., Gil K.M., Wenzel L., Westin S.N., Gifford K., Gaffney D.K., Small W. Jr, Thompson S., Doncals D.E., Cantuaria G.H.C., Yaremko B.P., Chang A., Kundapur V., Mohan D.S., Haas M.L., Kim Y.B., Ferguson C.L., Pugh S.L., Kachnic L.A., Bruner D.W. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RT0G 1203. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2538–44. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4273. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2019; 37(9): 761. doi: 10.1200/JCO.19.00369. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2020; 38(10): 1118. doi: 10.1200/JCO.20.00346.
5. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Вертинский А.В., Баулин А.А., Татарченко М.А., Сутыгина Я.Н. Дозиметрическое планирование и контроль качества брахитерапии с высокой мощностью дозы. Томск, 2020. 115 с. [Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Vertinsky A.V., Baulin A.A., Tatarchenko M.A., Sutygina Ya.N. Dosimetric planning and quality control of high dose rate brachytherapy. Tomsk, 2020. 115 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-4387-0964-0.
6. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Arend R., Barber E., Bradley K., Brooks R., Campos S.M., Chino J., Chon H.S., Crispens M.A., Damast S., Fisher C.M., Frederick P., Gaffney D.K., Gaillard S., Giuntoli R. II, Glaser S., Holmes J., Howitt B.E., Kendra K., Lea J., Lee N., Mantia-Saldone G., Mariani A., Mutch D., Nagel C., Nekhlyudov L., Podoll M., Rodabaugh K., Salani R., Schorge J., Siedel J., Sisodia R., Soliman P., Ueda S., Urban R.,

Заклучение

На втором этапе радикальной лучевой терапии мРШМ необходимо проводить курс брахитерапии для лучшего локального контроля и показателей выживаемости. Однако при отсутствии такой опции, как брахитерапия, план SBRT способен имитировать распределение поглощенной дозы, характерное для брахитерапии, за счет использования нескольких некомпланарных пучков, пересекающихся в объеме опухоли, для подведения высокой по величине поглощенной дозы и снижения лучевой нагрузки на критические органы [11, 12]. При выборе лечения перед врачом может стоять непростой выбор: использовать плохой план HDR при невозможности правильно разместить гинекологические аппликаторы или воспользоваться возможностями современных линейных ускорителей электронов для создания оптимального и персонализированного плана лечения. В настоящее время нет единого мнения об эффективности дистанционной эскалации поглощенной дозы при мРШМ. С одной стороны, имеются вполне успешные результаты применения данной методики, с другой – негативные данные ряда клинических исследований II фазы. Ожидаем новых данных о применении стереотаксической ДЛТ при лечении мРШМ.

Wethington S.L., Wyse E., Zanotti K., McMillian N., Espinosa S. Vulvar Cancer, Version 3.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22(2): 117–35. doi: 10.6004/jncn.2024.0013.

7. Lertsanguansinchai P., Lertbutayanukul C., Shotelersuk K., Khorprasert C., Rojpornpradit P., Chottetanaprasith T., Srisuthep A., Suriyapee S., Jumpangern C., Tresukosol D., Charoonsantikul C. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(5): 1424–31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.034.

8. Scott A.A., Yarney J., Vanderpuye V., Akoto Aidoo C., Agyeman M., Boateng S.N., Sasu E., Anarfi K., Obeng-Mensah T. Outcomes of patients with cervical cancer treated with low- or high-dose rate brachytherapy after concurrent chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(5): 670–78. doi: 10.1136/ijgc-2020-002120.

9. Han K., Colson-Fearon D., Liu Z.A., Viswanathan A.N. Updated Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States: A Surveillance, Epidemiology, and End-Results Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024; 119(1): 143–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.007.

10. Chuang L.T., Temin S., Camacho R., Dueñas-Gonzalez A., Feldman S., Gultekin M., Gupta V., Horton S., Jacob G., Kidd E.A., Lishimpi K., Nakisige C., Nam J.H., Ngan H.Y.S., Small W., Thomas G., Berek J.S. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2016; 2(5): 311–40. doi: 10.1200/JGO.2016.003954.

11. Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., Beriwal S., Small W. Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option: theories and applications. *Ann Transl Med*. 2017; 5(10): 207. doi: 10.21037/atm.2017.03.102.

12. Fokdal L., Sturdza A., Mazon R., Haie-Meder C., Tan L.T., Gillham C., Segedin B., Jürgenliemk-Schultz I., Kirisits C., Hoskin P., Pötter R., Lindegaard J.C., Tanderup K. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016; 120(3): 434–40. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.

13. Haque W., Butler E.B., Teh B.S. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer—a review. *Chin Clin Oncol*. 2017; 6(s2). doi: 10.21037/cco.2017.06.05.

14. Bisht S.S., Kataria T., Shishak S., Gupta D., Kaliyaperumal V., Wadhwa J., Suryavanshi M., Banerjee S., Narang K., Goyal S., Rathi D.,

