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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 24, № 3' 2025

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические исследования

Экспериментальные и лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 24, № 3' 2025
СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 24, № 3 2025

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 Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку **«Cyberleninka»**, онлайн-платформу «Directory of Open Access Journals» (**DOAJ**). Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного цитирования» (**РИНЦ**), БД **«Scopus».**

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Верстка:

Дата выхода 23.07.2025 г.
Формат 60x84 1/8.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 25,5; усл. печ. л. 23,7; уч.-изд. л. 24,6.
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

Главный редактор -
Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)*
Заместители главного редактора:
В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
Н.В. Чердынцева, *д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*
В.И. Чернов, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*
Отв. секретари:
С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Члены редколлегии:
Л.А. Ашрафян, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
Л.М. Берштейн, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
Е.В. Денисов, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*
Л.Д. Жуйкова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
Д.Г. Заридзе, *д.м.н., член-корр РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Е.Н. Имянитов, *д.м.н., член-корр РАН, профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
А.Д. Каприн, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
А.В.Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Н.В. Литвяков, *д.б.н., профессор РАН (г. Томск, Россия)*
Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
С.В. Миллер, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
И.В.Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
В.В. Старинский, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
Ж.А.Старцева, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Ткачук, *академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
С.А. Тюляндин, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.В. Удут, *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. Кжышковска, *д.б.н., профессор (Германия)*
Т. Кондо, *профессор (Япония)*
Г. Марголин, *профессор (Швеция)*
Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*
М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*
Т.-Х. Чунг, *профессор (г. Гонконг, Китай)*
Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*
А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 24, № 3 2025

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,
AfanasievSG@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. ФС77-85416.

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: 23.07.2025
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

Editor-in-Chief:
E.L. Choynzonov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

Associate Editors:
V.E. Goldberg, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
N.V. Cherdyntseva, *PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
V.I. Chernov, *MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

Executive Editors:
S.G. Afanasyev, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
I.V. Kondakova, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Паталяк С.В., Юнусова Н.В. Результаты комбинированного лечения больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень 5

Алимов В.А., Новикова Е.Г., Греков Д.Н., Лебедев С.С., Багателия З.А., Полякова Н.Ю., Лаевская А.А., Шабунин А.В. Сравнительный анализ хирургических доступов при поясничной лимфаденэктомии у больных раком эндометрия 15

Завьялова М.В., Дурова А.А., Завьялов А.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. Возможность прогнозирования гематогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам 27

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ситников П.К., Григорьева Е.С., Аниселя И.И., Калинчук А.Ю., Лоос Д.М., Зельчан Р.В., Табакаев С.А., Пахмурина В.В., Матюшков С.Ю., Пахмурин Д.О., Таширева Л.А. Оценка гибели опухолевых клеток после термоабляции у пациентов с опухолевым поражением костей (на англ.) 38

Gustinanda R., Irham L.M., Supadmi W., Amukti D.P., Adikusuma W., Chong R., El Khair R., Satria R.D., Wirsahada B.C. Варианты генов, которые могут быть связаны с побочными реакциями на лекарственные препараты при лечении неходжкинской лимфомы: геномный и биоинформатический подход (на англ.) 50

Семина Е.В., Кубасова К.А., Какоткин В.В., Родимов С.В., Агапов М.А. Геномный ландшафт колоректального рака. Пилотное исследование в Российской Федерации 67

Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K. Ассоциация полиморфизмов гена Интерлейкина-10 (rs1800872 и rs1800896) с восприимчивостью к раку шейки матки в Кветте, Пакистан (на англ.) 76

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Хатьков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А. Результаты применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) Пембролизумаб и Ниволумаб в III линии лечения у пациентов с метастатическим раком желудка. Опыт онкологической службы г. Москвы 93

Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., Мартынов А.А., Куликов В.Д., Гальчин А.В., Староконь П.М., Благовестнов Д.А., Шабаев Р.М., Чощиев А., Прохоров Д.Д., Макаров М.П. Результаты химиолучевого лечения рака грудного отдела пищевода в режиме CROSS 103

ОБЗОРЫ

Гаулика В.О., Парсаданян А.М., Костанян К.К. Пути улучшения диагностики и лечения раннего рака толстой кишки: литературная справка и клинический случай 114

Солиджанова Х.Т., Семененко И.А., Шахбанов М.Э., Алиева Н. Стентирование толстой кишки при острой обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза 124

Боденко В.В., Ларькина М.С., Третьякова М.С., Белоусов М.В., Чернов В.И. Стратегия разработки таргетных препаратов для терапии HER2-позитивного рака молочной железы 135

Сперидонова А.Д., Зарипова А.Р., Гилязова И.Р., Бермишева М.А. Современные представления о молекулярных механизмах развития и генетической предрасположенности к раку поджелудочной железы 149

Романко Ю.С., Решетов И.В. Современные тенденции в области исследования фотодинамической терапии остеогенной саркомы (результаты фармацевтических и экспериментальных научных работ) 162

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Геркулов Д.А., Сломинская Н.А., Берлев И.В., Яковлева М.Г., Карицкий А.П., Калугина А.С. Успешная беременность после сохранения фертильности при опухолевом поражении яичников методом OTO-IVM 172

Сидакова З.А., Баранова А.А., Чернавина К.М., Алдушкина Ю.В., Грицай А.Н., Любченко Л.Н. Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз у пациентки с анамнезом лапароскопической миомэктомии: клиническое наблюдение 180

Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Салимов З.М., Усачева А.Ю., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лучевая терапия в лечении местнораспространенных тимом. Клинический случай 190

Копейка С.М., Аксарин А.А., Бабенко М.Ю. Мезотелиома брюшины. Циторедуктивная операция и HIPEC 198

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Babyshkina N.N., Dronova T.A., Ponomareva A.A., Larionova I.V., Patalyak S.V., Yunusova N.V. Treatment outcomes in colorectal cancer patients with synchronous liver metastases 5

Alimov V.A., Novikova E.G., Grekov D.N., Lebedev S.S., Bagatelia Z.A., Polyakova N.Yu., Laevskaya A.A., Shabunin A.V. Comparative analysis of surgical approaches for para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer patients .. 15

Zavyalova M.V., Durova A.A., Zavyalov A.V., Miller S.V., Perelmuter V.M. Feasibility of predicting hematogenous metastasis in patients with non-small cell lung cancer, taking into account the spread through air spaces 27

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Sitnikov P.K., Grigoryeva E.S., Anisenya I.I., Kalinchuk A.Yu., Loos D.M., Zelchan R.V., Tabakaev S.A., Pakhmu-rina V.V., Matyushkov S.Yu., Pakhmurin D.O., Tashireva L.A. Evaluation of cell death after thermal ablation in patients with bone tumors 38

Gustinanda R., Irham L.M., Supadmi W., Amukti D.P., Adikusuma W., Chong R., El Khair R., Satria R.D., Wirsaha-da B.C. Gene variants that may cause adverse drug reactions in non-Hodgkin's lymphoma therapy: a genomic and bioinformatics approach 50

Semina E.V., Kubasova K.A., Kakotkin V.V., Rodimov S.V., Agapov M.A. Genetic landscape of colorectal cancer. A pilot study in the Russian Federation 65

Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K. Association of Interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer susceptibility in Quetta, Pakistan 76

ONCOLOGY PRACTICE

Semenov N.N., Fedyanin M.Y., Zhukova L.G., Khatkov I.E., Stroyakovsky D.L., Pokataev I.A. Results of using Pembrolizumab and Nivolumab, immune checkpoint inhibitors (ICIs), in third-line therapy for patients with metastatic gastric cancer. Experience of Moscow oncology service 93

Toneev E.A., Dengina N.V., Anokhina E.P., Martynov A.A., Kulikov V.D., Galchin A.V., Starokon P.M., Blagovestnov D.A., Shabaev R.M., Choshiev A., Prokhorov D.D., Makarov P.M. Results of chemoradiotherapy with CROSS regimen for middle third esophageal cancer 103

REVIEWS

Gaulika V.O., Parsadanyan A.M., Kostanyan K.K. Ways to improve the diagnosis and treatment of early colorectal cancer: a literature review and a clinical case study 114

Solijonova Kh.T., Semenenko I.A., Shakhbanov M.E., Aliyeva N. Colon stenting in acute colorectal obstruction caused by tumor. Literature review 124

Bodenko V.V., Larkina M.S., Tretyakova M.S., Belousov M.V., Chernov V.I. Strategy for the development of targeted agents for therapy of HER2-positive breast cancer 135

Speridonova A.D., Zaripova A.R., Gilyazova I.R., Bermisheva M.A. Contemporary insights into the molecular mechanisms of development and genetic susceptibility to pancreatic cancer 149

Romanko Yu.S., Reshetov I.V. Current trends in the field of photodynamic therapy of osteogenic sarcoma (results of pharmaceutical and experimental studies) 162

CASE REPORTS

Lavrinovich O.E., Tatischeva Yu.A., Gerkulov D.A., Slominskaya N.A., Berlev I.V., Yakovleva M.G., Karitski A.P., Kalugina A.S. Successful pregnancy after fertility preservation using OTO-IVM method in ovarian cancer 172

Sidakova Z.A., Baranova A.A., Chernavina K.M., Aldushkina Yu.V., Gritsay A.N., Lyubchenko L.N. Disseminated peritoneal leiomyomatosis following laparoscopic myomectomy: a case report 180

Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Salimov Z.M., Usacheva A.Yu., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Radiation therapy for locally advanced thymoma. A case report 190

Kopeyka S.M., Aksarin A.A., Babenko M.Y. Peritoneal mesotheioma. Cytoreductive surgery and HIPEC 198

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-5-14
УДК: 616.34+616.35]-006.6-033.2-08-059:611.36

CC BY 4.0

Для цитирования: *Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Паталяк С.В., Юнусова Н.В.* Результаты комбинированного лечения больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-5-14
For citation: *Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Babyshkina N.N., Dronova T.A., Ponomareva A.A., Larionova I.V., Patalyak S.V., Yunusova N.V.* Treatment outcomes in colorectal cancer patients with synchronous liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-5-14

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

А.Ю. Добродеев[1], Д.Н. Костромицкий[1], С.Г. Афанасьев[1], А.С. Тарасова[1], Н.Н. Бабышкина[1,2], Т.А. Дронова[1], А.А. Пономарева[1], И.В. Ларионова[1], С.В. Паталяк[1], Н.В. Юнусова[1,2]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования – анализ показателей 2-летней выживаемости больных колоректальным раком (КРР) с синхронными метастазами в печень после комбинированного лечения с периоперационной химиотерапией. **Материал и методы.** Проведено пилотное проспективное исследование, в котором 30 больных КРР с исходно резектабельными метастазами в печень получили комбинированное лечение, включающее 3 курса неоадъювантной химиотерапии FOLFOXIRI в сочетании с цетуксимабом или бевацизумабом (в зависимости от мутационного статуса генов семейства *RAS*), радикальное хирургическое лечение и 3 курса адъювантной химиотерапии FOLFOXIRI. Анализ 2-летних результатов комбинированного лечения больных КРР с синхронным метастатическим поражением печени представлен с учетом основных клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса. **Результаты.** В течение 2-летнего периода наблюдения прогрессирование выявлено у 7 (23,3 %) больных, включая метастатическое поражение печени – 4 (13,3 %) и множественные метастазы в легкие – 3 (10 %). Рецидивов в зоне резекции кишки и печени не было. От прогрессирования заболевания умер 1 (3,3 %) больной. Двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость составила 76,7 и 96,7 % соответственно. У больных с распространенностью первичной опухоли урТ4 выживаемость была значимо ниже относительно больных с урТ3 – 44,4 и 88,2 % соответственно (p=0,015). При отсутствии метастазов в лимфатических узлах урN0 выживаемость составила 100 %, а при урN2 достоверно снижалась до 50 % (p=0,016). Выживаемость больных при наличии 1–3 метастазов в печени достигла 94,1 %, при 7–11 метастазах была значимо ниже – 50 % (p=0,02). **Заключение.** Периоперационная химиотерапия у больных КРР с исходно резектабельными синхронными метастазами в печень обеспечивает обнадеживающие показатели 2-летней выживаемости, которая находится в прямой зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, периоперационная химиотерапия, таргетная терапия, выживаемость.

Добродеев Алексей Юрьевич, dobrodeev@oncology.tomsk.ru

TREATMENT OUTCOMES IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES

A.Yu. Dobrodeev[1], D.N. Kostromitsky[1], S.G. Afanasyev[1], A.S. Tarasova[1], N.N. Babyshkina[1,2], T.A. Dronova[1], A.A. Ponomareva[1], I.V. Larionova[1], S.V. Patalyak[1], N.V. Yunusova[1,2]

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia
[2]Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

The purpose of the study was to analyze the 2-year survival rates in colorectal cancer (CRC) patients with synchronous liver metastases after combined modality treatment including perioperative chemotherapy. **Material and Methods**. A pilot prospective study included 30 colorectal cancer patients with initially resectable liver metastases, who received combined modality treatment including 3 courses of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOXIRI in combination with cetuximab or bevacizumab (depending on the mutational status of the *RAS* family genes), radical surgery and 3 courses of adjuvant chemotherapy with FOLFOXIRI. The 2-year survival rates in colorectal cancer with synchronous liver metastases were analyzed on the basis of the main clinical and morphological characteristics of the tumor. **Results.** Within 2-years of follow-up, disease progression occurred in 7 (23.3 %) patients, including liver metastases in 4 (13.3 %) and multiple lung metastases in 3 (10 %) patients. There were no relapses in the area of intestinal and liver resection. One patient (3.3 %) died from disease progression. The 2-year recurrence-free and overall survival rates were 76.7 % and 96.7 %, respectively. The survival rate was significantly lower in patients with ypT4 primary tumor than in patients with ypT3 tumor (44.4 % and 88.2 %, respectively, p=0.015). In patients without lymph node metastases ypN0, the survival rate was 100 %, and in patients with ypN2, the survival rate decreased to 50 % (p=0.016). The survival rate reached 94.1 % in patients with 1–3 liver metastases, and it was 50 % in patients with 7–11 metastases (p=0.02). **Conclusion.** Perioperative chemotherapy in CRC patients with initially resectable synchronous liver metastases provides encouraging 2-year survival rates, which are directly dependent on the extent of the tumor.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, perioperative chemotherapy, targeted therapy, survival.

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных опухолевых патологий в мире и ежегодно приводит к смерти около 1 млн больных. При этом во многих странах наблюдается неуклонный рост заболеваемости КРР среди лиц молодого возраста [1]. Метастазы КРР в печень являются основным негативным фактором прогноза и смертности, поскольку сохранение функции печени при наличии метастазов в печени влияет на выживаемость и качество жизни больных [2]. Известно, что радикальная резекция печеночных метастазов увеличивает медиану выживаемости больных до 15 мес [3]. В связи с этим в настоящее время хирургическое лечение метастазов в печень считается единственной потенциально излечивающей опцией, которая в сочетании с системной химиотерапией позволяет повысить 5-летнюю выживаемость до 50–70 % [4]. Однако, несмотря на достижения в современной противоопухолевой лекарственной терапии, при не поддающихся резекции метастазах медиана выживаемости больных КРР не превышает 16–24 мес [5]. С позиций улучшения результатов лечения метастатического КРР (мКРР) предложен междисциплинарный подход, включающий оперативное вмешательство, химиотерапию и эмболизацию воротной вены, при использовании которого 3-летняя выживаемость увеличена до 60–86 % [6, 7].

Вместе с тем, следует отметить, что только у 25 % больных возможно выполнение радикальной операции, а в 50–60 % в зоне резекции печени развивается рецидив [8, 9]. Учитывая это, показания к резекции печеночных метастазов со временем пересматриваются. Если ранее больше учитывались факторы, связанные с опухолью (количество, размер метастазов, одно- или билобарное поражение печени), то в последние годы основное внимание уделяется будущему остатку паренхимы печени, и резектабельность определяется как возможность выполнить полную (R0) резекцию с сохранением достаточного объема ремнанта [4, 10]. Кроме того, при выборе лечебной стратегии на дооперационном этапе дополнительно оцениваются такие факторы прогноза, как дифференцировка первичной опухоли, сосудистая и периневральная инвазия, наличие или отсутствие внепеченочных метастазов, уровень раково-эмбрионального антигена, а в послеоперационном периоде – поражение лимфатических узлов ворот печени и положительный край резекции [11, 12].

В рамках комбинированного лечения особое значение придается такому прогностическому фактору, как ответ опухоли на химиотерапию. По-

казано, что прогрессирование опухоли во время неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) является независимым критерием снижения 5-летней выживаемости относительно таких эффектов лечения, как стабилизация и регресс опухоли, – 8 % против 30 и 37 % соответственно [13]. При этом выбор режима химиотерапии и таргетных препаратов играет основополагающую роль в инициации лечения и приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных его результатов. По данным рандомизированного исследования ATOM, у больных с диким типом генов *KRAS* применение режима FOLFOX + цетуксимаб в сравнении с FOLFOX + бевацизумаб позволило значимо повысить клинико-рентгенологический (+16 %) и патоморфологический (+26 %) ответ опухоли [14].