- Mayank M., Selvaraj R., Khandelwal A. Total ablative stereotactic body radiotherapy to primary and oligometastatic renal cell carcinoma in medically inoperable cases: An institutional analysis. *Indian J Urol.* 2023; 39(4): 303–10. doi: 10.4103/iju.iju_104_23.
15. Fakiris A.J., McGarry R.C., Yiannoutsos C.T., Papiez L., Williams M., Henderson M.A., Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(3): 677–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.042.
16. Guerrero M., Li X.A., Ma L., Linder J., Deyoung C., Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(3): 933–39. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.040.
17. Tanderup K., Fokdal L.U., Sturza A., Haie-Meder C., Mazeron R., van Limbergen E., Jürgenliemk-Schulz I., Petric P., Hoskin P., Dörr W., Bentzen S.M., Kirisits C., Lindegaard J.C., Pötter R. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2016; 120(3): 441–46. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.014. Erratum in: *Radiother Oncol.* 2017; 123(1): 169. doi: 10.1016/j.radonc.2017.01.022.
18. Kim H., Kim Y.S., Joo J.H., Eom K.Y., Park W., Kim J.H., Lee J.H., Kim Y.S., Lee S.H., Ahn K., Kim Y.B., Lee M.Y., Chang S.K. Tumor Boost Using External Beam Radiation in Cervical Cancer Patients Unable to Receive Intracavitary Brachytherapy: Outcome From a Multicenter Retrospective Study (Korean Radiation Oncology Group 1419). *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(2): 371–78. doi: 10.1097/IGC.0000000000001155.
19. Facondo G., Vullo G., De Sanctis V., Valeriani M., Ascolese A.M., Massaro M., Anzellini D., Osti M.F. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost in Patients With Cervical Cancer Ineligible for Brachytherapy. *Cancer Diagn Progn.* 2021; 1(2): 53–60. doi: 10.21873/cdp.10008.
20. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016; 62: 132–37. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
21. Barraclough L.H., Swindell R., Livsey J.E., Hunter R.D., Davidson S.E. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(3): 772–78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.066.
22. Park H.C., Shimizu S., Yonesaka A., Tsuchiya K., Ebina Y., Taguchi H., Katoh N., Kinoshita R., Ishikawa M., Sakuragi N., Shirato H. High dose three-dimensional conformal boost using the real-time tumor tracking radiotherapy system in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy. *Yonsei Med J.* 2010; 51(1): 93–99. doi: 10.3349/yjm.2010.51.1.93.
23. Kagei K., Tokuyue K., Okumura T., Ohara K., Shioyama Y., Sugahara S., Akine Y. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(5): 1265–71. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04075-0.
24. Cengiz M., Dogan A., Ozyigit G., Erturk E., Yildiz F., Selek U., Ulger S., Colak F., Zorlu F. Comparison of intracavitary brachytherapy and stereotactic body radiotherapy dose distribution for cervical cancer. *Brachytherapy.* 2012; 11(2): 125–29. doi: 10.1016/j.brachy.2011.12.001.
25. Georg D., Kirisits C., Hillbrand M., Dimopoulos J., Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(4): 1272–78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.032.
26. Haas J.A., Witten M.R., Clancey O., Episcopia K., Accordini D., Chalas E. CyberKnife Boost for Patients with Cervical Cancer Unable to Undergo Brachytherapy. *Front Oncol.* 2012; 2: 25. doi: 10.3389/fonc.2012.00025.
27. Kubicek G.J., Xue J., Xu Q., Asbell S.O., Hughes L., Kramer N., Youssef A., Chen Y., Aikens J., Saul H., Pahlajani N., LaCouture T. Stereotactic body radiotherapy as an alternative to brachytherapy in gynecologic cancer. *Biomed Res Int.* 2013. doi: 10.1155/2013/898953.
28. Pedicini P., Strigari L., Caivano R., Fiorentino A., Califano G., Nappi A., Imbrota G., Storto G., Cozzolino M., Chiumento C., Fusco V., Vavassori A., Benassi M., Orecchia R., Salvatore M. Local tumor control probability to evaluate an applicator-guided volumetric-modulated arc therapy solution as alternative of 3D brachytherapy for the treatment of the vaginal vault in patients affected by gynecological cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2013; 14(2): 4075. doi: 10.1120/jacmp.v14i2.4075.
29. Albuquerque K., Tumati V., Lea J., Ahn C., Richardson D., Miller D., Timmerman R. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation Therapy as a Boost for Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106(3): 464–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.042.
30. Delgado D., Figueiredo A., Mendonça V., Jorge M., Abdulrehman M., de Pina M.F. Results from chemoradiotherapy for squamous cell cervical cancer with or without intracavitary brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2019; 11(5): 417–22. doi: 10.5114/jcb.2019.88116.
31. Ito K., Shimizuguchi T., Karasawa K. Clinical outcomes following conventional external beam radiotherapy boost in Japanese patients with cervical cancer who are ineligible for intracavitary brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(3): 270–75. doi: 10.1093/jjco/hyy187.
32. Lazzari R., Riva G., Augugliaro M., Vavassori A., Dicuonzo S., Cattani F., Comi S., Colombo N., Jereczek-Fossa B.A. Intensity modulated radiation therapy boost in locally-advanced cervical cancer in the absence of brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(5): 607–12. doi: 10.1136/ijgc-2019-000735.
33. Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A., Levra N.G., Fersino S., Di Paola G., Ruggieri R., Alongi F. Weekly Cisplatin and Volumetric-Modulated Arc Therapy With Simultaneous Integrated Boost for Radical Treatment of Advanced Cervical Cancer in Elderly Patients: Feasibility and Clinical Preliminary Results. *Technol Cancer Res Treat.* 2017; 16(3): 310–15. doi: 10.1177/1533034616655055.

Поступила/Received 15.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 24.02.2025

Принята к публикации/Accepted 30.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310.

Лушникова Полина Александровна, онколог радиотерапевтического отделения, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; радиотерапевт отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3434-7656. ORCID: 0000-0002-7465-3640.

Сухих Евгения Сергеевна, кандидат физико-математических наук, член Ассоциации медицинских физиков в России (АМФР); научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший преподаватель, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3699-3110.

ВКЛАД АВТОРОВ

Старцева Жанна Александровна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Лушникова Полина Александровна: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка информации, написание черновика статьи.

Сухих Евгения Сергеевна: 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

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

ABOUT THE AUTHORS

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Polina A. Lushnikova, MD, Oncologist, Radiotherapy Department, Tomsk Regional Oncology Center; Radiotherapist, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7465-3640.

Evgeniya S. Sukhikh, PhD, Member of the Association of Medical Physicists of Russia (AMPR); Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Lecturer, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna A. Startseva: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Polina A. Lushnikova: development of the concept and design of the manuscript, collection and processing of information, writing of the draft of the manuscript.

Evgeniya S. Sukhikh: 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

Prof. Startseva Zh.A. 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.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-169-176
УДК: 616-006.441



Для цитирования: Терехова А.Ю., Галицына А.Б., Челмаков А.М., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А., Даниленко А.А., Гераськина М.М., Агабабян Т.А., Рипп В.О., Манаенков Д.А., Иванов С.А. Особенности течения CLOCC-синдрома у больной В-лимфобластной лимфомой. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 169–176. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-169-176

For citation: Terekhova A. Yu., Galitsyna A. B., Chelmakov A. M., Falaleeva N. A., Shuvaev V. A., Danilenko A. A., Geraskina M. M., Agababyan T. A., Ripp V. O., Manaenkov D. A., Ivanov S. A. Features of CLOCC syndrome in the patient B-lymphoblastic lymphoma. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 169–176. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-169-176

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ CLOCC-СИНДРОМА У БОЛЬНОЙ В-ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Ю. Терехова^{1,2}, А.Б. Галицына², А.М. Челмаков¹, Н.А. Фалалеева^{1,2},
В.А. Шуваев^{1,2}, А.А. Даниленко¹, М.М. Гераськина^{2,3}, Т.А. Агабабян^{1,2},
В.О. Рипп¹, Д.А. Манаенков¹, С.А. Иванов^{1,2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Россия, 249039, г. Обнинск, тер. Студгородок, 1

³ФГБУЗ «Клиническая больница № 8 Федерального медико-биологического агентства»
Россия, 249032, г. Обнинск, пр. Ленина, 85

Аннотация

Введение. Синдром цитотоксического поражения мозолистого тела (CLOCC-синдром) представляет собой редкую неврологическую патологию, патогенез которой изучен не в полной мере. CLOCC-синдром, развивающийся у онкологических пациентов, является серьезной сопутствующей патологией, осложняющей лечение основного заболевания. **Описание клинического случая.** Пациентка Н., 34 года, обратилась в августе 2023 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с установленным по месту жительства диагнозом: плазмобластная лимфома IV стадии. Учитывая тяжесть состояния пациентки, незамедлительно была инициирована цитостатическая противоопухолевая терапия в режиме EPOCH с интратекальным введением цитостатиков с целью профилактики нейролейкемии. На фоне манифестировавших в процессе лечения инфекционных осложнений в виде фебрильной нейтропении и энтероколита возникли неврологические расстройства, которые в совокупности с МР-картиной трактовались как CLOCC-синдром. Данные изменения регрессировали в течение нескольких дней в процессе лечения десмопрессином, массивной дегидратационной терапии растворами кристаллоидов и глюкозы. После пересмотра гистологических препаратов биоптата пораженного лимфатического узла с места жительства при проведении морфологического и иммуногистохимического исследований картина соответствовала В-лимфобластной лимфоме, вследствие чего была скорректирована противоопухолевая терапия. **Заключение.** В качестве причины развития CLOCC-синдрома у этой больной можно предполагать совокупность повреждающего действия цитостатиков на ткани головного мозга и нарушения баланса электролитов.

Ключевые слова: онкология, онкогематология, неврология, лимфома, неходжкинская лимфома, CLOCC-синдром.

FEATURES OF CLOCC SYNDROME IN THE PATIENT B-LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA. A CASE REPORT

A.Yu. Terekhova^{1,2}, A.B. Galitsyna², A.M. Chelmakov¹, N.A. Falaleeva^{1,2},
V.A. Shuvaev^{1,2}, A.A. Danilenko¹, M.M. Geraskina^{2,3}, T.A. Agababyan^{1,2},
V.O. Ripp¹, D.A. Manaenkov¹, S.A. Ivanov^{1,2}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia

²Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”

1, Studgorodok, Obninsk, 249039, Russia

³Clinical Hospital No. 8 of the Federal Medical and Biological Agency

85, Lenin Ave., Obninsk, 249032, Russia

Abstract

Introduction. Cytotoxic corpus callosum syndrome (CLOCC syndrome) is a rare neurological pathology, the pathogenesis of which has not been fully studied. The CLOCC syndrome, which develops in cancer patients, is a serious concomitant pathology that complicates anti-cancer treatment. **Description of the clinical case.** A 34 year-old female patient was admitted to the A. F. Tsyba MRRC in August 2023 with a diagnosis of stage IV plasmoblastic lymphoma established at her place of residence. Taking into account the severity of the patient's disease, EPOCH chemotherapy with intrathecal administration of cytostatics was immediately initiated to prevent neuroleukemia. Infectious complications (febrile neutropenia and enterocolitis) that developed during therapy caused neurological disorders, which together with MRI findings, were assessed as CLOCC syndrome. These changes regressed over several days during desmopressin treatment and massive dehydration therapy with crystalloid and glucose solutions. Histological re-examination of the first biopsy specimen and immunohistochemical studies revealed B-lymphoblastic lymphoma, which led to a correction of the further therapy plan. **Conclusion.** The cause of the development of CLOCC syndrome in this patient can be assumed to be a combination of the damaging effects of cytostatics on brain tissue and electrolyte imbalance.

Key words: oncology, oncohematology, neurology, lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, CLOCC syndrome.

Введение

Синдром цитотоксического поражения мозолистого тела (cytotoxic lesions of the corpus callosum, CLOCC-синдром) представляет собой комплекс неврологических нарушений, обусловленных поражением мозолистого тела. Мозолистое тело состоит из участков белого вещества головного мозга, ответственных за межполушарную коммуникацию и координацию. Анатомически в мозолистом теле различают терминальную пластинку, клюв, ствол, колена и утолщение [1]. Транзиторные поражения мозолистого тела с уменьшением диффузионного сигнала при МРТ впервые зарегистрированы у больных эпилепсией в конце 1990-х – начале 2000-х гг. [2–4]. Позже схожая картина была обнаружена у пациентов, инфицированных ротавирусом, кишечной палочкой, вирусом кори и сальмонеллами [5, 6]. В отличие от первичного поражения мозолистого тела при энцефаломиелите, острой артериальной ишемии, мультиформной глиобластоме и др., CLOCC-синдром является следствием только вторичного поражения мозолистого тела, которое, как правило, обратимо.

Развитие CLOCC-синдрома обусловлено нарушением биохимических процессов в головном

мозге, поддерживаемых сложным механизмом взаиморегулирования уровня цитокинов [7, 8]. При травмах, инфекциях и воспалении активизируются макрофаги выделяют цитокины воспаления – интерлейкины IL-1 и IL-6, запуская каскад, который, в свою очередь, приводит к активации моноцитов, также выделяющих IL-1 и IL-6. Поврежденные цитокинами клетки эндотелия сосудов начинают вырабатывать фактор некроза опухоли (TNF- α), усугубляющий течение воспалительного процесса. Кроме того, в результате повреждения клеток эндотелия гематоэнцефалический барьер теряет способность предохранять головной мозг от проникновения ксенобиотиков [9, 10]. Действие IL-6 на астроциты вызывает высвобождение и блокирование обратного захвата глутамата, повышая его концентрацию во внеклеточном пространстве [11]. Одновременно с этим происходит выделение цитокинов макрофагами центральной нервной системы (ЦНС), что еще больше усугубляет патологический процесс. Концентрация внеклеточного глутамата возрастает в десятки раз, что приводит к обратному поступлению воды в астроциты и нейроны и, как следствие, развитию цитотоксического отека [12].

Повышенная уязвимость мозолистого тела по сравнению с другими структурами головного мозга обусловлена тем, что нейроны, астроциты и дендрциты мозолистого тела имеют гораздо большую плотность рецепторов цитокинов, глутамата, активных аминокислот и токсинов [13]. Именно это обстоятельство является причиной избирательного поражения мозолистого тела по сравнению с другими структурами головного мозга [14–16]. К наиболее частым причинам развития СЛОСС-синдрома относятся медикаментозная терапия, злокачественные новообразования, инфекционные процессы, субарахноидальные кровоизлияния, метаболические нарушения, травмы головы. Таким образом, СЛОСС-синдром является редкой и грозной с точки зрения прогноза патологией, при столкновении с которой крайне важна максимально корректная терапевтическая тактика. Представленный нами клинический случай в полной мере отражает этапы лечения, необходимые для разрешения данного состояния.

Описание клинического случая

У больной Н., в возрасте 34 лет, в мае 2023 г. появились боли в области спины. При МРТ органов грудной полости обнаружена лимфаденопатия шейных лимфатических узлов и перелом 12-го грудного позвонка. В августе 2023 г. по месту жительства выполнена биопсия шейного лимфатического узла. Морфо-иммуногистохимическая картина соответствовала плазмобластной лимфоме. Распространенность опухолевого процесса, согласно данным ПЭТ-КТ, включала в себя поражение шейных, внутригрудных, подмышечных, субпекторальных, абдоминальных, забрюшинных лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда, многофокусное поражение костей с остеодеструкцией.