Очевидно, что интенсификация противоопухолевого лечения может улучшить исход у данной категории больных. Метаанализ, обобщающий результаты исследований CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE и TRIBE2, показал достоверное превосходство триплета FOLFOXIRI + бевацизумаб над дуплетами + бевацизумаб по таким показателям, как объективный ответ опухоли, резектабельность, общая и безрецидивная выживаемость [15]. У больных мКРР с *wtRAS* при добавлении к триплету FOLFOXIRI антиVEGF-агентов были получены аналогичные результаты [16]. Однако токсичность при использовании триплетов ожидаемо оказалась выше, чем у дуплетов, что требует тщательного отбора больных на данный вид лечения.

Таким образом, больные КРР с метастатическим поражением печени представляют собой гетерогенную группу с большим количеством факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты лечения, которые до конца не определены и требуют дальнейших исследований. В частности, до сих пор остается неизученной роль НАХТ в комбинированном лечении резектабельных печеночных метастазов КРР по показателям выживаемости больных, что и явилось целью нашего исследования.

Цель исследования – анализ показателей 2-летней выживаемости больных колоректальным раком (КРР) с синхронными метастазами в печень после комбинированного лечения с периоперационной химиотерапией.

Материал и методы

В пилотное проспективное исследование, которое проводится в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2020 г., включено 30 больных мКРР с синхронным поражением печени. В рамках комбинированного лечения всем больным проводилось 3 курса НАХТ с использованием режима FOLFOXIRI. В зависимости от мутационного статуса генов семейства *RAS* дополнительно назначались таргетные агенты – цетуксимаб либо бевацизумаб. По завершении предоперационного лечения выполнялось радикальное хирургическое лечение (симультанная резекция первичной опухоли и метастазов в печени). В послеоперационном периоде проводилось 3 курса адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI, но без использования таргетных препаратов. Результаты по непосредственной эффективности и переносимости периоперационной химиотерапии у больных мКРР с синхронными метастазами в печень были представлены нами ранее [17].

В настоящей статье мы приводим анализ 2-летней выживаемости больных мКРР с поражением печени, который был выполнен с учетом следующих критериев: частота и сроки развития рецидивов, метастазов и летальных исходов. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы STATISTICA v.10 (StatSoft Inc., USA). Кривые выживаемости больных строились в соответствии с методом Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости применялся «Log rank test». Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты

После завершения комбинированного лечения в течение 2-летнего периода наблюдения признаки прогрессирования заболевания выявлены у 7 (23,3 %) больных. Следует отметить, что во всех случаях зарегистрированы отдаленные гематогенные метастазы – у 4 (13,3 %) больных отмечалось поражение печени, у 3 (10 %) – множественные метастазы в легкие. Рецидива в зоне резекции первичной опухоли в кишке и метастатических узлов в печени выявлено не было. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 76,7 % (рис. 1). Повторные радикальные вмешательства на печени удалось выполнить 3 (10 %) больным, в настоящее время они находятся под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования. Летальный исход развился в 1 (3,3 %) случае – через 12 мес после завершения комбинированного лечения у больного с отсутствием чувствительности к проводимому лекарственному противоопухолевому лечению. Таким образом, двухлетняя общая выживаемость больных достигла 96,7 % (рис. 2).

Дополнительно был проведен анализ 2-летней безрецидивной выживаемости больных мКРР в зависимости от патоморфологической распространенности первичной опухоли, поражения лимфатических узлов и количества метастатических узлов в печени (таблица).

При сравнении результатов лечения выявлена прямая зависимость между показателями выживаемости и распространенностью первичной опухоли в кишке (рис. 3). Показано, что по мере увеличения глубины инвазии опухоли происходит снижение показателей выживаемости. Так, у больных с урТ4 выживаемость составила лишь 44,4 %

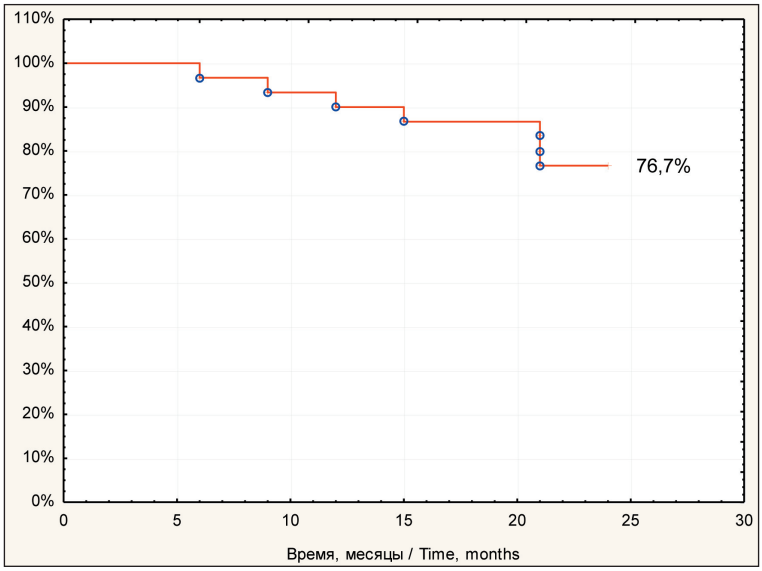


Рис. 1. Безрецидивная 2-летняя выживаемость больных. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Relapse-free 2-year survival of patients. Note: created by the authors

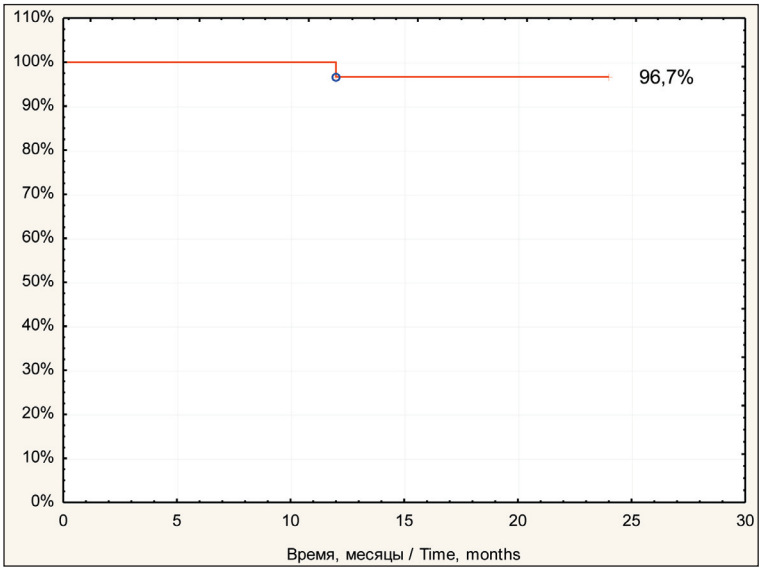


Рис. 2. Общая 2-летняя выживаемость больных. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Overall 2-year survival of patients. Note: created by the authors

Таблица/Table

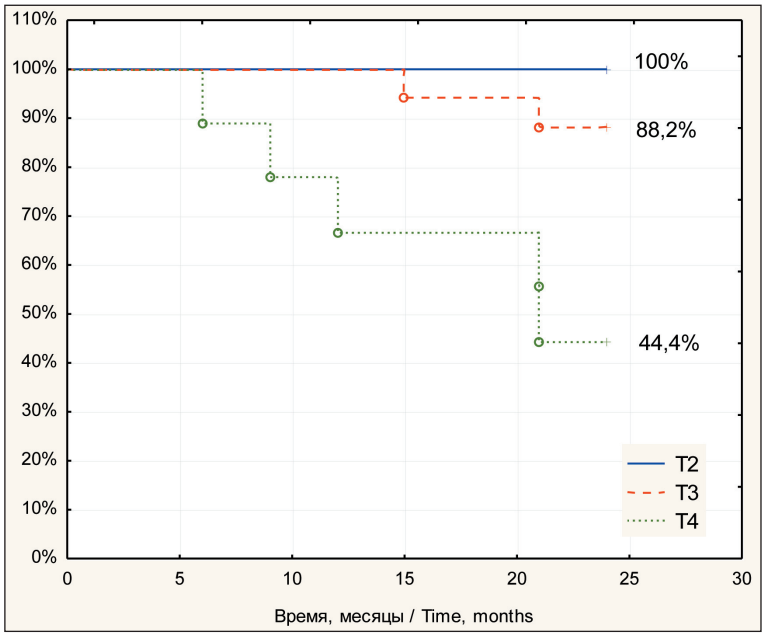
Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости больных мКРР в зависимости от распространенности опухолевого процесса

The 2-year relapse-free survival rates for patients with mCRC depending on the extent of the tumor

Параметры/Parameters		Выживаемость/ Survival	Сравнение/Comparisons (p) Точки сравнения/ Comparisons	p
Критерий ypT/ypT category	T2 (n=4)	100 %	T2 *vs* T4	0,07
	T3 (n=17)	88,2 %	T3 *vs* T4	0,015
	T4 (n=9)	44,4 %	T2 *vs* T3	0,48
Критерий ypN/ypN category	N0 (n=10)	100 %	N0 *vs* N2	0,016
	N1 (n=14)	71,4 %	N1 *vs* N2	0,339
	N2 (n=6)	50 %	N0 *vs* N1	0,07
Критерий ypM (количество метастазов)/ ypM category (number of metastases)	1–3 (n=17)	94,1 %	1–3 *vs* 7–11	0,02
	4–6 (n=5)	60 %	4–6 *vs* 7–11	0,682
	7–11 (n=8)	50 %	1–3 *vs* 4–6	0,065

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.



\sРис. 3. Выживаемость больных в зависимости от критерия ypT.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Survival by ypT category. Note: created by the authors

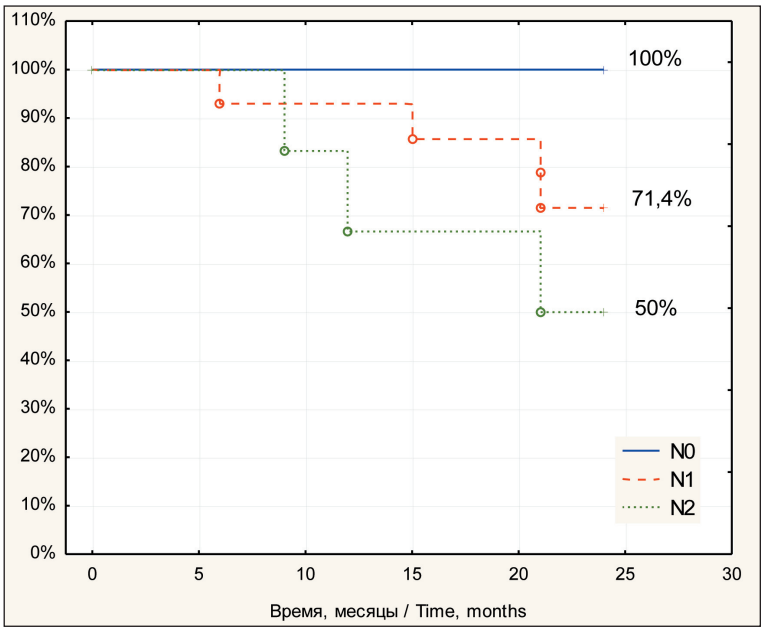


Рис. 4. Выживаемость больных в зависимости от критерия ypN.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Survival by ypN category. Note: created by the authors

и была значимо ниже относительно больных с ypT3 – 88,2 % (p=0,015).

Аналогичные результаты получены при сопоставлении лимфогенного распространения опухолевого процесса и 2-летней безрецидивной выживаемости (рис. 4). При отсутствии метастазов в лимфатических узлах ypN0 выживаемость была наиболее высокой – 100 %, а у больных с поражением лимфатических узлов ypN1 и ypN2 этот показатель снизился до 71,4 и 50 % соответственно. При этом разница в выживаемости больных с ypN0 и ypN2 достигла статистической достоверности (p=0,016). Анализ влияния опухолевой нагрузки печени на выживаемость показал (рис. 5), что при наличии 1–3 метастатических узлов в печени выживаемость достигла 94,1 %, однако по мере увеличения количества метастазов в печень до 7–11 зафиксировано значимое снижение данного показателя – до 50 % (p=0,02).

Таким образом, можно выделить ряд факторов прогноза, которые связаны с благоприятным исходом у больных мКРР с синхронными исходно резектабельными метастазами в печень. Нами установлено, что при комбинированном лечении с периоперационной химиотерапией лучшие показатели 2-летней безрецидивной выживаемости регистрировались у больных с распространенностью первичной опухоли ypT2–3, статусом регионарных лимфоколлекторов ypN0–1 и наличием не более 3 метастатических узлов в печени.

Обсуждение

Лечение больных мКРР с синхронными метастазами в печень требует мультидисциплинарного

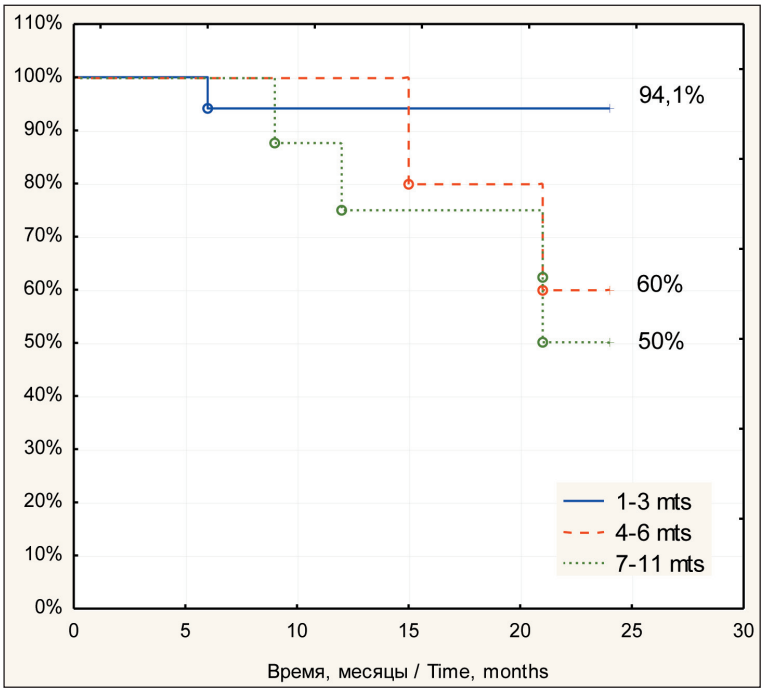


Рис. 5. Выживаемость больных в зависимости от критерия ypM (количество метастазов). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Survival by ypM category (number of metastases). Note: created by the authors

подхода, который заключается в сочетании агрессивной хирургической тактики с эффективной системной противоопухолевой лекарственной терапией, в том числе основанной на биомаркерах [18]. Резекция печени является основным методом лечения данных больных и позволяет добиться 5-летней выживаемости более чем в 32 % случаев относительно химиотерапии – 9 % [19, 20]. Однако в течение года после оперативного вмешательства у значительного числа больных наблюдается рецидив в печени, что подчеркивает существующие ограничения при использовании хирургического метода в самостоятельном виде [21] и свидетельствует о необходимости интенсификации лечения за счет проведения химиотерапии на разных этапах комбинированной терапии.

Внедрение НАХТ в рутинную клиническую практику у больных мКРР имеет ряд несомненных преимуществ, но также может приводить и к определенным негативным последствиям. С одной стороны, НАХТ позволяет оценить чувствительность опухоли к проводимому лечению, добиться объективного ответа, перевести процесс в резектабельное состояние и обеспечить контроль за микрометастазами, а также исключить категорию больных с ранним прогрессированием на этапе подготовки к оперативному лечению [22, 23]. С другой стороны, в результате НАХТ с использованием оксалиплатина и иринотекана возможно повышение частоты токсических поражений печени, включая синусоидальную обструкцию и стеатогепатит, что, в свою очередь, приводит к увеличению периоперационных осложнений.

По данным рандомизированного исследования EPOC (EORTC 40983) показано, что при КРР с резектабельными метастазами в печень периоперационная химиотерапия по схеме FOLFOX4 повышает безрецидивную 3-летнюю выживаемость относительно хирургического лечения – 35,4 *vs* 28,1 % [24]. Кроме того, сравнительный анализ эффективности неоадъювантной (в том числе периоперационной) и только адъювантной химиотерапии при мКРР продемонстрировал увеличение общей выживаемости в группе НАХТ до 47,2 мес относительно адъювантной химиотерапии – 38,1 мес [25]. Следует отметить, что улучшение общей выживаемости ассоциировано с такими прогностическими факторами, как возраст больных 20–49 лет, уровень РЭА >30 нг/мл, поражение опухолью правой стороны толстой кишки, изолированные метастазы в печень и отрицательные края резекции печени. Вместе с тем, несмотря на большое количество проведенных исследований, остаются вопросы по выбору оптимального количества курсов и режимов системной химио- и таргетной терапии, особенно у больных с исходно резектабельными метастазами в печень [23, 26].

В нашем исследовании при комбинированном лечении с периоперационной химиотерапией достигнуты обнадеживающие показатели 2-летней безрецидивной и общей выживаемости – 76,7 и 96,7 % соответственно, что, в целом, согласуется с литературными данными. Нами подтверждено, что выживаемость больных мКРР с поражением печени находится в прямой зависимости от распространенности первичной опухоли в кишке (по критериям ypT и ypN), а также от опухолевой нагрузки печени. В случаях прогрессирования заболевания, при условии соблюдения активного мониторинга сохраняется возможность для резекций печени. Так, у 3 из 4 (13,3 %) больных с прогрессированием в виде повторного метастатического поражения

печени нами выполнены повторные резекции. Выбор агрессивной хирургической тактики в данных случаях обусловлен тем, что первичные резекции печени были выполнены после неоадъювантной химиотаргетной терапии и носили органосохраняющий характер.