В сентябре 2023 г. больная поступила в отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ для противоопухолевого лечения. Состояние на момент госпитализации расценивалось как тяжелое, что было обусловлено распространенностью опухолевого процесса и его осложнениями в виде выраженной дыхательной недостаточности, вызванной массивным гидротораксом, симптомами опухолевой интоксикации, выраженным болевым синдромом. Данных за поражение костного мозга по результатам миелограммы и иммунофенотипирования получено не было. Неврологическая симптоматика отсутствовала, менингеальных знаков не обнаруживалось. В биохимическом анализе крови уровни натрия, калия, кальция находились в пределах референсных значений. При исследовании ликвора обнаружен цитоз – 6 кл/мкл. Таким образом, был сформулирован диагноз: плазмобластная лимфома IVA с поражением шейных, внутригрудных, левых подмышечных, левых субпекторальных,

абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда, с многофокусным поражением костей скелета, центральной нервной системы. Незамедлительно было инициировано начало противоопухолевой терапии по схеме ЕРОСН.

С 23.09.23 по 27.09.23 проведен 1-й цикл химиотерапии. Проведено лечение нейтролейкемии, состоявшее из 4 последовательных интратекальных введений цитостатиков (метотрексат – 15 мг, цитарабин – 30 мг) и дексаметазона – 4 мг. Ликвидация цитоза достигнута в результате первого введения противоопухолевых препаратов.

На 6-е сут после завершения цикла состояние пациентки резко ухудшилось. На фоне развившейся нейтропении появилась лихорадка, диарея (до 7 раз в сут), рвота, боли в животе, гипотензия. Диагностированы энтероколит, эрозивно-язвенный эзофагит, подтвержденные эндоскопически. Проводилась антибактериальная терапия меропенемом, ванкомицином. Течение заболевания осложнилось развитием гранулоцитопении IV степени, тромбоцитопении III степени, анемии III степени. Проводилась стимуляция гранулоцитопоэза с помощью подкожных инъекций филграстима, продолжалась назначенная антибиотикотерапия, трансфузия тромбоцитарной взвеси и эритроцитарной массы.

На 11-е сут после завершения цикла химиотерапии отмечалось резкое ухудшение состояния в виде нарушения сознания вплоть до оглушения, дезориентации в пространстве и времени, отсутствия критики к собственному состоянию, выраженной ригидности задних мышц шеи, в связи с чем она была переведена в отделение интенсивной терапии. После осмотра неврологом констатировано сочетание PRES-синдрома (синдром задней обратной энцефалопатии) и осмотического демиелинизирующего синдрома. По данным МРТ головного мозга органической патологии не обнаружено. В крови отмечалось повышение уровня натрия до 180 ммоль/л. С учётом признаков дегидратации состояние было расценено как гиповолемическая гипернатриемия на фоне многократной рвоты. Проводилась массивная инфузионная терапия растворами кристаллоидов и 5 % глюкозы, однако коррекция дефицита жидкости сопровождалась развитием полиурии (6300 мл светлой мочи в сут), сохранялась гипернатриемия (175 ммоль/л). Был заподозрен несахарный диабет центрального генеза. Проводилась терапия десмопрессинном, продолжался диагностический поиск причин нарушения.

При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением, проведенной через сутки, в области валика мозолистого тела был обнаружен участок цитотоксического отека овоидной формы, размерами 0,9×0,9 см, с присущими ему сигнальными характеристиками: повышенный сигнал на последовательности инверсии-восстановления

с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR – fluid attenuation inversion recovery), сниженный сигнал на T1-ВИ (T1-взвешенные изображения), выраженная рестрикция диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI – diffusion-weighted images) и отсутствие накопления контрастного препарата (рис. 1А). В спинномозговой жидкости, взятой в этот же день, цитоз составил 1 кл./мл. На фоне терапии десмопрессином наблюдалось небольшое снижение концентрации натрия (167 ммоль/л), однако нарушение сознания сохранялось. При очередной МРТ, проведенной через 2 сут, участок цитотоксического отека в области валика мозолистого тела увеличился до 1,7×1,4×1,2 см, отмечалось также появление участков с аналогичными сигнальными характеристиками в обеих ножках мозжечка и субкортикальных отделах обеих лобных долей (рис. 1Б). Таким образом, у пациентки имелась клиническая картина СЛОСС-синдрома, подтвержденного данными МРТ. При исследовании ликвора относительно полиомавирусов ДНК вируса не обнаружена. На 5-й день от развития неврологической симптоматики наступило быстрое восстановление сознания до ясного, вернулась способность ориентирования в пространстве, време-

ни, осознание собственной личности. По данным контрольной МРТ через 7 сут определялся регресс участков цитотоксического отека в ножках мозжечка и лобных долях, уменьшение размеров очага в валике мозолистого тела с регрессией признаков рестрикции диффузии и повышением измеряемого коэффициента диффузии (рис. 1В). Учитывая нормализацию клинической картины, МРТ головного мозга в дальнейшем не проводилась. Наблюдалась нормализация уровня натрия (145 ммоль/л).

После пересмотра гистологических препаратов биоптата пораженного лимфатического узла, полученного по месту жительства, при иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена экспрессия CD10, PAX5, TdT и не выявлена экспрессия CD1a, CD3, CD34, CD7, что соответствовало картине В-лимфобластной лимфомы. Установлен окончательный диагноз: В-лимфобластная лимфома, ВIII-иммуновариант, стадия IVA (по Ann-Arbor) с вовлечением шейных, внутригрудных, левых подмышечных, левых сублентарных, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда, с многофокусным поражением костей скелета. С учетом