Заключение

У больных КРР с синхронными исходно резектабельными метастазами в печень проведение НАХТ с использованием трехкомпонентной схемы лечения совместно с таргетными препаратами и последующей адъювантной химиотерапией является эффективной опцией, которая позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Интенсификация предоперационного лечения в рамках комбинированной терапии мКРР является перспективным направлением, способным повысить выживаемость и оказать положительное влияние на прогноз.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Xi Y., Xu P.* Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Transl Oncol. 2021; 14(10): 101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174.

2. *Abdel-Rahman O.* Prognostic Value of Baseline ALBI Score Among Patients With Colorectal Liver Metastases: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. Clin Colorectal Cancer. 2019; 18(1): 61–68. doi: 10.1016/j.clcc.2018.09.008.

3. *Creasy J.M., Sadot E., Koerkamp B.G., Chou J.F., Gonen M., Kemeny N.E., Balachandran V.P., Kingham T.P., DeMatteo R.P., Allen P.J., Blumgart L.H., Jarnagin W.R., D'Angelica M.I.* Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? Surgery. 2018; 163(6): 1238–44. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.004.

4. *Hellingman T., de Swart M.E., Joosten J.J.A., Meijerink M.R., de Vries J.J.J., de Waard J.W.D., van Zweeden A.A., Zonderhuis B.M., Kazemier G.* The value of a dedicated multidisciplinary expert panel to assess treatment strategy in patients suffering from colorectal cancer liver metastases. Surg Oncol. 2020; 35: 412–17. doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.024.

5. *Calderon Novoa F., Ardiles V., de Santibañes E., Pekolj J., Goransky J., Mazza O., Sánchez Claria R., de Santibañes M.* Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? Cancers (Basel). 2023; 15(7): 2113. doi: 10.3390/cancers15072113.

6. *Leporrier J., Maurel J., Chiche L., Bara S., Segol P., Launoy G.* A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg. 2006; 93(4): 465–74. doi: 10.1002/bjs.5278.

7. *Chun Y.S., Vauthey J.N., Ribero D., Donadon M., Mullen J.T., Eng C., Madoff D.C., Chang D.Z., Ho L., Kopetz S., Wei S.H., Curley S.A., Abdalla E.K.* Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. J Gastrointest Surg. 2007; 11(11): 1498–504; discussion 1504–5. doi: 10.1007/s11605-007-0272-2.

8. *Imai K., Allard M.A., Benitez C.C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Bismuth H., Baba H., Adam R.* Early Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: What Optimal Definition and What Predictive Factors? Oncologist. 2016; 21(7): 887–94. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0468.

9. *Kokudo N., Takemura N., Ito K., Mihara F.* The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. Ann Gastroenterol Surg. 2020; 4(2): 109–17. doi: 10.1002/ags3.12322.

10. *Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016; 27(8): 1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.

11. *Spelt L., Andersson B., Nilsson J., Andersson R.* Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2012; 38(1): 16–24. doi: 10.1016/j.ejso.2011.10.013.

12. *Kawaguchi Y., Kopetz S., Kwong L., Xiao L., Morris J.S., Tran Cao H.S., Tzeng C.D., Chun Y.S., Lee J.E., Vauthey J.N.* Genomic Sequencing and Insight into Clinical Heterogeneity and Prognostic Pathway Genes in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. J Am Coll Surg. 2021; 233(2): 272–84. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.05.027.

13. *Adam R., Pascal G., Castaing D., Azoulay D., Delvart V., Paule B., Levi F., Bismuth H.* Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg. 2004; 240(6): 1052–61; discussion 1061–64. doi: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01.

14. *Oki E., Emi Y., Yamanaka T., Uetake H., Muro K., Takahashi T., Nagasaka T., Hatano E., Ojima H., Manaka D., Kusumoto T., Katayose Y., Fujiwara T., Yoshida K., Unno M., Hyodo I., Tomita N., Sugihara K., Maehara Y.* Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). Br J Cancer. 2019; 121(3): 222–29. doi: 10.1038/s41416-019-0518-2.

15. *Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J., Gruenberger T., Rossini D., Masi G., Ongaro E., Hurwitz H., Falcone A., Schmoll H.J., Di Maio M.* Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Aug 20: JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.

16. *Modest D.P., Martens U.M., Riera-Knorrenschild J., Greeve J., Florschütz A., Wessendorf S., Ettrich T., Kanzler S., Nörenberg D., Ricke J., Seidensticker M., Held S., Buechner-Steudel P., Atzpodien J., Heinemann V., Seufferlein T., Tannapfel A., Reinacher-Schick A.C., Geissler M.* FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol. 2019; 37(35): 3401–11. doi: 10.1200/JCO.19.01340.

17. *Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Ермоленко Р.В., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Юнусова Н.В.* Влияние неоадъювантной химиотаргетной терапии на течение периоперационного периода у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Колопроктология. 2024; 23(4): 48–56. [*Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Ermolenko R.V., Babyshkina N.N., Dronova T.A., Ponomareva A.A., Larionova I.V., Yunusova N.V.* Impact of neoadjuvant chemotargeted therapy in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases in perioperative period. Coloproctology. 2024; 23(4): 48–56. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2024-23-4-48-56. EDN: AKXDAI.

18. *Kazakova E., Rakina M., Sudarskikh T., Iamshchikov P., Tarasova A., Tashireva L., Afanasiev S., Dobrodeev A., Zhuikova L., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J., Larionova I.* Angiogenesis regulators S100A4, SPARC and SPP1 correlate with macrophage infiltration and are prognostic biomarkers in colon and rectal cancers. Front Oncol. 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1058337.

19. *Adam R., de Gramont A., Figueras J., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Teh C., Tejpar S., van Cutsem E., Vauthey J.N., Påhlman L.; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group.* Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015; 41(9): 729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006.

20. *Keller D.S., Berho M., Perez R.O., Wexner S.D., Chand M.* The multidisciplinary management of rectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17: 414–29. doi: 10.1038/s41575-020-0275-y.

21. *Peng D., Cheng Y.X., Cheng Y.* Improved Overall Survival of Colorectal Cancer under Multidisciplinary Team: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2021. doi: 10.1155/2021/5541613.

22. *Takatsuki M., Tokunaga S., Uchida S., Sakoda M., Shirabe K., Beppu T., Emi Y., Oki E., Ueno S., Eguchi S., Akagi Y., Ogata Y., Baba H., Natsugoe S., Maehara Y.; Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC).* Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: A multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(2): 184–89. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.007.

23. *Bolhuis K., Kos M., van Oijen M.G.H., Swijnenburg R.J., Punt C.J.A.* Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases: A systematic review. Eur J Cancer. 2020; 141: 225–38. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.037.

24. *Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M., Jaeck D., Mirza D., Parks R.W., Collette L., Praet M., Bethe U.,*

van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T.; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371(9617): 1007–16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9.

25. *Hao Z., Parasramka S., Chen Q., Jacob A., Huang B., Mullett T., Benson A.B.* Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy for Resectable Metastatic Colon Cancer in Non-academic and Academic Programs. Oncologist. 2023; 28(1): 48–58. doi: 10.1093/oncolo/oyac209.

26. *Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T., Eminton Z., Mellor J., Whitehead A., Stanton L., Radford M., Corkhill A., Griffiths G.O., Falk S., Valle J.W., O'Reilly D., Siriwardena A.K., Hornbuckle J., Rees M., Iveson T.J., Hickish T., Garden O.J., Cunningham D., Maughan T.S., Primrose J.N.; New EPOC investigators.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21(3): 398–411. doi: 10.1016/S1470-2045-(19)30798-3.

Поступила/Received 25.03.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 03.06.2025
Принята к публикации/Accepted 10.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Костромицкий Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063. Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

Бабышкина Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, старший 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.

Дронова Татьяна Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммуноонкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3516-2517. Researcher ID (WOS): R-5952-2016. Author ID (Scopus): 6602971247. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

Пономарева Анастасия Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Ларионова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6272-8422. Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением системной и персонализированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8497-1750. Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добродеев Алексей Юрьевич: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.
Костромицкий Дмитрий Николаевич: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста статьи.
Афанасьев Сергей Геннадьевич: редактирование.
Тарасова Анна Сергеевна: сбор и обработка материалов.
Бабышкина Наталия Николаевна: редактирование.
Дронова Татьяна Анатольевна: статистическая обработка.

Пономарева Анастасия Алексеевна: сбор и обработка материалов.
Ларионова Ирина Валерьевна: редактирование.
Паталяк Станислав Викторович: сбор и обработка материалов.
Юнусова Наталья Валерьевна: статистическая обработка.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 6 от 21.05.20.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Chief Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.
Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Senior Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.
Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.
Anna S. Tarasova, MD, PhD, Senior Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.
Natalia N. Babyshkina, MD, DSc, Senior 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.
Tatyana A. Dronova, MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-5952-2016. Author ID (Scopus): 6602971247. ORCID: 0000-0003-3009-2404.
Anastasia A. Ponomareva, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.
Irina V. Larionova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.
Stanislav V. Patalyak, MD, PhD, Head of the Department of Systemic and Personalized Tumor Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.
Natalia V. Yunusova, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksey Yu. Dobrodeev: study conception and design, writing of the manuscript.
Dmitry N. Kostromitsky: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.
Sergey G. Afanasyev: editing of the manuscript.
Anna S. Tarasova: data collection and analysis.
Natalia N. Babyshkina: editing of the manuscript.

Tatyana A. Dronova: statistical analysis.
Anastasia A. Ponomareva: data collection and analysis.
Irina V. Larionova: editing of the manuscript.
Stanislav V. Patalyak: data collection and analysis.
Natalia V. Yunusova: statistical analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 6 dated May 21, 2020.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-15-26
УДК: 618.14-006.6:616.428-089

CC BY 4.0

Для цитирования: *Алимов В.А., Новикова Е.Г., Греков Д.Н., Лебедев С.С., Багателия З.А., Полякова Н.Ю., Лаевская А.А., Шабунин А.В.* Сравнительный анализ хирургических доступов при выполнении поясничной лимфаденэктомии у больных раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 15–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-15-26
For citation: *Alimov V.A., Novikova E.G., Grekov D.N., Lebedev S.S., Bagatelia Z.A., Polyakova N.Yu., Laevskaya A.A., Shabunin A.V.* Comparative analysis of surgical approaches for para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 15–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-15-26

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПОЯСНИЧНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

В.А. Алимов[1,2], Е.Г. Новикова[1,3], Д.Н. Греков[1,2], С.С. Лебедев[1,2], З.А. Багателия[1,2], Н.Ю. Полякова[1], А.А. Лаевская[1], А.В. Шабунин[1,2]

[1]Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1
[3]МНОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Аннотация

Введение. На данный момент роль лимфаденэктомии при первой стадии рака эндометрия (РЭ) отходит на второй план, уступая биопсии сторожевых лимфоузлов. С учетом новых данных об улучшении выживаемости у больных высокого риска лимфогенного метастазирования при проведении полноценной тазовой и поясничной лимфаденэктомии и тенденции к рестадированию данной когорты больных во вторую стадию в соответствии с новой классификацией FIGO 2023 проблема выполнения поясничной лимфаденэктомии вновь становится актуальной. **Цель исследования** – сравнительный анализ используемых хирургических доступов при выполнении поясничной лимфаденэктомии у больных РЭ с акцентом на недостатки и преимущества каждого. **Материал и методы.** Ретроспективно произведен анализ историй болезни 122 пациенток, прооперированных в ММКНЦ им. С. П. Боткина по поводу рака эндометрия. В исследование включены пациентки, которым были выполнены хирургические вмешательства в объеме тазовой и поясничной лимфаденэктомии, гистерэктомии посредством четырех хирургических доступов: лапаротомного (n=28), лапароскопического трансабдоминального (n=30), лапароскопического забрюшинного (n=41) и робот-ассистированного забрюшинного (n=23). Проводился сравнительный анализ следующих показателей: индекса массы тела больных, длительности операции, количества удаленных тазовых и парааортальных лимфоузлов, частоты достижения III и IV уровней лимфодиссекции, частоты интра- и послеоперационных осложнений, количества койкодней в послеоперационном периоде и частоты переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии. **Результаты.** По сравнению с другими подгруппами хирургические вмешательства, проводимые посредством лапароскопического забрюшинного доступа, характеризовались наименьшей длительностью операции, высокой частотой достижений IV уровня лимфодиссекции и приемлемым уровнем интра- и послеоперационных осложнений. **Заключение.** По данным нашего исследования, наиболее выигрышными характеристиками при выполнении поясничной лимфаденэктомии обладал лапароскопический забрюшинный доступ.

Ключевые слова: парааортальная лимфаденэктомия, робот-ассистированная лимфаденэктомия, ретроперитонеальная лимфаденэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия, рак эндометрия.

Алимов Владимир Александрович, alimovvladimirr@gmail.com

COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL APPROACHES FOR PARA-AORTIC LYMPHADENECTOMY IN ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS

V.A. Alimov[1,2], E.G. Novikova[1,3], D.N. Grekov[1,2], S.S. Lebedev[1,2], Z.A. Bagatelia[1,2], N.Yu. Polyakova[1], A.A. Laevskaya[1], A.V. Shabunin[1,2]

[1]S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre
5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[3]P.A. Herzen Medical and Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Background. To date, the role of lymphadenectomy in stage I endometrial cancer has been relegated to the background in favor of sentinel lymph node biopsy. Taking into account the new data on the improved survival in patients at high risk of lymph node metastasis after pelvic and para-aortic lymphadenectomy and the tendency to upstaging in accordance with the new FIGO 2023 classification, the problem of performing para-aortic lymphadenectomy becomes relevant again. **The study objective:** a comparative analysis of surgical accesses used in performing lumbar lymphadenectomy in endometrial cancer patients with an emphasis on the disadvantages and advantages of each surgical approach. **Material and Methods.** Medical records of 122 endometrial cancer patients treated at the S. P. Botkin Moscow Medical Scientific Center were retrospectively analyzed. The study included patients undergoing pelvic and para-aortic lymphadenectomy, and hysterectomy through four surgical access methods: laparotomy (n=28), laparoscopic transabdominal (n=30), laparoscopic retroperitoneal (n=41) and robot-assisted retroperitoneal (n=23). The following parameters were compared between the subgroups: body mass index of patients, duration of surgery, number of removed pelvic and para-aortic lymph nodes, frequency of achieving III and IV levels of lymphadenectomy, frequency of intra- and postoperative complications, length of hospital stay in the postoperative period, and frequency of transfers to intensive care unit. **Results.** Compared with other subgroups, surgery performed via laparoscopic retroperitoneal access was characterized by the shortest duration of surgery, high frequency of achieving level IV lymphadenectomy and acceptable level of intra- and postoperative complications. **Conclusion.** Laparoscopic retroperitoneal access was found to have greatest advantageous in performing lumbar lymphadenectomy.

Key words: para-aortic lymphadenectomy, robot-assisted lymphadenectomy, retroperitoneal lymphadenectomy, endometrial cancer.

Введение

В Российской Федерации, по данным национального канцер-регистра за 2023 г., рак эндометрия занял второе место в структуре заболеваемости ЗНО женской репродуктивной системы, уступая лишь раку молочной железы [2]. В 70 % случаев рак эндометрия выявляют на ранних стадиях [1]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, при I стадии заболевания показано хирургическое вмешательство, объем которого зависит от степени инвазии опухоли в миометрий и ее гистологического типа [3, 4]. Общепризнанным объемом операции является гистерэктомия, тогда как вопрос о роли лимфаденэктомии все еще остается дискуссионным.

Ранее считалось, что лимфаденэктомия при лечении I стадии рака эндометрия выполняет одновременно две функции – лечебную и стадирующую, последняя позволяет определить необходимость и режим адъювантного лечения, что, в свою очередь, улучшает прогноз пациенток. Однако по мере накопления клинических данных наметилась тенденция к деэскалации объема лимфодиссекции при ранних стадиях заболевания. Так, в 2009 г. по результатам двух масштабных рандомизированных исследований (ASTEC study и авторской группы Benedetti Panici et al.) при первой стадии рака эндометрия лимфаденэктомии была отведена исключительно стадирующая роль, в связи с отсутствием влияния на общую и безрецидивную выживаемость. Более того, удаление лимфоузлов было ассоциированно с большей частотой интра- и послеоперационных осложнений. В 2016 г. была внедрена технология биопсии сторожевых лимфоузлов (БСЛУ) с применением флуоресцентной визуализации, в связи с чем встал вопрос о возможности замены лимфаденэктомии на БСЛУ при ранних стадиях заболевания [5]. Уже к 2022 г. авторитетные между-

народные медицинские сообщества, такие как ESMO и ESGO, признали БСЛУ полноценной альтернативой лимфаденэктомии при первой стадии рака эндометрия. Рекомендации основывались на высокой чувствительности метода, минимальной инвазивности вмешательства, а также были обусловлены отсутствием новых рандомизированных клинических исследований, которые могли бы свидетельствовать о преимуществах системной лимфодиссекции [6–9].