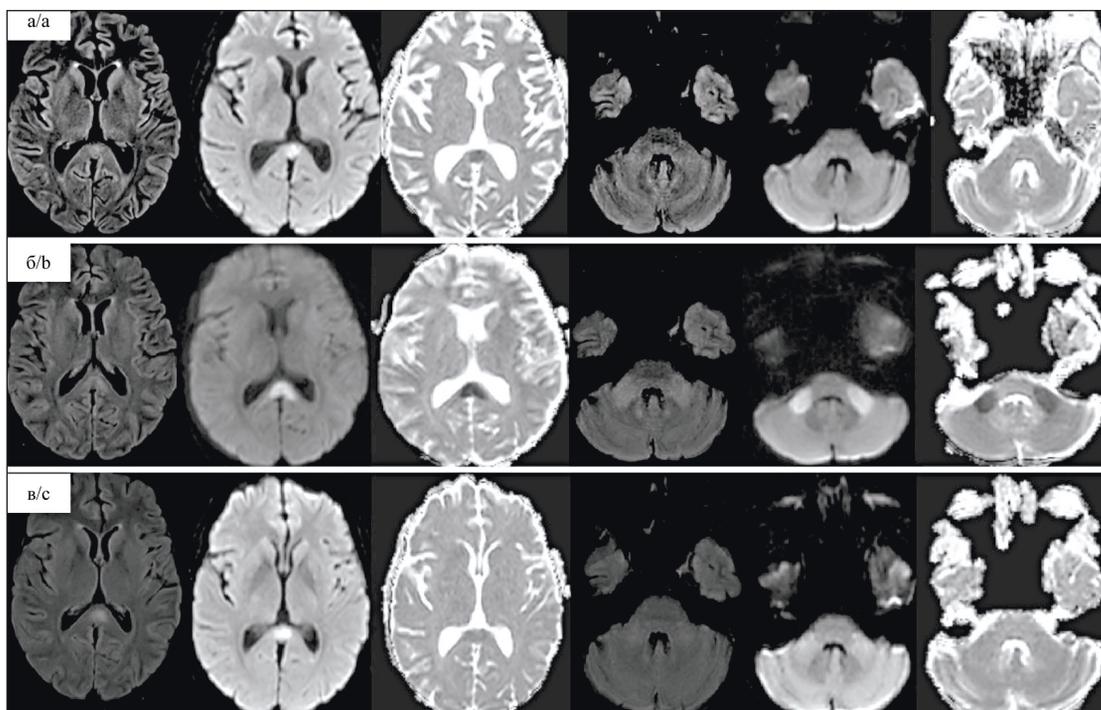


Рис. 1. МРТ-исследование головного мозга: А – первичное МРТ- исследование, при котором визуализируется очаг цитотоксического отека в валике мозолистого тела с умеренной рестрикцией диффузии; Б – исследование через 2 сут: отмечается увеличение размеров очага в валике мозолистого тела, нарастание признаков рестрикции диффузии и появление аналогичных участков в ножках мозжечка; В – контрольное МРТ- исследование через 7 сут на фоне положительной клинической динамики: изменения в ножках мозжечка регрессировали, очаг в мозолистом теле сократился в размерах с частичной регрессией признаков рестрикции диффузии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. MRI examination of the brain: А – primary MRI examination, in which the focus of cytotoxic edema in the corpus callosum roller with moderate restriction of diffusion is visualized; Б – examination after 2 days: there is an increase in the size of the lesion in the corpus callosum roller, an increase in signs of restriction of diffusion and the appearance of similar areas in the legs of the cerebellum;

С – control MRI examination on day 7 against the background of positive clinical dynamics: changes in the cerebellar pedicles regressed, the focus in the corpus callosum decreased in size with partial regression of signs of restriction of diffusion.

Note: created by the authors

диагноза, выраженной клинической картины и прогрессирования заболевания дальнейшее лечение проводилось по схеме Hyper-CVAD/MTX-Ara-C.

Межцикловой период был существенно увеличен в связи с длительной цитопенией. В дальнейшем, 15.01.2024 в гемограмме появились признаки лейкомизации, при исследовании костного мозга среди миелокариоцитов было установлено 80 % патологических В-клеток с иммунофенотипом CD19++CD20-CD45lowCD10+CD38+CD34-TdT-, CD79b-, cyCD79a+, с IgM+, что соответствовало поражению при В-лимфобластной лимфоме. Стремительно нарастали симптомы полиорганной недостаточности, что сделало невозможным проведение противоопухолевого лечения, дальнейшее лечение ограничено симптоматической терапией, смерть пациентки наступила от прогрессирования заболевания. В связи с отказом родственников от вскрытия посмертное патологоанатомическое исследование не проводилось.

Обсуждение

Развитие CLOCC-синдрома у данной больной имеет, вероятнее всего, полиэтиологичный генез. Литературные данные свидетельствуют о возможности развития CLOCC-синдрома как на фоне химиотерапии, особенно при интратекальном введении цитостатиков [17], так и при терапии кортикостероидами [18].

Уже первый цикл химиотерапии больной осложнился нейтропенией IV степени, на фоне которой развился энтероколит, сопровождавшийся многократной рвотой и интенсивной диареей. Появление через несколько дней от начала рвоты и диареи неврологической симптоматики было расценено как проявление гиповолемической натриемии вследствие дегидратации. Признаков органического поражения головного мозга по данным МРТ, проведенной на этом этапе, не обнаружено. В литературе описаны случаи развития CLOCC-синдрома на фоне метаболических нарушений с дальнейшим развитием отека мозолистого тела [19–21]. По всей вероятности, патогенетическую роль в этих случаях играет совокупное воздействие меркаптанов, фенолов, жирных кислот и аммиака. Эти вещества вызывают цитотоксическое поражение астроцитов и нейронов, вследствие чего происходит высвобождение цитокинов, стимулирующих повышение уровня глутамата. Появление характерных неврологических симптомов свидетельствует о развивающемся отеке мозолистого тела [19–21]. Необходимо отметить, что при МРТ головного мозга снижение диффузии, отражающее цитотоксический отек, регистрируется только в острой фазе.

Полиурия, развившаяся на фоне инфузионной терапии растворами кристаллоидов и 5 % глюкозы при сохранявшейся гипернатриемии, позволила заподозрить нарушение центральной регуляции баланса жидкости вследствие развития централь-

ного несахарного диабета. Появление на 11-е сут после окончания цикла химиотерапии клинических признаков демиелинизирующего синдрома, обнаружение при МРТ отека валика мозолистого тела позволили констатировать наличие CLOCC-синдрома.

Проводившийся нами поиск причин развития CLOCC-синдрома был направлен, прежде всего, на исключение вирусной его этиологии, так как и плазмобластная лимфома, предполагаемая вначале, и В-лимфобластная лимфома часто ассоциируются с ВИЧ-инфицированием. В литературе имеются описания случаев развития демиелинизации с прогрессирующим асимметричным поражением головного мозга при инфицировании JC-вирусом, который часто ассоциируется со СПИД [22]. Схожие МРТ-изменения могут быть обусловлены также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией вследствие реактивации ВК-вирусов (полиомавирусы), JC-вируса. Дополнительным основанием для подозрения относительно вирусной этиологии CLOCC-синдрома была существенная лимфоцитопения, развившаяся одновременно с другими цитопениями. Тем не менее ДНК вирусов в ликворе не обнаружено.

Наконец, прогрессирующая демиелинизация была зарегистрирована у пациентки в периоде прерывания противоопухолевого лечения, что позволяло предполагать развитие опухолевой инфильтрации головного мозга, не регистрируемой с помощью МРТ. Связь между развитием CLOCC-синдрома и злокачественными опухолями головного мозга, непосредственно не затрагивающими мозолистое тело, хорошо представлена в литературе [23–25]. Развитие CLOCC-синдрома при опухолях ЦНС обусловлено, вероятно, инфильтрацией злокачественными клетками оболочек мозга, что приводит к выбросу цитокинов в ликвор [23]. Таким образом, у пациентки имелось сочетание центрального несахарного диабета и CLOCC-синдрома. Этиология развития этих двух осложнений противоопухолевой терапии связана, по все вероятности, прежде всего с интратекальным введением метотрексата, что подтверждается имеющимися в литературе данными [26].

Заключение

Развитие CLOCC-синдрома у онкологического больного является редким и серьезным осложнением лечения, вынуждающим вносить существенные коррективы в терапию основного заболевания. Его манифестация проявляется тяжелой симптоматикой с плохо предсказуемым исходом, поэтому ведение пациента с CLOCC-синдромом, протекающим на фоне онкологического заболевания, является очень сложной задачей. В представленном нами клиническом примере продемонстрирована тактика лечения такого больного, которая может оказаться полезной для практикующих врачей-онкологов и гематологов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Filippi C.G., Cauley K.A. Lesions of the corpus callosum and other commissural fibers: diffusion tensor studies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014; 35(5): 445–58. doi: 10.1053/j.sult.2014.06.004.
2. Kim S.S., Chang K.H., Kim S.T., Suh D.C., Cheon J.E., Jeong S.W., Han M.H., Lee S.K. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *Am J Neuroradiol*. 1999; 20(1): 125–29.
3. Oster J., Doherty C., Grant P.E., Simon M., Cole A.J. Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia*. 2003; 44(6): 852–54. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.40902.x.
4. Maeda M., Shiroyama T., Tsukahara H., Shimono T., Aoki S., Takeda K. Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2003; 13(8): 1902–6. doi: 10.1007/s00330-002-1679-5.
5. Takahashi I., Yano H., Kinjo M. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) following influenza virus infection. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(5). doi: 10.1136/bcr-2020-235461.
6. Karampatsas K., Spyridou C., Morrison I.R., Tong C.Y., Prendergast A.J. Rotavirus-associated mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 446. doi: 10.1186/s12879-015-1192-5.
7. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L., Felger J.C. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013; 30(4): 297–306. doi: 10.1002/da.22084.
8. Berczi I., Szentivanyi A., editors. *Neuroimmune Biology*. (Christopher P. Phelps, Elena A. Korneva, editors. *Cytokines and the Brain*; vol. 6. Amsterdam: Elsevier Science; c2008. 575 p. ISBN: 9780444530417).
9. Leonoudakis D., Braithwaite S.P., Beattie M.S., Beattie E.C. TNF α -induced AMPA-receptor trafficking in CNS neurons; relevance to excitotoxicity? *Neuron Glia Biol*. 2004; 1(3): 263–73. doi: 10.1017/S1740925X05000608.
10. Kim Y.S., Honkaniemi J., Sharp F.R., Täuber M.G. Expression of proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in the brain during experimental group B streptococcal meningitis. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004; 128(1): 95–102. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.06.009.
11. Prow N.A., Irani D.N. The inflammatory cytokine, interleukin-1 β , mediates loss of astroglial glutamate transport and drives excitotoxic motor neuron injury in the spinal cord during acute viral encephalomyelitis. *J Neurochem*. 2008; 105(4): 1276–86. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05230.x.
12. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012; 76(1): 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
13. Andersen J.V. The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle: Insights, Updates, and Advances. *J Neurochem*. 2025; 169(3). doi: 10.1111/jnc.70029.
14. Moritani T., Smoker W.R., Sato Y., Numaguchi Y., Westesson P.L. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26(2): 216–28.
15. Castiglione J.I., Ricciardi M.E., Bensi C. Cytotoxic lesion of the corpus callosum in a patient with aphasic status epilepticus. *J Applied Cognitive Neuroscience*. 2020; 1(1): 98–100. doi: 10.17981/JACN.1.1.2020.15.
16. Turtzo L.C., Luby M., Jikaria N., Griffin A.D., Greenman D., Bokkers R.P.H., Parikh G., Peterkin N., Whiting M., Latour L.L. Cytotoxic Edema Associated with Hemorrhage Predicts Poor Outcome after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2021; 38(22): 3107–18. doi: 10.1089/neu.2021.0037.
17. Xu Z., Zhou Z., Jang W., Tian J., Hou G. Reversible splenial lesion syndrome with mental disorders as only manifestation. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 356. doi: 10.1186/s12883-021-02391-6.
18. Renard D., Bonafe A., Heroum C. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum after oral corticoid therapy. *Eur J Neurol*. 2007; 14(8): 19–20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01872.x.
19. Butterworth R.F. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5(s1): 96–103. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.004.
20. Orhan Varoglu A., Avarisli A., Keskin H., Darici D. The risk factors affecting the persistence of corpus callosum splenium lesions. *Acta Radiol*. 2024; 65(9): 1101–8. doi: 10.1177/02841851241267147.
21. Jayakumar A.R., Rama Rao K.V., Norenberg M.D. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5(Suppl 1): 21–28. doi: 10.1016/j.jceh.2014.07.006.
22. Rocchi A., Sariyer I.K., Berger J.R. Revisiting JC virus and progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2023; 29(5): 524–37. doi: 10.1007/s13365-023-01164-w.
23. Tetsuka S. Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. *Brain Behav*. 2019; 9(11). doi: 10.1002/brb3.1440.
24. Park M.K., Hwang S.H., Jung S., Hong S.S., Kwon S.B. Lesions in the splenium of the corpus callosum: Clinical and radiological implications. *Neurology Asia*. 2014; 19(1): 79–88.
25. Förster A., Apfaltrer P., Al-Zghloul M., Wenz H., Alonso A., Groden C. Diffusion Restricted Lesions in the Splenium of the Corpus Callosum. *In Vivo*. 2022; 36(3): 1354–59. doi: 10.21873/in vivo.12838.
26. Aoshima M., Nagayama K., Takeshita K., Ajima H., Orikasa S., Iwazaki A., Takatori H., Oki Y. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder with hypopituitarism and central diabetes insipidus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019. doi: 10.1530/EDM-19-0082.

Поступила/Received 25.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2025

Принята к публикации/Accepted 24.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терехова Алена Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3460-8078. ORCID: 0000-0002-7458-0269.

Галицына Анастасия Борисовна, студентка, медицинский факультет, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4133-3863. ORCID: 0009-0009-0188-8420.

Челмаков Андрей Максимович, гематолог отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0009-0001-0236-1390.

Фалалева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделом противоопухолевого лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1431-5452. ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Шуваев Василий Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9654-1733. ORCID: 0000-0003-3536-0770.

Даниленко Анатолий Александрович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6798-6076.

Гераськина Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; заведующая отделением неврологии, ФГБУЗ «Клиническая больница № 8 Федерального медико-биологического агентства» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9843-4319. ORCID: 0009-0005-0064-4767.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент кафедры радионуклидной медицины, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393. ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Рипп Владислав Олегович, рентгенолог отделения лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8970-4212.

Манаенков Даниил Артурович, онколог отделения трансплантации костного мозга, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1648-4389. ORCID: 0000-0002-3094-6038.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры радионуклидной медицины, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4264-5167. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

ВКЛАД АВТОРОВ

Терехова Алена Юрьевна: разработка концепции и анализ научной работы, написание и критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Галицына Анастасия Борисовна: разработка концепции и анализ научной работы, написание статьи.

Челмаков Андрей Максимович: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фалалеева Наталья Александровна: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шуваев Василий Анатольевич: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Даниленко Анатолий Александрович: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гераськина Мария Михайловна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Агабабян Татев Артаковна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Рипп Владислав Олегович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Манаенков Даниил Артурович: написание статьи, подбор литературного материала.

Иванов Сергей Анатольевич: разработка концепции и анализ научного направления, 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

Информированное согласие пациента на публикацию получить невозможно по причине смерти пациента.