Впоследствии результаты исследований об отсутствии влияния лимфаденэктомии на выживаемость были подвергнуты критике, основные тезисы которой указывали на погрешности в дизайне исследований и низкий процент пациенток высокого риска в выборке [10, 11]. На данный момент в научной литературе опубликованы данные обсервационных исследований, согласно которым именно полная (тазовая и поясничная) лимфаденэктомия у больных первой стадией рака эндометрия высокого риска лимфогенного метастазирования была ассоциирована со значительным улучшением общей выживаемости по сравнению с БСЛУ [12]. Кроме того, в настоящее время во всем мире проводятся рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение терапевтической эффективности системной лимфаденэктомии при начальных стадиях заболевания у пациенток высокого риска [13–15].

В настоящее время подход к лечению первой стадии рака эндометрия высокого риска модифицируется. В 2023 г. FIGO была опубликована новая классификация рака эндометрия, согласно которой определение стадии зависит не только от анатомических характеристик опухоли, но и от гистотипа и мутационного статуса. В соответствии с новой классификацией опухоли с агрессивным гистологическим подтипом с инвазией в миометрий теперь относятся ко второй стадии заболевания, а не к первой, как считалось ранее. Приблизительно 15–20 % пациенток с первоначально диагностированной I стадией подлежат рестадированию, что обусловливает необходимость выполнения лимфаденэктомии в тазовой и поясничной областях [16].

Таким образом, проблема технических аспектов выполнения полноценной лимфаденэктомии до уровня почечных сосудов вновь приобретает актуальность. Из числа хирургических вмешательств, выполняемых у онкогинекологических больных, поясничная лимфаденэктомия считается наиболее сложным этапом с технической точки зрения.

Изначально методика выполнения поясничной лимфаденэктомии в научной литературе обсуждалась лишь при лапаротомном доступе, который обеспечивал необходимую радикальность операции и не требовал специальных лапароскопических навыков. Однако данный доступ был связан со значительной травматизацией тканей, в связи с чем сопровождался высоким риском осложнений и длительным периодом восстановления. Первые сравнительные исследования лапаротомного и лапароскопического доступов при лечении рака эндометрия были опубликованы в 1990-х гг. На начальном этапе внедрения малоинвазивных технологий применялся исключительно трансперитонеальный лапароскопический доступ. Примерно в то же время для парааортальной лимфодиссекции стали использовать и забрюшинный доступ. Одними из первых его начали внедрять онкоурологи при биопсии почек, а впоследствии при выполнении тазовой и поясничной лимфаденэктомии при раке предстательной железы и герминогенных опухолях. Позднее эту методику стали использовать для лечения рака шейки матки. Дальнейшее развитие хирургических технологий привело к внедрению робот-ассистированных вмешательств. Вслед за этим, уже в конце 2000-х гг., онкогинекологи провели первые робот-ассисти-рованные забрюшинные лимфаденэктомии при раке эндометрия и раке шейки матки.

По данным исследований, сравнивающих результаты лимфаденэктомий, выполненных посредством различных хирургических доступов, забрюшинный подход имел ряд преимуществ. Авторы исследований отмечали лучшую визуализацию парааортальных лимфоузлов, удобное расположение инструментов, более низкую частоту периоперационных осложнений и меньшую травматичность вмешательства. Кроме того, с учетом распространенности нарушений жирового обмена у больных раком эндометрия, забрюшинный доступ позволял обеспечивать более полный объем лимфаденэктомии по сравнению с трансбрюшинным подходом, что оценивалось по количеству удаленных лимфоузлов. Однако широкому распространению забрюшинного доступа препятствовали технические сложности при выполнении лимфодиссекции с использованием стандартных инструментов – биполярного коагулятора и ножниц [17, 18].

Развитие хирургического оборудования, представленного инструментами эндоскопического гемостаза нового поколения (биполярными и ультразвуковыми) и новой моделью системы DaVinci Xi, значительно упростило выполнение поясничной лимфодиссекции. Данные технологии позволили использовать универсальные инструменты с возможностью переключения режимов коагуляции и резания, обеспечивающих эффективный гемостаз посредством дозированной подачи энергии в зависимости от свойств коагулируемой ткани на основе измерения тканевого импеданса.

Таким образом, современные технологические достижения создают предпосылки для проведения всестороннего сравнительного анализа эффективности, преимуществ и потенциальных ограничений лапаротомного (ЛТ), лапароскопического трансабдоминального (ЛС), лапароскопического

забрюшинного (ЛСЗ) и робот-ассистированного забрюшинного (РАЗ) доступов при выполнении забрюшинной поясничной лимфаденэктомии.

Материал и методы

Материалом для научного исследования послужили 122 истории болезни пациенток с диагнозом рак тела матки I стадии, прооперированных в Московском многопрофильном научно-клиническом центре им. С.П. Боткина за период с 2022 по 2024 г. В исследование включены пациентки, которым были выполнены хирургические вмешательства в объеме тазовой и поясничной лимфаденэктомии, гистерэктомии посредством четырех хирургических доступов: лапаротомного (ЛТ; n=28), лапароскопического трансабдоминального (ЛС; n=30), лапароскопического забрюшинного (ЛСЗ; n=41) и робот-ассистированного забрюшинного (РАЗ; n=23). Схематичные варианты доступов и расстановки троакаров представлены на рис. 1.

При лапаротомных операциях срединный разрез осуществляли от лонного сочленения до мечевидного отростка грудины с обходом пупка слева, использовали ретракторы, моно- и биполярные коагуляторы, инструмент биполярного гемостаза LigaSure Impact. Для выполнения поясничного этапа лимфаденэктомии рассекали брюшину над правым краем аорты на расстоянии от бифуркации правой общей подвздошной артерии до уровня двенадцатиперстной кишки, мобилизовали последнюю кверху до уровня левой почечной вены. Для визуализации парааортальной зоны выполняли мобилизацию сигмовидной и левых отделов ободочной кишки. Лимфаденэктомию выполняли биполярным пинцетом и ножницами.

При лапароскопических операциях, как трансабдоминальных, так и забрюшинных, в качестве биполярного гемостаза применяли LigaSure Blunt 5 мм, классические грасперы и видеоэндоскопическое оборудование фирмы Karl Storz. При лапароскопическом трансабдоминальном доступе для выполнения поясничного этапа лимфаденэктомии аналогичным, как и при лапаротомии, образом рассекали брюшину и выполняли мобилизацию соответствующих органов брюшной полости. После тазового этапа эндоскоп помещали над лоном, рассекали брюшину по ходу правой общей подвздошной артерии и аорты до уровня двенадцатиперстной кишки. Брюшину в проекции последней фиксировали к передней брюшной стенке различными вариантами лифтингов, что обеспечивало адекватную визуализацию в области почечных сосудов.

При забрюшинных доступах, как лапароскопическом, так и робот-ассистированном, троакары устанавливали в проекции левого латерального канала. Инсуффляцию CO_2 в забрюшинное пространство проводили до уровня давления 15 мм рт. ст. После введения эндоскопа и визуализации троакаров в забрюшинном пространстве выделяли поясничную мышцу, которая служила основным ориентиром. Далее визуализировали наружную подвздошную артерию и левый мочеточник. Диссекция тканей проводилась по слою между мочеточником и артериальными сосудами последовательно: левой наружной подвздошной артерии, общей подвздошной, аортой – до уровня нижней брыжеечной. Затем отсепаровывали ткани, находящиеся медиально от мочеточника, представляющие собой парааортальую клетчатку с лимфоузлами. Обнаруживали зону конфлюенции левой гонадной вены в левую почечную. Выполняли лимфаденэктомию парааортально. Затем выделяли аорто-кавальную зону. В случае удобных анатомических соотношений или при робот-ассистированных подходах продолжали операцию с левой стороны. В других случаях выполняли аналогичную переустановку на правую сторону. Использовали тот же слой для диссекции между мочеточником и сосудами. На уровне впадения гонадной вены в нижнюю полую пересекали

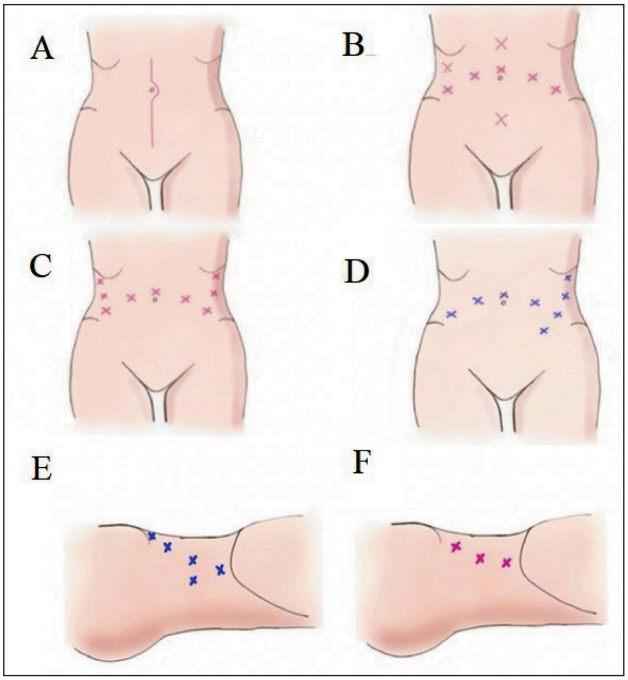


Рис. 1. Расстановка троакаров при различных хирургических доступах.
Примечания: A – лапаротомный доступ, вид сверху; B – лапароскопический трансабдоминальный доступ, вид сверху; C – лапароскопический забрюшинный доступ, вид сверху; D – робот-ассистированный забрюшинный доступ, вид сверху; E – робот-ассистированный забрюшинный доступ, вид сбоку; F – лапароскопический забрюшинный доступ, вид сбоку; рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Trocar placement for different surgical approaches
Notes: A – laparotomy approach, top view; B – laparoscopic transabdominal approach, top view; B – laparoscopic retroperitoneal approach, top view; G – robot-assisted retroperitoneal approach, top view; D – robot-assisted retroperitoneal approach, side view; E – laparoscopic retroperitoneal approach, side view; created by the authors

первую, что освобождало зону для аорто-кавальной и паракавальной лимфаденэктомии справа.

Робот-ассистированные операции выполняли на установке DaVinci Xi. В качестве инструментария были использованы биполярный граспер и монополярные ножницы. Устанавливали один ассистентский троакар, через который осуществляли тракцию окружающих тканей и вакуум-аспирацию.

При оценке уровня лимфодиссекции в исследовании была использована классификация D. Querleu 2008 г., представленная на рис. 2.

Оптимальным считалось выполнение парааортальной лимфаденэктомии до IV уровня, включающего удаление лимфоузлов до почечных сосудов. В случае технических трудностей процедуру ограничивали III уровнем лимфодиссекции – до нижней брыжеечной артерии.

При каждом хирургическом доступе оценивались следующие показатели: индекс массы тела (ИМТ) больных, длительность операции (мин), количество тазовых и парааортальных лимфоузлов, частота достижения III и IV уровней лимфодиссекции, индекс массы тела больных при соответствующем уровне лимфаденэктомии,

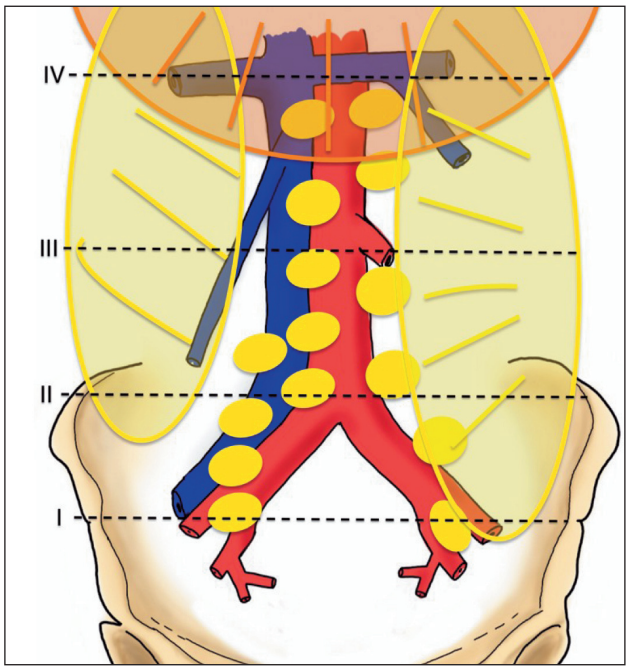


Рис. 2. Уровни лимфаденэктомии в соответствии с классификацией D. Querleu (2008). Примечания: I уровень – до бифуркации общих подвздошных артерий; II уровень – до бифуркации аорты; III уровень – до нижней брыжеечной артерии; IV уровень – до почечных сосудов; I–II уровни соответствуют объему тазовой лимфодиссекции; III–IV уровни – поясничной лимфодиссекции; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Levels of lymphadenectomy according to D. Querleu 2008 classification. Notes: Level I – to the bifurcation of the common iliac arteries; Level II – to the bifurcation of the aorta; Level III – to the inferior mesenteric artery; Level IV – to the renal vessels; Levels I–II correspond to pelvic lymph node dissection; Levels III–IV – lumbar dissection; created by the authors

интра- и послеоперационные осложнения, количество койко-дней в послеоперационном периоде, частота переводов в ОРИТ. Оценку показателей выполнения тазового этапа лимфаденэктомии (I–II уровни) и гистерэктомии не проводили ввиду отсутствия предмета исследования.

Полученные в ходе исследования результаты были подвергнуты статистической обработке. При оценке качественных признаков использовали критерии χ^2 Пирсона и Фишера, с последующим применением пост-хок теста при наличии значимых различий. Для количественных признаков применяли U-тест Манна–Уитни для сравнения двух групп и критерий Краскела–Уоллиса для сравнения более двух групп.

Результаты количественных данных были представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (X±m), где m – ошибка среднего или квадратичное отклонение. Для медианы приведены значения интерквартильного размаха, минимальные и максимальные значения (min-max) были указаны в соответствующих случаях.

Результаты

В анализируемом исследовании были рассмотрены истории болезни 122 пациенток, средний возраст которых во всей выборке составил 63,8 ± ± 1,3 года. Средний возраст пациенток в каждой подгруппе представлен в табл. 1. Подгруппы пациенток относительно однородны по среднему возрасту.

Результаты исследования показали, что 58,2 % пациенток (n=71) имели различной степени нарушения жирового обмена (ИМТ>30). Самый высокий показатель ИМТ был зафиксирован в группе ЛСЗ и составил 32,8 кг/м^2 (рис. 3). При попарном сравнении было установлено, что ИМТ пациенток в группе ЛС доступа был статистически значимо ниже, чем в группе ЛСЗ доступа. Для остальных доступов значимых различий не было выявлено.

Из всей выборки 11,4 % (n=14) больных страдали морбидным ожирением (ИМТ >40). В группе пациенток с морбидным ожирением 9 (64%) были прооперированы ЛСЗ доступом, среди них IV уровень лимфаденэктомии был достигнут у 7 (78,8 %). Одна пациентка была прооперирована РАЗ доступом, с достижением IV уровня лимфаденэктомии. Остальным 4 пациенткам выполнили лапаротомию, из которых у 2 (50 %) был достигнут уровень почечных сосудов. Показатели для пациенток с морбидным ожирением представлены на рис. 4.

Основные результаты оперативных вмешательств, полученные в ходе проведенного исследования при различных хирургических доступах, приведены в табл. 2. В рамках оценки травматичности вмешательства и течения послеоперационного периода помимо частоты осложнений рассчитывалась доля пациенток, нуждающихся в наблюдении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Таблица 1/Table 1

Средний возраст пациенток в каждой подгруппе
Average age of patients in each subgroup

Хирургический доступ/Surgical approach	ЛТ/LT	ЛС/LS	ЛСЗ/LSR	РАЗ/RAR
Средний возраст пациенток в подгруппе (лет)/Average age (years)	62,1 ± 1,2	65,1 ± 1,2	64,1 ± 1,4	63,9 ± 1,4

Примечание: ЛТ – лапаротомия; ЛС – лапароскопический трансабдоминальный доступ; ЛСЗ – лапароскопический забрюшинный доступ; РАЗ – робот-ассистированный забрюшинный доступ; таблица составлена авторами.

Note: LT – laparotomy; LS – laparoscopic transabdominal; LSR – laparoscopic retroperitoneal; RAR – robot-assisted retroperitoneal; created by the authors.

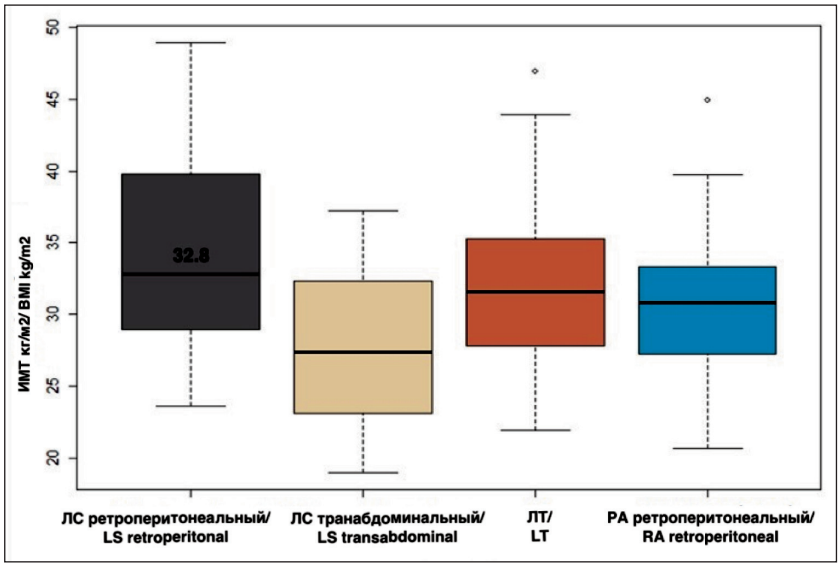


Рис. 3. Уровень ИМТ у пациенток в сравниваемых группах. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. BMI of patients in comparison groups. Note: created by the authors

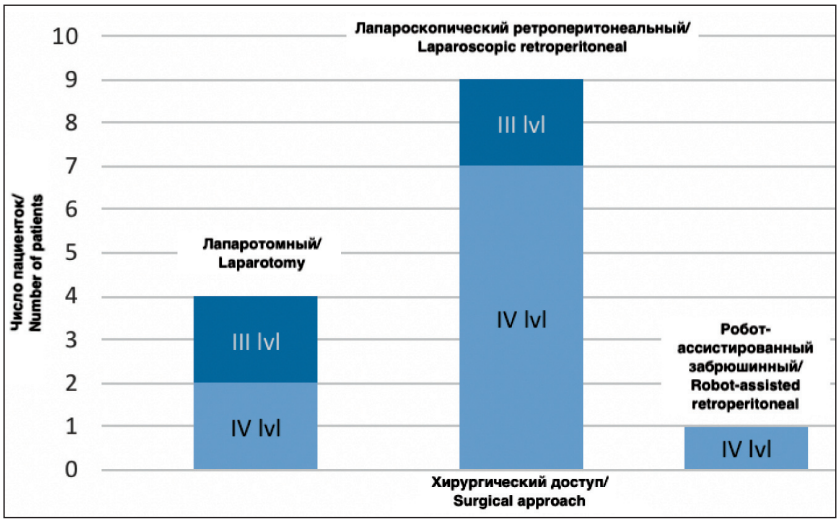


Рис. 4. Распределение пациенток с морбидным ожирением по группам сравнения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Distribution of patients with morbid obesity by comparison groups. Notes: LT – laparotomy, LSr – laparoscopy retroperitoneal approach, RAr – robot-assisted retroperitoneal approach; created by the authors

При сравнении длительности оперативных вмешательств наиболее «быстрыми» стали вмешательства, выполняемые ЛСЗ доступом, а наиболее «долгими» – РАЗ. При попарном сравнении выявлены статистически значимые отличия в показателях длительности операций для РАЗ доступа относительно ЛС, ЛСЗ и ЛТ доступов. В среднем длительность робот-ассистированного вмешательства была на 96 мин дольше по сравнению с другими доступами. Следует отметить, что длительность операций при ЛСЗ доступе включала переустановку троакаров с левой стороны на правую – для выполнения лимфаденэктомии парааортальной и паракавальной областей. При РАЗ доступе весь поясничный этап выполняли с левой стороны, что, в свою очередь, не привело к удлинению временных показателей.

При определении технических возможностей по достижению уровней лимфаденэктомии при различных хирургических доступах были получены следующие результаты. С помощью статистического анализа выявлено, что IV уровень лимфодиссекции чаще всего был достижим при ЛСЗ доступе (85,37 %, p-value=0,002) по срав-

Таблица 2/Table 2

Показатели оперативных вмешательств в зависимости от хирургического доступа

Surgical parameters depending on a surgical approach

Хирургический доступ/Surgical approach		ЛТ/LT (n=28)	ЛС/LS (n=30)	ЛСЗ/LSR (n=41)	РАЗ/RAR (n=23)	p-value
Длительность операции (мин)/ Duration of surgery (min)		217 [200; 254]	215 [180; 250]	205 [190; 245]	308* [255; 344]	<0,001
Уровень лимфодиссекции/ Level of lymphodissection	III	18 (62,2 %)	12 (40 %)	6 (14,6 %)*	7 (30,5 %)	0,047
	IV	10 (35,8 %)	18 (60 %)	35 (85,4 %)*	16(69,5 %)	0,021
Средние значения ИМТ у пациенток с III уровнем ЛД/ Average BMI (III level of lymphodissection)		31,8 (25,5–46,9)	28,2* (22,6–31,6)	33,3* (24,5–44)	30,1 (20–32,4)	0,095
Средние значения ИМТ у пациенток с IV уровнем ЛД/ Average BMI (IV level of lymphodissection)		29,6 (26,2–37,9)	27,5 * (19–35,3)	31,7 * (19–48,9)	31,4 (24–44)	0,018
Кол-во тазовых лимфоузлов/Number of pelvic lymph nodes		14,7 (6–27)	13,8 (7–23)	13,1 (6–26)	10 (5–20)	0,412
Кол-во поясничных лимфоузлов/ Number of lumbar lymph nodes		8,1 (6–24)	6,6 (5–16)	8,9 (6–19)	7 (6–12)	0,478
Частота перевода в ОРИТ/Frequence of ICU care		6 (21,4 %)	2 (6,6 %)	4 (9,8 %)	10 (62,5 %)**	<0,001
Кол-во койко-дней/Days in hospital		6,9 (4–19)	4,7 (2–7)	4,7 (2–13)	5,3 (3–10)	0,017
Осложнения интраоперационные/ Intraoperative complications		1 (3,6 %)	2 (6,6 %)	1 (2,4 %)	1 (4,3 %)	0,382
Осложнения послеоперационные/ Postoperative complications		6 (21,4%)***	0	0*	1 (4,3%)	0,006

Примечания: * – различия, значимые в сравнении с ЛТ доступом; ** – различия, значимые в сравнении с ЛТ и ЛСЗ доступами; *** – различия, значимые в сравнении с РАЗ доступом; ЛТ – лапаротомия, ЛС – лапароскопический трансабдоминальный доступ, ЛСЗ – лапароскопический забрюшинный доступ, РАЗ – робот-ассистированный забрюшинный доступ; ЛД – лимфодиссекция; таблица составлена авторами.

Note: * – statistically significant differences compared to LT access; ** – statistically significant differences compared to LT and LSZ accesses; *** – statistically significant differences compared to RAZ access; LT – laparotomy, LS – laparoscopic transabdominal, LSR – laparoscopic retroperitoneal, RAR – robot-assisted retroperitoneal; created by the authors.

нению с группой ЛТ. В это же время IV уровень статистически значимо реже наблюдался в группе ЛТ (35,7 %, p-value=0,004). Значимой корреляции между количеством лимфоузлов и методом хирургического доступа выявлено не было.

В свою очередь, при изучении факторов, препятствующих достижению IV уровня лимфаденэктомии, была обнаружена следующая зависимость: в группах ЛТ, ЛС и ЛСЗ средний ИМТ больных был обратно пропорционален доле достижения IV уровня лимфаденэктомии. В то же время в РАЗ подгруппе такого явления не прослеживалось. Исходя из этого, можно предположить, что высокий ИМТ не является ограничивающим фактором при робот-ассистированных операциях, в отличие от ЛС доступов.

Травматичность вмешательства при разных хирургических доступах оценивалась по течению раннего послеоперационного периода, в частности, по необходимости перевода пациентов в отделение ОРИТ. Переводы в ОРИТ статистически значимо чаще наблюдались при РАЗ доступе (62,5 % против 21,4 и 9,7 %, p-value<0,001) по сравнению с ЛСЗ и ЛТ группами. В данной ситуации это связано не столько с травматичностью операции, сколько с ее продолжительностью. Наименьший процент переводов в отделение интенсивной терапии отмечен в группе ЛС.

При анализе течения послеоперационного периода количество койко-дней в послеоперационном периоде для ЛТ, ЛС, ЛСЗ и РАЗ доступов в среднем составило 6 [5;6], 5 [4;5], 5 [3;6] и 5 [4;6] соответственно. При попарном сравнении было установлено, что количество койко-дней для ЛТ было статистически значимо выше, чем для ЛСЗ доступа. Для остальных анализируемых групп значимых различий не выявлено.

Для последовательной оценки произошедших осложнений последние были разделены на интра- и послеоперационные. Среди интраоперационных осложнений при ЛТ зафиксировано одно ранение наружной подвздошной вены, при ЛС – два повреждения нижней полой вены, при РАЗ – один случай ранения наружной подвздошной вены, а при ЛСЗ – один случай пересечения правого мочеточника в верхней трети при диссекции паракавального пространства. В каждом случае объем кровопотери не превышал 500 мл, и ни одно из повреждений сосудов не потребовало конверсии. При формировании анастомоза мочеточника на стенте был выполнен местный доступ по передненеподмышечной линии.

В послеоперационном периоде наибольшее количество осложнений зафиксировано при ЛТ доступе (24,9%). Среди них был один эпизод ранней спаечной кишечной непроходимости, одна эвентра-

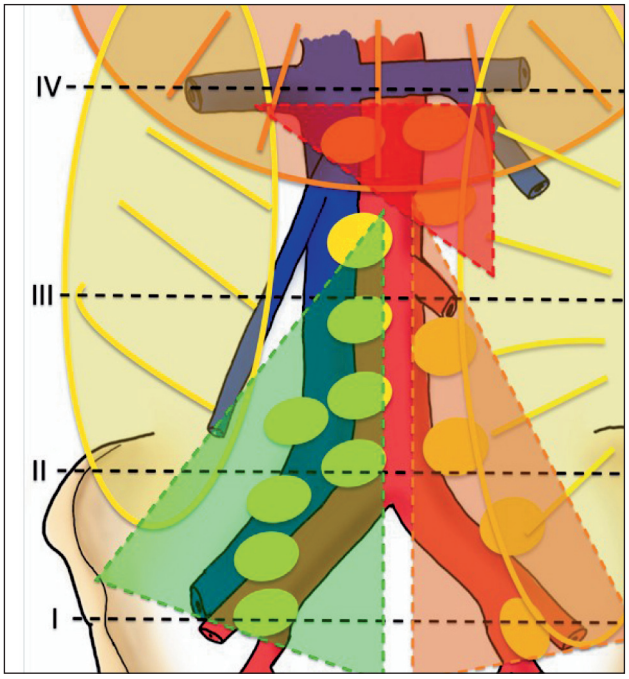


Рис. 5. Доступность зон предполагаемой лимфаденэктомии при трансабдоминальных доступах. Примечания: зеленая зона обозначает наиболее доступную зону; оранжевая – менее доступную зону; красная – труднодоступную; рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Accessibility of the areas for proposed lymphadenectomy via transabdominal approaches. Notes: the green area denotes the most accessible area; orange – the less accessible area; red – the difficult to access area; created by the authors

ция и четыре случая раневых осложнений (сером). В подгруппах ЛС и ЛСЗ доступов послеоперационных осложнений не было зафиксировано. Различия в частоте послеоперационных осложнений были статистически достоверными. В РАЗ группе произошло одно кровотечение из троакарного порта, объемом 1000 мл, потребовавшее релапароскопии, санации и коагуляции участка кровотечения.

Обсуждение результатов исследования

На данный момент целесообразность выполнения тазовой и поясничной лимфаденэктомии сохраняется у больных 1 стадией рака эндометрия с высоким риском лимфогенного метастазирования. При этом только полноценный объем лимфодиссекции до почечных сосудов приводит к улучшению результатов выживаемости [11–14]. Этот этап хирургического вмешательства стандартизован, однако сложность анатомических соотношений и эргономика доступа не позволяют называть его рутинным.

В особенности это актуально для пациенток с ИМТ свыше 30, доля которых в рамках нашего исследования составила 63,1 %. Таким образом, выбор хирургического доступа, позволяющего достичь IV уровня лимфодиссекции у пациенток с высоким ИМТ, становится значимой хирургической задачей.

При рассмотрении технических аспектов поясничной лимфаденэктомии исследуемые подгруппы целесообразно разделить на две когорты – трансабдоминальные вмешательства, куда входят ЛС и ЛТ, и забрюшинные, включающие ЛС и РА доступы. На рис. 5 представлены зоны расположения лимфоузлов в зависимости от сложности эргономических аспектов, обусловленных анатомическими соотношениями при трансабдоминальных доступах.

Зеленым треугольником обозначена зона паракавальных и аортокавальных лимфоузлов, которые при трансабдоминальных доступах достижимы сравнительно легко. После лигирования правой гонадной вены и мобилизации брыжейки восходящего отдела толстой кишки диссекция лимфоузлов возможна в этой области без каких-либо ограничений.

Анатомическая область, обозначенная оранжевым треугольником, в которой находятся лимфоузлы, прилежащие к левым общим подвздошным сосудам, и парааортальная клетчатка до уровня нижней брыжеечной артерии, представляется более трудоемкой для лимфаденэктомии. Это обусловлено необходимостью отдельной широкой мобилизации сигмовидной кишки и работой в узком «окне», ограниченном сверху ее брыжейкой, снизу аортой, а слева нижней брыжеечной артерией. Сложность этого этапа прямо пропорционально повышается с увеличением ИМТ пациентки. Длина нижней брыжеечной артерии в соотношении с выраженным развитием клетчатки брыжейки в этой зоне не позволяет свободно выполнять манипуляции. При этом топография левого мочеточника не всегда очевидна, поскольку его визуализация в средней и верхней трети при развитой жировой клетчатке затруднена.

Наиболее сложной зоной является анатомическая область, обозначенная красным треугольником. При операциях у пациенток с нормальным ИМТ анатомические соотношения позволяют мобилизовать двенадцатиперстную кишку, брыжейку нисходящего отдела толстой кишки, установить ретракторы или лифтинги при ЛС доступах. Основная сложность обусловлена формированием еще одного узкого «окна», ограниченного справа нижней брыжеечной артерией, снизу аортой, слева двенадцатиперстной кишкой, а сверху брыжейкой толстой кишки, что затрудняет безопасное выполнение парааортальной лимфаденэктомии на IV уровне. У больных с высоким ИМТ развитая висцеральная жировая клетчатка, в том числе паранефральная, брыжейка тонкой и толстой кишки дополнительно ограничивают пространство для диссекции и мобилизации анатомических структур.

В отличие от трансабдоминальных при забрюшинных доступах с перестановкой троакаров на правую сторону для паракавальной и аорто-кавальной диссекции узкие пространства, в которых приходилось бы работать со значитель-

ными техническими трудностями, практически отсутствуют. Как указано в разделе «Материал и методы», выбор для диссекции слоя между мочеточником и магистральными сосудами позволяет полностью отвести от зоны операции все анатомические структуры. Так, брыжейка с гонадной веной и мочеточником отводятся кверху, а паранефральная клетчатка оттесняется в сторону за счет давления газа, что обеспечивает адекватную визуализацию лимфоузлов и пространство для манипуляций (рис. 6).

Отдельно стоит отметить особенности робот-ассистированных операций, которые позволяют осуществлять лимфаденэктомию в паракавальной и аортокавальной зоне без редокинга на правую сторону, за счет артикуляционной подвижности инструментов (рис. 7). В данном случае инструменты вводятся в указанные области через «окна», образованные аортой, нижней брыжеечной артерией и брыжейкой толстой кишки.

Таким образом, забрюшинные доступы более эргономичны для выполнения поясничного этапа лимфаденэктомии по сравнению с трансабдоминальными, что обусловлено анатомическими характеристиками этой области.

По данным нашего исследования, весьма значительные преимущества имел ЛСЗ-доступ. Статистически значимыми преимуществами стали частота достижения IV уровня лимфаденэктомии (85,4 %) и низкий процент осложнений по сравнению с ЛТ.

В ЛСЗ подгруппе была зафиксирована наименьшая продолжительность операций, которая в среднем составила 205 мин. У пациенток данной подгруппы были отмечены наибольшие значения ИМТ (32,8 кг/м^2), что в совокупности с высокой частотой (85,4 %) достижения IV уровня лимфодиссекции косвенно свидетельствует об отсутствии ограничивающего влияния этого фактора при данном доступе. Кроме того, при ЛСЗ доступе зафиксированы низкий процент переводов в ОРИТ (9,8 %), частота интра- и послеоперационных осложнений (2,4 и 0 % соответственно) и короткий срок госпитализации (4,7 койко-дней). Исходя из вышеизложенного, именно лапароскопический забрюшинный доступ можно считать методом выбора при необходимости выполнения поясничной лимфаденэктомии.

При лапароскопическом доступе основным преимуществом является малотравматичность (наиболее низкая частота перевода в ОРИТ после операций – 6,6 %, низкое число осложнений как интра-, так и послеоперационых – 6,6 %). У пациенток данной подгруппы ИМТ накладывал большее количество ограничений на выполнение адекватного объема операций. Средний ИМТ составил 27,8 кг/м^2, а процент достижения IV уровня лимфодиссекции 60 %. Таким образом, данный способ может считаться эффективным и безопасным для пациенток без нарушения жирового обмена. Однако у него нет преимуществ перед ЛСЗ доступом, следовательно, его можно рассматривать только как альтернативу последнему.