ABOUT THE AUTHORS

Alyona Yu. Terekhova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7458-0269.

Anastasia B. Galitsyna, student, Faculty of Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0009-0188-8420.

Andrey M. Chelmakov, MD, Hematologist, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0001-0236-1390.

Natalia A. Falaleeva, MD, DSc, Head of the Departments of Antitumor Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor, Department Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Vasily A. Shuvaev, MD, DSc, Head of the Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia); Professor, I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov Department of Hematology and Transfusiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3536-0770.

Anatoly A. Danilenko, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6798-6076.

Maria M. Geraskina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; Head of the Department of Neurology, Clinical Hospital No. 8 of the Federal Medical and Biological Agency (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0005-0064-4767.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radionuclide Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; Head of the Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Vladislav O. Ripp, MD, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8970-4212.

Daniil A. Manaenkov, MD, Oncologist, Department of Bone Marrow Transplantation, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3094-6038.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Radionuclide Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alyona Yu. Terekhova: development of the concept and analysis of scientific work, writing and critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Anastasia B. Galitsyna: concept development and analysis of scientific work, writing of the manuscript.

Andrey M. Chelmakov: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Natalia A. Falaleeva: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vasily A. Shuvaev: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anatoly A. Danilenko: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Maria M. Geraskina: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tatev A. Agababyan: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladislav O. Ripp: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Daniil A. Manaenkov: writing of the manuscript, data collection.

Sergey A. Ivanov: study conception, data analysis, 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.

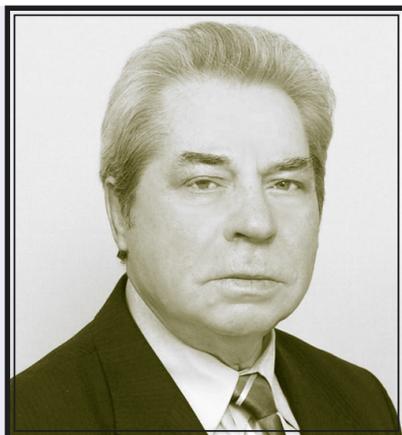
Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Informed consent from the patient for publication could not be obtained due to the patient's death.

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА М.А. МЕДВЕДЕВА



3 апреля 2025 г. на 90-м году ушел из жизни Михаил Андреевич Медведев – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, крупный российский учёный-физиолог, талантливый организатор здравоохранения и высшего медицинского образования.

М.А. Медведев родился 14 ноября 1935 года в селе Фоминское Алтайского края. Получив семилетнее образование (1948 г.), обучался в Бийской фельдшерско-акушерской школе, которую окончил с отличием. В 1952 г. он поступил на лечебный факультет Томского медицинского института (ТМИ), который окончил в 1958 г. С 1958 г. являлся аспирантом кафедры нормальной физиологии ТМИ.

В 1962 г. М.А. Медведев защитил диссертацию на тему «Роль гипофиза в регуляции желчевыделительной функции печени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В 1971 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Механизмы действия некоторых гормонов на моторную функцию желудка по данным электрографического анализа».

В 1962–64 гг. М.А. Медведев работал ассистентом кафедры нормальной физиологии Хабаровского медицинского института. С 1964 г. его трудовая деятельность была неразрывно связана с Томским медицинским институтом, впоследствии Сибирским государственным медицинским университетом (СибГМУ). С 1964 г. М.А. Медведев занимал должности доцента, с 1973 г. – профессора, с 1975 г. – заведующего кафедрой нормальной физиологии ТМИ. С 1968 по 1970 г. он был деканом педиатрического факультета, с 1970 по 1974 г. – проректором по учебной работе ТМИ, с 1974 по 1997 г. – ректором ТМИ (с 1992 г. СибГМУ). С 2016 г. – почётный профессор СибГМУ. В 1980 г. профессор М.А. Медведев был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1993 г. – академиком РАМН.

На кафедре нормальной физиологии Томского медицинского института М.А. Медведев продол-

жил исследования, начатые проф. Е.Ф. Лариным, по выяснению роли двенадцатиперстной кишки в поддержании гомеостаза, электролитного и клеточного состава крови, активности ее ферментов, а также в регуляции кроветворения, функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, желчеобразовании и желчевыделении. Исследования Михаила Андреевича Медведева и его учеников, посвященные электрическим и сократительным свойствам гладких мышц, заложили основы современных знаний о роли мембранного потенциала и обмена ионов в механизмах сократительной и электрической активности гладких мышц пищевода, нижнего пищеводного, пилорического сфинктеров, двенадцатиперстной кишки, внепеченочной мускулатуры желчевыделительной системы и внутреннего анального сфинктера. Им детально изучены и систематизированы виды спонтанной и вызванной активности гладкомышечных клеток.

М.А. Медведевым впервые дана целостная картина мембранных механизмов, управляющих функциями гладкомышечных клеток органов желудочно-кишечного тракта. Обоснована концепция о том, что реализация моторной деятельности органов желудочно-кишечного тракта осуществляется сложным пространственно координированным взаимодействием отдельных гладкомышечных пучков, формирующих мышечную стенку этих органов и обладающих рядом индивидуальных особенностей. Он изучал особенности реагирования рецепторов гладкомышечных клеток на широкий спектр гормонов, медиаторов и пептидов; выполнил приоритетные фундаментальные исследования механизма клеточной регуляции, изучил роль кальциевой сигнальной системы, кальмодулиновой регуляции монотранспортирующих систем и сигнального каскада, связанного с метаболизмом фосфоинозитидов, выяснил механизмы интеграции сигнальных систем гладкомышечных клеток, установил способ модификации внутриклеточных систем, обеспечивающий передачу

информации внешнего стимула внутрь клеток. Медведев выдвинул оригинальные концепции структурно-функциональной организации управляемых ионных каналов плазматической мембраны гладкомышечных клеток, механизмов активации и инактивации кальциевых токов, механизмов управления, исползуемых клеткой с участием протеинкиназы С.

Новым научным направлением, в котором проводились исследования, руководимые академиком М.А. Медведевым, явилось изучение механизмов межклеточного и внутриклеточного сигналинга, что стало большим вкладом в развитие современных представлений о механизмах регуляторных процессов в висцеральных органах. Фундаментальные исследования механизмов оперирования внутриклеточных сигнальных систем принесли М.А. Медведеву широкую известность и заслуженное уважение в научном мире. Исследования имеют важное значение для создания общей схемы регуляции двигательной функции органов желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей, мочеполовой и репродуктивной систем, а также кровеносных и лимфатических сосудов.

М.А. Медведеву и его коллективу принадлежат пионерские работы по изучению эпителиально-гладкомышечных взаимодействий, роли оксида азота как первичного и вторичного посредника ионных каналов, транспорта ионов, внутриклеточного рН и систем, поддерживающих гомеостаз протонов в клетке, объема клеток и цитоскелета в обеспечении эффектов активации сигнальных систем гладкомышечных клеток.