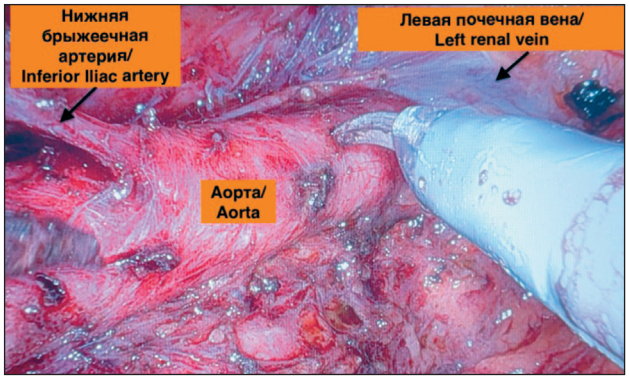


Рис. 6. Фотография парааортальной области при достижении IV уровня лимфодиссекции при робот-ассистированной поясничной лимфаденэктомии. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Photo of the paraaortic region upon reaching level IV lymph node dissection during robot-assisted lumbar lymphadenectomy. Note: created by the authors

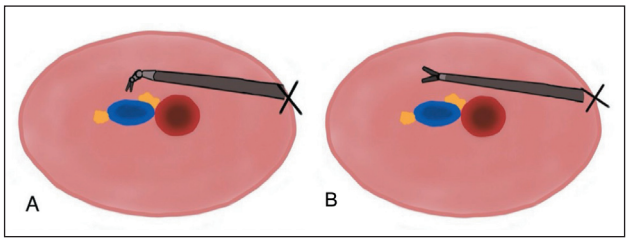


Рис. 7. A – артикуляционные бранши роботических инструментов позволяют манипулировать за аортой в паракавальной зоне; B – при лапароскопических операциях данная зона не удобна для лимфаденэктомии за счет ограничения подвижности инструментов. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. A – articulating branches of robotic instruments allow manipulation behind the aorta in the paracaval zone; B – in laparoscopic surgery, this zone is not convenient for lymphadenectomy due to limited mobility of instruments. Note: created by the authors

Лапаротомный доступ характеризовался наименьшим процентом достижения IV уровня лимфаденэктомии, который составил всего 35,7 %, что примерно соответствует доле пациенток без нарушения жирового обмена. Длительность операций в среднем составила 217 мин, что соответствовало средним значениям по всей выборке. Частота переводов пациенток в реанимацию была несколько выше (21,4 %), но без статистически достоверных различий. В данной подгруппе были отмечены более длительный срок госпитализации (6,9 койко-дней) и более высокий уровень интра- и послеоперационных осложнений (3,6 и 21,4 % соответственно). Можно заключить, что данный доступ значительно более травматичен, что в большинстве случаев не позволяет выполнять полный объем вмешательства. Это заставляет рассматривать

лапаротомию как нежелательную альтернативу, актуальную только при невозможности выполнения операций малоинвазивным доступом.

При анализе показателей робот-ассистированных операций на первый план выходит значительная длительность хирургических вмешательств. Этим обусловлена высокая частота переводов пациенток в ОРИТ, которая составила 62,5 % и стала наибольшей во всей выборке. Данные показатели имели статистически достоверные отличия от ЛСЗ и других подгрупп. Частота осложнений находилась на среднем уровне. Тем не менее полный объем операций достигали у 68,5 % пациенток, что являлось вторым значимым показателем во всей выборке после ЛСЗ подгруппы. Фактически характеристики, уступающие ЛСЗ доступу, лишь увеличивают стоимость вмешательства. На данный момент, с учетом дороговизны и отсутствия очевидных преимуществ, роль робот-ассистированных операций по сравнению с лапароскопическими не определена. Однако сама по себе возможность выполнения полноценной лимфодиссекции без редокинга за счет артикуляции браншей и несколько лучшая визуализация – уникальные свойства, имеющие перспективу для развития.

Отдельное внимание стоит уделить характеристикам инструментария. При робот-ассистированных операциях применяют комбинацию биполярного граспера с монополярными ножницами, что в случае лапароскопических вмешательств вовсе привело к отказу от забрюшинного доступа на рубеже 2010-х гг. С внедрением новых поколений инструментов (таких как ультразвуковые ножницы и инструменты для биполярного гемостаза с функцией рассечения тканей) робот-ассистированные операции, вероятно, продемонстрируют сопоставимые, а возможно, даже лучшие результаты по сравнению с лапароскопией.

Заключение

Таким образом, робот-ассистированная хирургия обеспечивает высокую точность и неограниченную возможность доступа к IV уровню лимфаденэктомии, особенно у пациенток с морбидным ожирением. Однако дороговизна аппаратуры и ее обслуживания, более длительный период операции вносят определенные ограничения в использовании метода в рутинной практике. В то же время лапароскопия трансабдоминальным доступом ассоциирована со значительными техническими сложностями, в особенности у больных с нарушениями жирового обмена. Наиболее широко используемый в практическом здравоохранении лапаротомный доступ демонстрирует средние результаты по частоте достижения IV уровня лимфодиссекции. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что наиболее выигрышными характеристиками при выполнении поясничной лимфаденэктомии у больных раком эндометрия обладал лапароскопический забрюшинный доступ. Учитывая ограниченную распространенность лапароскопического и робот-ассистированного забрюшинных доступов, определение наиболее оптимального хирургического подхода требует проведения дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *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.

2. *Makker V., MacKay H., Ray-Coquard I., Levine D.A., Westin S.N., Aoki D., Oaknin A.* Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.

3. *Рак тела матки и саркомы матки:* клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [*Uterine body cancer and uterine sarcomas:* clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (in Russian)]. [Internet]. [cited 10.01.2025]. URL: hrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rrcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/Рак тела матки и саркомы матки.pdf.

4. *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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024; 14(3s2): 165–88. [*Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G., Novikova O.V., Tyulyanina A.S., Ulrikh E.A., Fedenko A.A., Khokhlova S.V.* Uterine body cancer and uterine sarcomas. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Malignant tumors 2024; 14(3s2): 165–88. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-06. EDN: TMATCS.

5. *Bogani G., Murgia F., Ditto A., Raspagliesi F.* Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2019; 153(3): 676–83. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254.

6. *Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L., Giornelli G., Harter P., Joly F., Lorusso D., Marth C., Makker V., Mirza M.R., Ledermann J.A., Colombo N.; ESMO Guidelines Committee.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(9): 860–77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

7. *Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., Mirza M.R., Marnitz S., Ledermann J., Bosse T., Chargari C., Fagotti A., Fotopoulou C., Gonzalez Martin A., Lax S., Lorusso D., Marth C., Morice P., Nout R.A., O'Donnell D., Querleu D., Raspollini M.R., Sehouli J., Sturdza A., Taylor A., Westermann A., Wimberger P., Colombo N., Planchamp F., Creutzberg C.L.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.

8. *Persson J., Salehi S., Bollino M., Lönnerfors C., Falconer H., Geppert B.* Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. Eur J Cancer. 2019; 116: 77–85. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.025.

9. *Cusimano M.C., Vicus D., Pulman K., Maganti M., Bernardini M.Q., Bouchard-Fortier G., Laframboise S., May T., Hogen L.F., Covens A.L., Gien L.T., Kupets R., Rouzbahman M., Clarke B.A., Mirkovic J., Cesari M., Turashvili G., Zia A., Ene GEV., Ferguson S.E.* Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. JAMA Surg. 2021; 156(2): 157–64. doi: 10.1001/jamasurg.2020.5060.

10. *Larish A., Mariani A., Langstraat C.* Controversies in the Management of Early-stage Serous Endometrial Cancer. In Vivo. 2021; 35(2): 671–80. doi: 10.21873/invivo.12307.

11. *Kim N.R., So K.A., Kim T.J., Lim K., Lee K.H., Kim M.K.* Role of systematic lymphadenectomy in patients with intermediate to high-risk early stage endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2023; 34(3): e23. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e23.

12. *Ignatov A., Ivros S., Bozukova M., Papathemelis T., Ortmann O., Eggemann H.* Systematic lymphadenectomy in early stage endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2020; 302(1): 231–39. doi: 10.1007/s00404-020-05600-8.

13. *Aboulouard S., Wisztorski M., Duhamel M., Saudemont P., Cardon T., Narducci F., Lemaire A.S., Kobeissy F., Leblanc E., Fournier I., Salzet M.* In-depth proteomics analysis of sentinel lymph nodes from individuals with endometrial cancer. Cell Rep Med. 2021; 2(6): 100318. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100318.

14. *Guan J., Xue Y., Zang R.Y., Liu J.H., Zhu J.Q., Zheng Y., Wang B., Wang H.Y., Chen X.J.* Sentinel lymph Node mapping versus systematic pelvic lymphadenectomy on the prognosis for patients with intermediate-high-risk Endometrial Cancer confined to the uterus before surgery: trial protocol for a non-inferiority randomized controlled trial (SNEC trial). J Gynecol Oncol. 2021; 32(4): e60. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e60.

15. *Baiocchi G., Andrade CEMC., Ribeiro R., Moretti-Marques R., Tsunoda A.T., Alvarenga-Bezerra V., Lopes A., Costa RLR., Kumagai L.Y., Badiglian-Filho L., Faloppa C.C., Mantoan H., De Brot L., Dos Reis R., Goncalves B.T.* Sentinel lymph node mapping versus sentinel lymph node mapping with systematic lymphadenectomy in endometrial cancer: an open-label, non-inferiority, randomized trial (ALICE trial). Int J Gynecol Cancer. 2022; 32(5): 676–79. doi: 10.1136/ijgc-2022-003378.

16. *Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., Fotopoulou C., Gaffney D., Kehoe S., Lindemann K., Mutch D., Concin N.*; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023; 162(2): 383–94. doi: 10.1002/ijgo.14923.

17. *Imai K., Hirooka-Nakama J., Hotta Y., Shigeta H. A* Review of Laparoscopic Para-aortic Lymphadenectomy for Early-stage Endometrial Cancer: Extraperitoneal Approach May Have the Advantage over Intraperitoneal Approach. Gynecol Minim Invasive Ther. 2023; 13(1): 10–18. doi: 10.4103/gmit.gmit_25_23.

18. *Zhang W., Xia L., Han X., Ju X., Wu X., Chen X.* Extraperitoneal laparoscopy for para-aortic lymphadenectomy in endometrial carcinoma staging: an approach with higher efficiency. World J Surg Oncol. 2021; 19(1): 323. doi: 10.1186/s12957-021-02416-x.

Поступила/Received 14.01.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 01.04.2025
Принята к публикации/Accepted 06.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алимов Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий онкогинекологическим отделением № 70, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6423-3917.

Новикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, МНОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России; научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2143-9975. ORCID: 0000-0003-2768-5698.

Греков Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по клинической работе – главный врач, хирург, онколог, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ; доцент кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6841-7128. ORCID: 0000-0001-8391-1210.

Лебедев Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по онкологии, ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ; профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2736-0683. ORCID: 0000-0001-5366-1281.

Багателия Зураб Антонович, доктор медицинских наук, первый заместитель директора, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ; профессор кафедры хирургии, ведущий научный сотрудник, хирург, онколог, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5699-3695.

Полякова Наталья Юрьевна, акушер-гинеколог онкогинекологического отделения № 70, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9762-6266.

Лаевская Анастасия Андреевна, ординатор 1-го года, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5593-6549.

Шабунин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный хирург и эндоскопист Департамента здравоохранения Москвы, директор, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4230-8033.

ВКЛАД АВТОРОВ

Алимов Владимир Александрович: общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна научной работы, написание статьи, научное редактирование.

Новикова Елена Григорьевна: разработка концепции и дизайна научной работы, научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Греков Дмитрий Николаевич: разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Лебедев Сергей Сергеевич: разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Багателия Зураб Антонович: разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Полякова Наталья Юрьевна: сбор материалов исследования, подбор и анализ литературных исследований, работа с графическим материалом, оформление статьи.

Лаевская Анастасия Андреевна: сбор материалов исследования, подбор и анализ литературных исследований, работа с графическим материалом, оформление статьи.

Шабунин Алексей Васильевич: разработка концепции научной работы, утверждение окончательного варианта 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.
Информированное согласие
Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Alimov, MD, PhD, Head of Gynecologic Oncology Department No. 70, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre; Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6423-3917.
Elena G. Novikova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecology, P.A. Herzen Medical and Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Researcher, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2768-5698.
Dmitry N. Grekov, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Work – Chief Physician, Surgeon, Oncologist, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre; Associate Professor, Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8391-1210.
Sergey S. Lebedev, MD, DSc, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Leading Researcher, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre; Professor, Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5366-1281.
Zurab A. Bagatelia, MD, DSc, First Deputy Director, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre; Professor, Department of Surgery, Leading Researcher, Surgeon, Oncologist, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5699-3695.
Natalia Yu. Polyakova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Gynecologic Oncology Department, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9762-6266.
Anastasia A. Laevskaya, 1st year resident in Obstetrics and Gynecology, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5593-6549.
Alexey V. Shabunin, MD, DSc, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Surgeon and Endoscopist of the Moscow Department of Health Care, Director, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Centre; Head of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4230-8033.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir A. Alimov: general project management, study conception and design, writing of the manuscript, editing of the manuscript.
Elena G. Novikova: development of the concept and design of the scientific work, scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.
Dmitry N. Grekov: development of research design, approval of the final version of the article.
Sergey S. Lebedev: development of the research design, approval of the final version of the article.
Zurab A. Bagatelia: development of the research design, approval of the final version of the article.
Natalia Yu. Polyakova: collection of research materials, selection and analysis of literature studies, work with graphic material, study design.
Anastasia A. Laevskaya: collection of research materials, selection and analysis of literature studies, work with graphic material, study design.
Alexey V. Shabunin: study conception, approval of the final version of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Voluntary informed consent
Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-27-37
УДК: 616.24-006.6-033.2-037

CC BY 4.0

Для цитирования: *Завьялова М.В., Дурова А.А., Завьялов А.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М.* Возможность прогнозирования гематогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 27–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-27-37

For citation: *Zavyalova M.V., Durova A.A., Zavyalov A.V., Miller S.V., Perelmuter V.M.* Feasibility of predicting hematogenous metastasis in patients with non-small cell lung cancer, taking into account the spread through air spaces. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 27–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-27-37

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ ПО ВОЗДУШНЫМ ПРОСТРАНСТВАМ

М.В. Завьялова[1,2], А.А. Дурова[2], А.В. Завьялов[2], С.В. Миллер[1], В.М. Перельмутер[1]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Распространение опухоли по воздушным пространствам (STAS) длительное время рассматривали как признак, связанный с высоким риском местного рецидива после сегментарной резекции легкого у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В настоящее время актуальным является исследование биологического значения STAS, в том числе его роли в гематогенном метастазировании НМРЛ. **Цель исследования** – изучение возможности прогнозирования гематогенного метастазирования у больных НМРЛ с учетом STAS. **Материал и методы.** Оценивался операционный материал от 88 больных НМРЛ T1–3N0–1M0, стадии IA–IIIA, проходивших лечение в отделении торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2014 по 2019 г. Больные были прооперированы в объеме лобэктомии или пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Из них 69 пациентам проводилась адъювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел. Исследовались ткань первичного опухолевого узла, прилежащая ткань легкого и все удаленные лимфоузлы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. В исследование включались только случаи с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком. Срок наблюдения за больными с момента постановки диагноза составил 5 лет. Для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. **Результаты.** На основании оценки клинико-морфологических параметров разработана математическая модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования только у больных аденокарциномой легкого, включающая такие параметры, как критерии T, N, степень дифференцировки опухоли, стелющийся тип структур, пролиферативная активность опухоли, STAS. Степень достоверности модели составила χ^2=664,730; p<0,001; чувствительность – 99 %, специфичность – 88 %. Без учета STAS специфичность модели составляла всего 60 %. Для плоскоклеточного рака эффективную прогностическую модель построить не удалось. Проведенная адъювантная химиотерапия не влияла на полученные результаты. **Заключение.** Выполненное исследование продемонстрировало значительную роль учета STAS в прогнозировании риска гематогенного метастазирования у больных аденокарциномой легкого. Исследование роли STAS в гематогенном метастазировании перспективно для понимания механизмов данной формы опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, распространение опухоли по воздушным пространствам, гематогенные метастазы.

Завьялова Марина Викторовна, zavyalovamv@mail.ru

FEASIBILITY OF PREDICTING HEMATOGENOUS METASTASIS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER, TAKING INTO ACCOUNT THE SPREAD THROUGH AIR SPACES

M.V. Zavyalova[1,2], A.A. Durova[2], A.V. Zavyalov[2], S.V. Miller[1], V.M. Perelmuter[1]

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia
[2]Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Spread through air spaces (STAS) has long been considered a significant risk factor for local recurrence after segmental lung resection in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Currently, the study of the biological significance of STAS, including its role in hematogenous metastasis of NSCLC, is relevant. **The aim of the study** was to investigate the feasibility of predicting hematogenous metastasis in patients with NSCLC taking into account STAS. Surgical specimens from 88 patients with stage IA–IIIA NSCLC (T1–3N0–1M0), who were treated at the department of thoracic oncology of the Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center from 2014 to 2019, were evaluated. The patients underwent lobectomy or pulmonectomy with ipsilateral mediastinal lymph node dissection. Of these, 69 patients received adjuvant chemotherapy with carboplatin + paclitaxel. The tissue samples from the primary tumor, surrounding lung tissue, and all removed lymph nodes were examined. Histological and immunohistochemical studies were performed using standard methods. Only cases with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were included in the study. The follow-up period from the time of diagnosis was 5 years. The logistic regression method was used to construct mathematical models. **Results.** Based on the assessment of clinical and morphological parameters, a mathematical model was developed to predict the feasibility of hematogenous metastasis only in patients with lung adenocarcinoma. Basic tumor parameters, such as TNM stage, differentiation grade, creeping type of structures, proliferative activity, and STAS were assessed. The reliability of the model was χ^2=664.730; p<0.001; sensitivity and specificity were 99 % and 88 %, respectively. Without taking STAS into account, the model had a low level of specificity, not exceeding 60 %. It was not possible to construct an effective prognostic model for squamous cell carcinoma. Adjuvant chemotherapy did not affect the results obtained. **Conclusion.** The study demonstrated a significant role of STAS in predicting the incidence of hematogenous metastasis in patients with lung adenocarcinoma. The study of the role of STAS in hematogenous metastasis is promising for understanding the mechanisms of this form of tumor progression.

Key words: non-small cell lung cancer, spread through air spaces, hematogenous metastases.

Введение

Распространение опухоли по воздушным пространствам (spread through air spaces, STAS) за пределами края основного опухолевого узла впервые описано в 2015 г. K. Kadota et al. [1]. Позже было показано, что STAS является независимым прогностическим признаком снижения безрецидивной выживаемости при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого [2]. Причем STAS чаще обнаруживали у пациентов пожилого возраста, мужского пола, с анамнезом курения, в случаях с преобладанием микропапиллярных и солидных структур в паренхиматозном компоненте аденокарциномы, с умеренной или низкой степенью дифференцировки новообразования, с лимфоваскулярной инвазией и инвазией в плевру, а также с более продвинутыми значениями T, N и стадии заболевания [3–7].

Последующие исследования подтвердили связь распространения опухоли по воздушным пространствам с клинико-патологическими параметрами при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Продемонстрирована связь распространения опухоли по воздушным пространствам с локализацией новообразования в правой нижней доле, преимущественно микропапиллярным паттерном аденокарциномы, наличием лимфогенного метастазирования, соответствующего pN2. Феномен STAS предложили рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического критерия НМРЛ и рекомендовали указывать его в гистологическом заключении при исследовании операционного материала [3, 6].

T.I. Akcam et al. показано, что увеличение частоты локорегионарных рецидивов и снижение уровня безрецидивной выживаемости связаны с наличием STAS, в то время как отдаленные метастазы чаще выявляются при наличии сосудистой и лимфоваскулярной инвазии. Следует отметить, что подобные результаты получены как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого [8]. A. Hashinokuchi et al. продемонстри-

ровали связь распространения опухоли по воздушным пространствам с более коротким сроком общей и безрецидивной выживаемости [9]. Таким образом, на данный момент до конца не изучен вопрос о роли STAS в возникновении гематогенного метастазирования рака легкого. Настоящее исследование направлено на изучение этого вопроса и на выяснение возможности использования информации о наличии STAS в прогнозировании гематогенного метастазирования при НМРЛ.

Цель исследования – изучение возможности прогнозирования гематогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам.

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 88 больных немелкоклеточным раком легкого стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0), проходивших лечение в отделении торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2014 по 2019 г. В исследование включали только случаи с центральным раком легкого, представленным инвазивной немуцинозной аденокарциномой или плоскоклеточным раком. Операция выполнялась в объеме пульмонэктомии или лобэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. После операции 69 больным НМРЛ IB–IIIA стадии проводилась адъювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел.

Оценивались операционный материал с изучением первичного опухолевого узла с прилежащей тканью легкого и все удаленные в соответствии с выполненным объемом операции лимфатические узлы. Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала осуществлялась с помощью автомата для гистологической проводки (Leica, Германия). Методом полного сканирования стекол (WSI) оцифровывали гистологические препараты. Использовалась автоматизированная система для сканирования микропрепаратов Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия). Для изучения оцифрованных срезов применялось программное обеспечение Aperio ImageScope 12.4.6.

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике с использованием иммуногистостейнера Bond-maX (Leica, Германия), с использованием антител к TTF (клон SPT24, Leica) и к p40 (клон ZR8, Cell Marque) для уточнения гистотипа, к Ki67 (клон SP6, Cell Marque) – для оценки пролиферативной активности опухоли, к CD3 (Polyclonal, Dako), CD4 (клон 4B12, Dako), CD8 (клон C8/144B, Dako), CD20 (клон L26, Dako), CD68 (клон 514H12, Leica) – для изучения воспалительной инфильтрации опухоли, к PD-L1 (клон 22C3, DAKO) – для оценки PD-L1 статуса опухоли. Оценка экспрессии осуществлялась в оцифрованных методом WSI срезах с применением автоматизированной системы Pannoramic MIDI с программным обеспечением Slide Viver V2.8. и использованием многомодульной платформы Quant Center (3D HISTECH, Венгрия).

В паренхиматозном компоненте аденокарциномы выделяли шесть типов структур паренхиматозного компонента: стелющийся; ацинарный; папиллярный; микропапиллярный; солидный; одиночные опухолевые клетки. В паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы выделяли пять типов структур: ороговевающий; шиповатый; базалоидный; полиморфный; одиночные опухолевые клетки. Определялись наличие и процент разных типов структур в паренхиматозном компоненте новообразования как в случаях с аденокарциномой, так и в случаях с плоскоклеточной карциномой.

Оценивали степень дифференцировки опухоли: Grade 1 – высокая; Grade 2 – умеренная; Grade 3 – низкая. В случаях с аденокарциномой к Grade 1 относили опухоли со стелющимся паттерном, к Grade 2 – с ацинарным и папиллярным паттерном, к Grade 3 – с микропапиллярным и солидным паттерном. В случаях с плоскоклеточной карциномой к Grade 1 относили опухоли с ороговением, к Grade 2 – опухоли, состоящие из полей, тяжей и ячеек, построенных атипичными клетками шиповатого типа без ороговения, к Grade 3 – опухоли, состоящие из полей, тяжей и ячеек, построенных атипичными клетками базалоидного или полиморфного типа без ороговения.

Выраженность стромы опухоли определялась по трехбалльной системе: 1 балл – слабо выражена, менее 30 % от ткани опухоли; 2 балла – умеренно выражена, составляет 30–70 % от ткани опухоли; 3 балла – выражена, составляет более 70 % ткани опухоли.

В ткани легкого, прилежащей к основному опухолевому узлу, определяли наличие фрагментов опухоли и отдельных опухолевых клеток. В случаях с их обнаружением констатировали наличие распространения опухоли по воздушным пространствам (рис. 1, 2).

Подсчитывалась доля опухолевых клеток с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухолевой ткани. В строме первичного опухолевого узла определяли количество клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 при ×400 в 10 полях зрения. Подсчитывали количество клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, располагающихся между клетками паренхиматозных структур на 1000 опухолевых клеток.

Оценка экспрессии выполнялась при наличии в исследуемом срезе 100 и более опухолевых клеток путем выявления полного или частичного окрашивания PD-L1 на мембране опухолевых клеток.

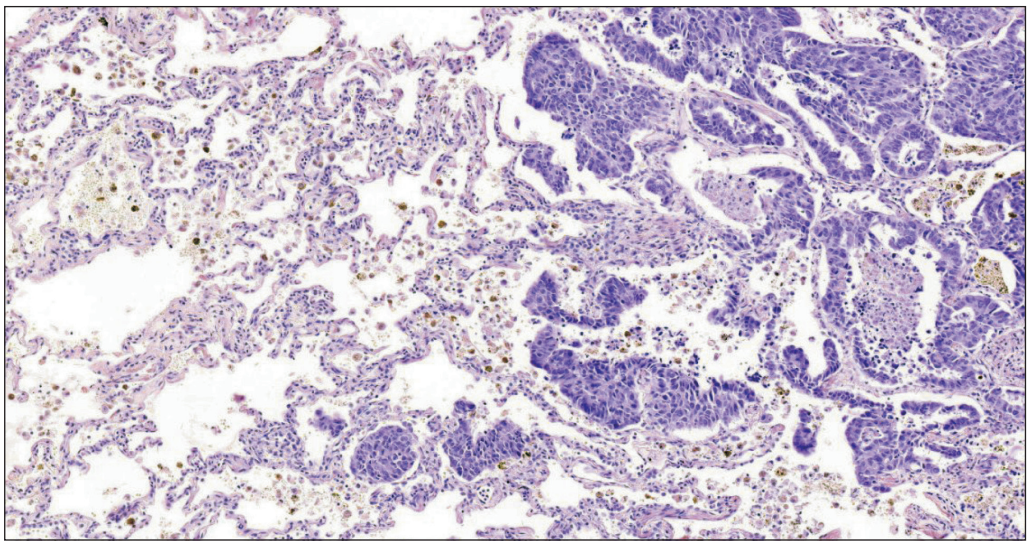


Рис. 1. Микрофото. Распространение опухоли по воздушным пространствам при аденокарциноме легкого. Окраска гематоксилином и эозином, ×100. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Microphoto. Tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining, ×100. Note: created by the authors

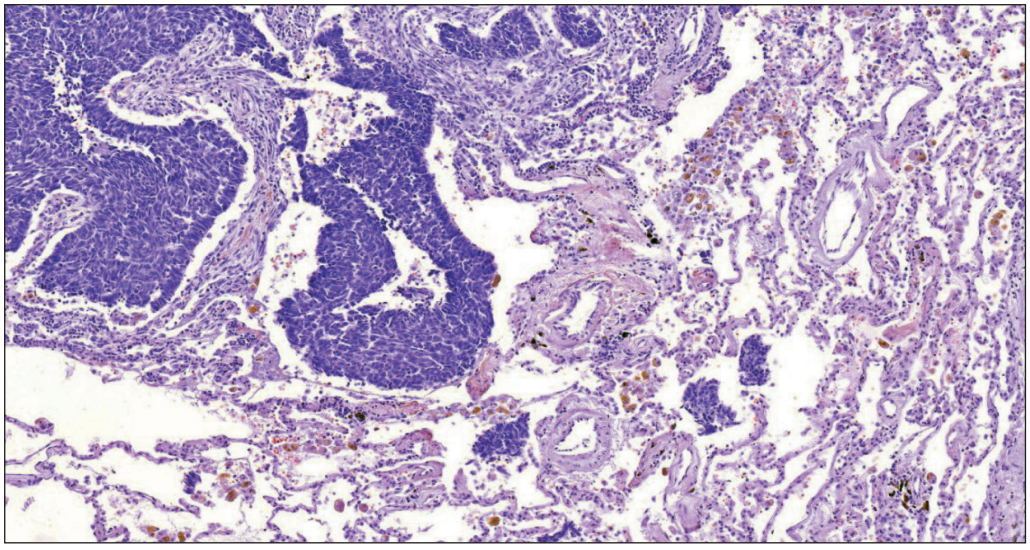


Рис. 2. Микрофото. Распространение опухоли по воздушным пространствам при плоскоклеточной карциноме легкого. Окраска гематоксилином и эозином, ×100. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Microphoto. Tumor spread to air spaces in squamous cell carcinoma of the lung. Hematoxylin and eosin stain, ×100. Note: created by the authors

Расчет выполнялся по формуле: Tumour Proportion Score (TPS) = % живых PD-L1(+) опухолевых клеток с полным или частичным окрашиванием мембраны любой интенсивности. При TPS<1 % экспрессию считали негативной; при TPS 1–49 % – слабопозитивной; при TPS≥50 % – высокой экспрессией PD-L1. В качестве контроля использовалась ткань миндалины. Позитивным контролем считали выявление сильно позитивной реакции в эпителии крипт, слабой или умеренно позитивной реакции в макрофагах герминативных центров и негативной реакции в эндотелии, фибробластах и поверхностном эпителии.

Срок наблюдения за больными с момента постановки диагноза составил 5 лет. Анализировались истории болезни и амбулаторные карты больных. Наличие на момент обращения или возникновения в процессе динамического наблюдения отдаленных метастазов оценивалось УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ.

В зависимости от гистотипа было сформировано 2 группы больных: с аденокарциномой (n=39) и с плоскоклеточным раком (n=49). Частота встречаемости распространения опухоли по воздушным пространствам у больных с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком не различалась (33 и 37 %; p=0,740) (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 10.0. Критерий χ^2 использовался для сравнения частоты выявления признаков. Критерий Шапиро–Вилка применялся для проверки нормальности распределения. При ненормальном распреде-

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика больных НМРЛ
Clinical and morphological characteristics of patients with NSCLC

Параметры/Parameters	Аденокарцинома/Adenocarcinoma (n=39)	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma (n=49)	p
Возраст/Age	60,0 [56,0; 64,0]	60,0 [53,0; 65,0]	0,821
Пол/Gender			
Мужчины/Men	28 (72 %)	46 (94 %)	0,005
Женщины/Women	11 (28 %)	3 (6 %)	
Критерий T/T criterion			
T1	20 (51 %)	8 (16 %)	0,002
T2	10 (26 %)	24 (49 %)	
T3	9 (23 %)	17 (35 %)	
Критерий N/N criterion			
N0	22 (56 %)	27 (55 %)	0,902
N1	17 (44 %)	22 (45 %)	
Стадия/Stage			
IA (T1cN0M0)	13 (33 %)	6 (13 %)	0,093
IB (T2aN0M0)	5 (13 %)	9 (18 %)	
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, 3N0M0)	16 (41 %)	29 (59 %)	
IIIA (T3N1M0)	5 (13 %)	5/49 (%)	
Операция/Surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	38 (97 %)	47 (96 %)	0,697
Пульмонэктомия/Pulmonectomy	1 (3 %)	2 (4 %)	
Grade			
Grade 1	11 (28 %)	2 (4 %)	0,005
Grade 2	17 (44 %)	33 (67 %)	
Grade 3	11(28 %)	14 (29 %)	
STAS			
Нет/No	26 (67 %)	31 (63 %)	0,740
Есть/Yes	13 (33 %)	18 (37 %)	
PD-L1			
TPS<1 %	27 (69 %)	30 (61 %)	0,622
TPS 1–49 %	5 (13 %)	10 (21 %)	
TPS≥50 %	7 (18 %)	9 (18 %)	
Адъювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy			
Нет/No	13 (33 %)	6 (12 %)	0,017
Есть/Yes	26 (67 %)	43 (88 %)	
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	36 (92 %)	47 (96 %)	0,467
Есть/Yes	3 (8 %)	2 (4 %)	
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases			
Нет/No	34 (87 %)	41 (84 %)	0,645
Есть/Yes	5 (13 %)	8 (16 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

лении оценка достоверности различий медиан количественных признаков для сравнения двух независимых групп осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, сравнение нескольких независимых групп выполнялось с помощью теста Краскела–Уоллиса. Для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Изучение гематогенного метастазирования в зависимости от клинико-морфологических параметров в группе больных с аденокарциномой легкого показало, что при наличии гематогенных метастазов реже обнаруживается стелющийся тип структур в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла. Другие параметры значимо не различались (табл. 2).