Академик М.А. Медведев предложил и обосновал новую концепцию функциональной организации периферического звена дистантной регуляции функции гладкомышечных органов и сосудов. Он является автором приоритетных работ, открывших новый подход к оценке роли ионных переносчиков как эффекторных систем, обеспечивающих реализацию регуляторных сигналов в гладких мышцах.

По инициативе М.А. Медведева и под его руководством начаты работы по изучению роли физического состояния биологических жидкостей и растворов в реакциях клеток на действие регуляторных факторов. Проводимые исследования мембранных и молекулярных механизмов регуляции клеточных функций являются теоретико-экспериментальной базой для создания новых средств и способов коррекции патологических состояний, связанных с дисфункцией гладкомышечных образований.

В лаборатории «Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение» при ЦНИЛ СибГМУ в сотрудничестве с НИИ трансплантологии и искусственных органов РАМН под руководством М.А. Медведева получены новые данные о вспомогательном кровообращении селезенки,

почки, печени, мозга и других органов на фоне кардиомассажа. На основании этих результатов разработаны методы консервации органов перед пересадкой, усовершенствован механический массаж сердца для реанимации организма. М.А. Медведев вместе с академиком РАМН В.В. Пекарским и членом-корреспондентом РАМН Г.Ц. Дамбаевым стояли у истоков разработки методологии и создания первых отечественных кардиостимуляторов и электростимуляторов желудочно-кишечного тракта.

В рамках программы «Здоровье человека в Сибири» под руководством М.А. Медведева проведены исследования, имеющие важное медико-социальное значение. Впервые были изучены состояние здоровья, физиологические функции, закономерности адаптации и способы коррекции дезадаптационных синдромов у лиц, работающих вахтовым методом. Эти исследования положены в основу научно-практических рекомендаций по организации и управлению здравоохранением в базовых населенных пунктах и на вахтовых участках, разработаны и внедрены методы профилактики работающих вахтовым методом, предложены и широко используются принципы эргономической оптимизации вахтового труда. Предложены способы скрининговой оценки экологической обстановки в Томской области.

М.А. Медведев – автор более 500 работ, в том числе 26 монографий, 4 учебников. Им создана крупная школа физиологов и биофизиков, подготовлено 67 кандидатов и 34 доктора наук. Академик М.А. Медведев внес большой вклад в создание в г. Томске сети академических институтов.

Академик М.А. Медведев – крупный организатор в области науки, высшей школы и здравоохранения. За период его работы в должности ректора ТМИ проведено огромное количество мероприятий по улучшению материально-технической, научной, учебной и лечебной базы, решению кадрового вопроса и развитию социальной инфраструктуры вуза. Также М.А. Медведев внес большой вклад в развитие здравоохранения Западной Сибири, Томской области и г. Томска. Под его руководством проведена передислокация ряда кафедр ТМИ на базы Томской областной клинической больницы, двух городских больниц, медсанчастей, родильного дома, городских детских больниц, областной детской больницы.

Академик М.А. Медведев был членом редколлегии «Сибирского медицинского журнала», членом диссертационного совета СибГМУ, председателем Томского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова, входил в состав совета по высшему медицинскому образованию МЗ РСФСР и СССР, был председателем координационного совета ректоров вузов и директоров НИИ МЗ РСФСР по Западно-Сибирскому региону, заместителем председателя совета ректоров вузов Томска, членом

совета АН СССР по физиологии висцеральных систем, членом президиума учебно-методического объединения МЗ СССР, членом союзной проблемной комиссии «Трансплантация органов и тканей», председателем проблемной комиссии института «Адаптация человека к условиям Сибири и Крайнего Севера», членом научного совета РАН и РАМН по секции «Физиология человека и животных», членом президиума СО РАМН и ТНЦ РАМН.

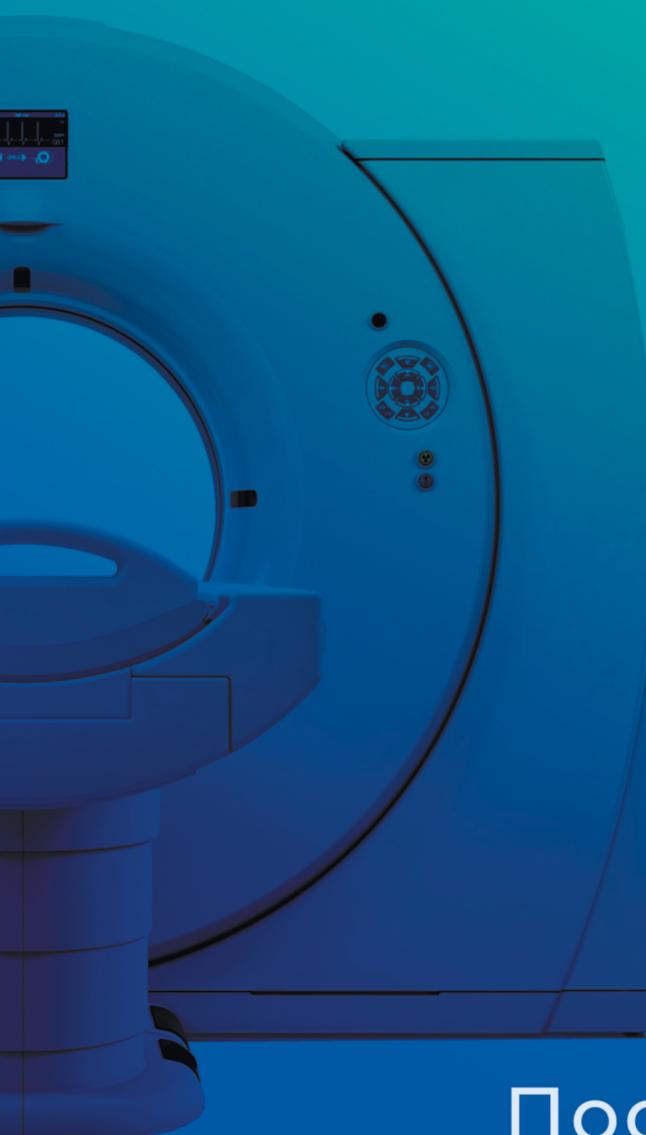
За огромный вклад в развитие науки и высшего образования М.А. Медведев был награжден орденами Трудового Красного Знамени (1976 г.),

Дружбы народов (1986 г.), Почёта (2011 г.), «Петра Великого» II степени, орденом и дипломом «Николая Пирогова», медалью-знаком СО РАМН «За достижения в развитии медицинской науки» (2010 г.), знаком отличия «За заслуги перед Томской областью» (2005 г.). В 1998 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ». В 2016 г. за выдающиеся достижения в научно-педагогической деятельности и значительный вклад в развитие науки и образования СибГМУ М.А. Медведеву было присвоено звание «Почетный профессор СибГМУ».

Светлая память о выдающемся ученом и ректоре Михаиле Андреевиче Медведеве навсегда сохранится в сердцах друзей, коллег, учеников. Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.



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