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологические параметры в случаях с отсутствием или наличием гематогенных метастазов у больных аденокарциномой легкого

Clinical and morphological parameters in lung adenocarcinoma patients with or without hematogenous metastases

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases		p
	Нет/No (n=34)	Есть/Yes (n=5)	
Возраст/Age	59,0 [55,0; 64,0]	63,0 [61,0; 63,0]	0,166
Пол/Gender			
Мужчины/Men	24 (71 %)	4 (80 %)	0,662
Женщины/Women	10 (29 %)	1 (20 %)	
Критерий T/T criterion			
T1	18 (54 %)	2 (40 %)	0,731
T2	8 (23 %)	2 (40 %)	
T3	8 (23 %)	1 (20 %)	
Критерий N/N criterion			
N0	20/34 (59 %)	2/5 (40 %)	0,428
N1	14/34 (41 %)	3/5 (60 %)	
Стадия/Stage			
IA (T1cN0M0)	11 (32 %)	2 (40 %)	0,791
IB (T2aN0M0)	5 (15 %)	0 (0 %)	
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	14 (41 %)	2 (40 %)	
IIIA (T3N1M0)	4 (12 %)	1 (20 %)	
Операция/Surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	34 (100 %)	4 (80 %)	0,008
Пульмонэктомия/Pulmonectomy	0 (0 %)	1 (20 %)	
Стелющийся тип структур в опухоли/Lepidic type of structures in the tumor			
Нет/No	10 (29 %)	4 (80 %)	0,028
Есть/Yes	24 (71 %)	1 (20 %)	
Ацинарный тип структур в опухоли/Acinar type of structures in the tumor			
Нет/No	2/34 (6 %)	0/5 (0 %)	0,693
Есть/Yes	32/34 (94 %)	5/5 (100 %)	
Папиллярный тип структур в опухоли/Papillary type of structures in the tumor			
Нет/No	25 (74 %)	4 (80 %)	0,731
Есть/Yes	9 (26 %)	1 (20 %)	
Микропапиллярный тип структур в опухоли/Micropapillary type of structures in the tumor			
Нет/No	25 (74 %)	5 (100 %)	0,181
Есть/Yes	9 (26 %)	0 (0 %)	
Солидный тип структур в опухоли/Solid type of structures in the tumor			
Нет/No	15 (44 %)	2 (40 %)	0,862
Есть/Yes	9 (26 %)	3 (60 %)	
Отдельные опухолевые клетки/Discrete tumor cells			
Нет/No	20 (59 %)	3 (60 %)	0,960
Есть/Yes	14 (41 %)	2 (40 %)	
Процент типа структур в опухоли/Percentage of structure type in tumor, Me [Q1; Q3]			
Стелющийся/Lepidic	30,0 [20,0; 40,0]	10,0 [10,0; 20,0]	0,179
Ацинарный/Acinar	50,0 [10,0; 87,5]	80,0 [30,0; 88,0]	0,641
Папиллярный/Papillary	20,0 [10,0; 40,0]	40,0 [40,0; 40,0]	1,000
Микропапиллярный/Micropapillary	10,0 [5,0; 20,0]	-	-
Солидный/Solid	70,0 [20,0; 98,0]	30,0 [1,0; 68,0]	0,251
Отдельные опухолевые клетки/ Discrete tumor cells	2,5 [2,0; 10,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,266
Grade			
Grade 1	10 (29 %)	1 (20 %)	0,730
Grade 2	14 (42 %)	3 (60 %)	
Grade 3	10 (29 %)	1 (20 %)	

Окончание таблицы 2/End of Table 2

Выраженность стромы опухоли/Tumor stroma			
<30 %	17 (50 %)	4 (80 %)	
30–70 %	15 (44 %)	1 (20 %)	0,440
>70 %	2 (6 %)	0 (0 %)	
STAS			
Нет/No	22 (65 %)	4 (80 %)	0,498
Есть/Yes	12 (35 %)	1 (20 %)	
PD-L1			
TPS<1 %	23 (68 %)	4 (80 %)	
TPS 1-49 %	5 (15 %)	0 (0 %)	0,655
TPS≥50 %	6 (17 %)	1 (20 %)	
%Ki67, Me [Q1; Q3]	28,3 [12,4; 54,5]	26,7 [10,8; 74,8]	0,721
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме опухоли/ Number of inflammatory infiltrate cells in the tumor stroma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	181,5 [103,0; 321,0]	321,0 [187,0; 457,0]	0,266
CD4+	29,0 [12,0; 105,0]	15,0 [0,0; 29,0]	0,449
CD8+	106,5 [67,0; 147,0]	147,0 [116,0; 201,0]	0,345
CD20+	54,0 [22,0; 171,0]	77,0 [28,0; 209,0]	0,721
CD68+	88,0 [11,0; 193,0]	3,3 [3,3; 110,0]	0,366
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме опухоли/ Number of inflammatory infiltrate cells in the tumor parenchyma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	12,0 [9,0; 51,0]	12,0 [6,0; 17,0]	0,785
CD4+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,689
CD8+	0,0 [0,0; 9,0]	4,0 [2,0; 9,0]	0,449
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,614
CD68+	0,0 [0,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,629
Адъювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy			
Нет/No	11 (32 %)	2 (40 %)	0,735
Есть/Yes	23 (68 %)	3 (60 %)	
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	32 (94 %)	4 (80 %)	0,269
Есть/Yes	2 (6 %)	1 (20 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

У больных с плоскоклеточным раком легкого с гематогенными метастазами определялось большее количество CD3+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате как стромы, так и паренхимы первичного опухолевого узла. Другие параметры значимо не различались (табл. 3).

По результатам исследования выполнялось построение математических моделей для прогнозирования гематогенного метастазирования с использованием таких клинико-морфологических параметров, как возраст, пол пациентов, значение критерия T, значение критерия N, стадия заболевания, степень дифференцировки первичной опухоли, наличие и процент в случаях с аденокарциномой в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла стелющегося, ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного типа структур, одиночных опухолевых клеток, наличие и процент в случаях с плоскоклеточным раком в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла ороговевающего, шиповатого, базалоидного, полиморфного типа структур, одиночных опухолевых клеток, наличие и вид распространения опухоли по воздушным пространствам, количество CD3+,CD4+,CD8+,CD20+ лимфоцитов, CD68+ макрофагов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли, экспрессия PD-L1 в паренхиме первичной опухоли, наличие адъювантной химиотерапии.

В результате пошагового анализа лишь для группы больных с аденокарциномой удалось разработать математическую модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования. В математическую модель вошли такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий T, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла. При расчете модели использовался количественный признак – процент

Таблица 3/Table 3

Клинико-морфологические параметры в случаях с отсутствием или наличием гематогенных метастазов у больных плоскоклеточным раком легкого

Clinical and morphological parameters in squamous cell lung cancer patients with or without hematogenous metastases

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases		p
	Нет/No (n=41)	Есть/Yes (n=8)	
Возраст/Age	59,0 [53,0; 65,0]	61,0 [55,5; 63,5]	0,903
Пол/Gender			
Мужчины/Men	38 (93 %)	8 (100 %)	0,429
Женщины/Women	3 (7 %)	0 (0 %)	
Критерий T/T criterion			
T1	5 (12 %)	3 (38 %)	0,152
T2	22 (54 %)	2 (24 %)	
T3	14 (34 %)	3 (38 %)	
Критерий N/N criterion			
N0	21 (51 %)	6 (75 %)	0,216
N1	20 (49 %)	2 (25 %)	
Стадия/Stage			
IA (T1cN0M0)	4 (10 %)	2 (25 %)	0,486
IB (T2aN0M0)	8 (20 %)	1 (13 %)	
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	24 (58 %)	5 (62 %)	
IIIA (T3N1M0)	5 (12 %)	0 (0 %)	
Операция/Surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	39 (95 %)	8 (100 %)	0,524
Пульмонэктомия/Pulmonectomy	2 (5 %)	0 (0 %)	
Ороговевающий тип структур в опухоли/Keratinizing type of structures in the tumor			
Нет/No	35 (85 %)	5 (62 %)	0,360
Есть/Yes	6 (15 %)	2 (38 %)	
Шиповатый тип структур в опухоли/Spinous type of structures in the tumor			
Нет/No	10 (24 %)	1 (12 %)	0,461
Есть/Yes	31 (76 %)	7 (78 %)	
Базалоидный тип структур в опухоли/Basaloid type of structures in the tumor			
Нет/No	24 (58 %)	4 (50 %)	0,545
Есть/Yes	15 (42 %)	4 (50 %)	
Полиморфный тип структур в опухоли/Polymorphic type of structures in the tumor			
Нет/No	16 (39 %)	5 (62 %)	0,266
Есть/Yes	23 (61 %)	3 (38 %)	
Отдельные опухолевые клетки/Discrete tumor cells			
Нет/No	16 (39 %)	4 (50 %)	0,563
Есть/Yes	25 (61 %)	4 (50 %)	
Процент разного типа структур в опухоли, количество больных, Me [Q1; Q3]			
Ороговевающий/Keratinizing	7,5 [2,0; 30,0]	20,5 [1,0; 40,0]	1,000
Шиповатый/Spinous	80,0 [30,0; 99,0]	90,0 [50,0; 98,0]	0,910
Базалоидный/Basaloid	80,0 [30,0; 99,0]	55,5 [11,5; 99,0]	0,764
Полиморфный/Polymorphic	20,0 [5,0; 85,0]	2,0 [1,0; 25,0]	0,108
Отдельные опухолевые клетки/ Discrete tumor cells	5,0 [1,0; 10,0]	1,5 [1,0; 5,5]	0,343
Grade			
Grade 1	1 (2 %)	1 (12,5 %)	0,272
Grade 2	27 (66 %)	6 (75 %)	
Grade 3	13 (32 %)	1 (12,5 %)	
Выраженность стромы опухоли/Tumor stroma			
<30 %	17/41 (41 %)	6 (75 %)	0,199
30–70 %	20/41 (49 %)	2 (25 %)	
>70 %	4/41 (10 %)	0 (0 %)	

Окончание таблицы 3/End of Table 3

STAS			
Нет/No	25/41 (61 %)	6/8 (75 %)	0,452
Есть/Yes	16/41 (39 %)	2/8 (25 %)	
PD-L1			
TPS<1 %	25 (62 %)	5 (62 %)	
TPS 1–49 %	8 (19 %)	2 (25 %)	0,869
TPS≥50 %	8 (19 %)	1 (13 %)	
%Ki67, Me [Q1; Q3]	54,8 [26,0; 69,7]	44,7 [33,7; 67,9]	0,989
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме опухоли/ The number of inflammatory infiltrate cells in the tumor stroma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	345,0 [234,0; 678,0]	874,5 [497,0; 1020,0]	0,013
CD4+	395,0 [97,0; 488,0]	296,5 [39,0; 496,5]	0,626
CD8+	300,0 [202,0; 408,0]	354,0 [112,5; 522,0]	0,829
CD20+	159,0 [86,0; 298,0]	117,5 [89,0; 175,0]	0,636
CD68+	205,0 [82,0; 306,0]	304,0 [194,0; 405,5]	0,076
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме опухоли/ The number of inflammatory infiltrate cells in the tumor parenchyma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	87,0 [33,0; 190,0]	203,0 [123,5; 282,0]	0,015
CD4+	0,0 [0,0; 18,0]	9,0 [0,0; 21,0]	0,946
CD8+	85,0 [30,0; 202,0]	36,5 [7,0; 82,0]	0,256
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,685
CD68+	6,0 [0,0; 33,0]	14,5 [7,5; 25,5]	0,379
Адъювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy			
Нет/No	4 (9 %)	2 (25 %)	0,229
Есть/Yes	37 (91 %)	6 (75 %)	
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	40 (98 %)	7 (87 %)	0,188
Есть/Yes	1 (2 %)	1 (13 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли. Вероятность развития гематогенного метастазирования определяется по формуле

$$P = eY/(1+ eY),$$

где P – вероятность развития гематогенного метастазирования;
e – основание натурального логарифма.

Уравнение регрессии в показателе экспоненты имеет вид

$$Y = (2{,}462+3{,}958\times X1 - 2{,}943\times X2 - 5{,}531\times X3 - 10{,}909\times X4 - 0{,}003\times X5),$$

где X1 – наличие распространения опухоли по воздушным пространствам (1 – нет, 2 – есть);
X2 – критерий T (1 – T1, 2 – T2, 3 – T3);
X3 – критерий N (0 – N0, 1–2 – N+);
X4 – степень дифференцировки первичного опухолевого узла (1 – Grade 1; 2 – Grade; 3 – Grade 3);
X5 – наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли (1 – нет, 2 – есть).

При вероятности p≥50 % определяется высокая вероятность гематогенного метастазирования, при p<50 % – низкая вероятность гематогенного метастазирования. Степень достоверности модели – χ^2=664,730; p<0,001. Чувствительность составила 99 %, специфичность – 88 %. Следует отметить, что высокий уровень чувствительности и специфичности прогностической модели определял именно такой признак, как распространение опухоли по воздушным пространствам. Без учета STAS чувствительность модели составляла 97 %, а специфичность – 60 %. Это указывает на прогностическую ценность STAS.

Для группы больных с плоскоклеточным раком эффективную математическую модель построить не удалось. Выявленные закономерности не различались в группах больных с наличием и отсутствием адъювантной химиотерапии.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что вариант инвазивного роста аденокарциномы легкого, обозначаемый термином STAS, имеет значение для риска гематогенного метастазирования. Если вошедшие в модель факторы, такие как стелющийся тип структур, степень дифференцировки первичной опухоли, критерии T и N, пролиферативная активность опухоли, являются классическими предикторами гематогенного метастазирования, то настоящее исследование подчеркивает, что их прогностическая эффективность существенным образом зависит от STAS. Следует отметить, что выполненное исследование продемонстрировало

значительную роль учета STAS в прогнозировании риска гематогенного метастазирования у больных аденокарциномой легкого без метастатического поражения лимфоузлов средостения (N2). Изучение роли феномена STAS в гематогенном метастазировании перспективно для понимания механизмов данной формы опухолевой прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Kadota K., Nitadori J.I., Sima C.S., Ujiie H., Rizk N.P., Jones D.R., Adusumilli P.S., Travis W.D.* Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. J Thorac Oncol. 2015; 10(5): 806–14. doi: 10.1097/JTO.0000000000000486.

2. *Jia M., Yu S., Gao H., Sun P.L.* Spread Through Air Spaces (STAS) in Lung Cancer: A Multiple-Perspective and Update Review. Cancer Manag Res. 2020; 12: 2743–52. doi: 10.2147/CMAR.S249790.

3. *Alvarez Moreno J.C., Aljamal A.A., Bahmad H.F., Febres-Aldana C.A., Rassaei N., Recine M., Poppiti R.* Correlation between spread through air spaces (STAS) and other clinicopathological parameters in lung cancer. Pathol Res Pract. 2021; 220: 153376. doi: 10.1016/j.prp.2021.153376.

4. *Rami-Porta R., Nishimura K.K., Giroux D.J., Detterbeck F., Cardillo G., Edwards J.G., Fong K.M., Giuliani M., Huang J., Kernstine K.H. Sr, Marom E.M., Nicholson A.G., van Schil P.E., Travis W.D., Tsao M.S., Watanabe S.I., Rusch V.W., Asamura H.; Members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee and of the Advisory Boards, and Participating Institutions.* The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024; 19(7): 1007–27. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011.

5. *Li J., Wang Y., Li J., Cao S., Che G.* Meta-analysis of Lobectomy and Sublobar Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer With Spread Through Air Spaces. Clin Lung Cancer. 2022; 23(3): 208–13. doi: 10.1016/j.cllc.2021.10.004.

6. *Li Y., Byun A.J., Choe J.K., Lu S., Restle D., Eguchi T., Tan K.S., Saini J., Huang J., Rocco G., Jones D.R., Travis W.D., Adusumilli P.S.* Micropapillary and Solid Histologic Patterns in N1 and N2 Lymph Node Metastases Are Independent Factors of Poor Prognosis in Patients With Stages II to III Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2023; 18(5): 608–19. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.002.

7. *He H., Li L., Wen Y.Y., Qian L.Y., Yang Z.Q.* Micropapillary Pattern in Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung: Comparison With Invasive Non-Mucinous Adenocarcinoma. Int J Surg Pathol. 2024; 32(5): 926–34. doi: 10.1177/10668969231209784.

8. *Akcam T.I., Tekneci A.K., Ergin T.M., Memmedov R., Ergonul A.G., Ozdil A., Turhan K., Cakan A., Cagırıcı U.* Factors influencing postoperative recurrence of early-stage non-small cell lung cancer. Acta Chir Belg. 2024; 124(2): 121–30. doi: 10.1080/00015458.2023.2231210.

9. *Hashinokuchi A., Akamine T., Toyokawa G., Matsudo K., Nagano T., Kinoshita F., Kohno M., Tomonaga T., Kohashi K., Shimokawa M., Oda Y., Takenaka T., Yoshizumi T.* Impact of the distance of spread through air spaces in non-small cell lung cancer. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024; 40(1). doi: 10.1093/icvts/ivae181.

Поступила/Received 29.05.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 23.06.2025
Принята к публикации/Accepted 27.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Дурова Анастасия Алексеевна, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3406-8875.

Завьялов Александр Васильевич, студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156. Researcher ID (WOS): NED-1104-2025. Author ID (Scopus): 58355968900. ORCID: 0009-0009-0266-6707.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.
Дурова Анастасия Алексеевна: подбор и анализ литературы, редактирование и оформление текста статьи.
Завьялов Александр Васильевич: подбор и анализ литературы.
Миллер Сергей Викторович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.
Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Миллер С.В. (доктор медицинских наук) и Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) являются членами 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 Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8455/1 от 09.11.20.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Anastasia A. Durova, MD, Postgraduate, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Aleksandr V. Zavyalov, 4th year student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): NED-1104-2025. Author ID (Scopus): 58355968900. ORCID: 0009-0009-0266-6707.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Head of Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: study conception, final editing and approval of the manuscript.
Anastasia A. Durova: data collection and analysis, editing and design of the manuscript.
Aleksandr V. Zavyalov: data collection and analysis.
Sergey V. Miller: analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Vladimir M. Perelmuter: study conception, final editing and approval of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Dr. Miller S.V. and Prof. Perelmuter V.M. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 8455/1 dated November 9, 2020.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-38-49
УДК: 616.7-006.6-091.818-089-059-076.5:615.832

CC BY 4.0

Для цитирования: *Ситников П.К., Григорьева Е.С., Аниселя И.И., Калинчук А.Ю., Лоос Д.М., Зельчан Р.В., Табакаев С.А., Пахмурина В.В., Матюшков С.Ю., Пахмурин Д.О., Таширева Л.А.* Оценка гибели опухолевых клеток после термоабляции у пациентов с опухолевым поражением костей. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 38–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-38-49
For citation: *Sitnikov P.K., Grigoryeva E.S., Anisenya I.I., Kalinchuk A.Yu., Loos D.M., Zelchan R.V., Tabakaev S.A., Pakhmurina V.V., Matyushkov S.Yu., Pakhmurin D.O., Tashireva L.A.* Evaluation of cell death after thermal ablation in patients with bone tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 38–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-38-49

EVALUATION OF CELL DEATH AFTER THERMAL ABLATION IN PATIENTS WITH BONE TUMORS

P.K. Sitnikov[1,2], E.S. Grigoryeva[1], I.I. Anisenya[1,2], A.Yu. Kalinchuk[1], D.M. Loos[1,2], R.V. Zelchan[1], S.A. Tabakaev[1], V.V. Pakhmurina[2,3], S.Yu. Matyushkov[2], D.O. Pakhmurin[2,3], L.A. Tashireva[1]

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia
[2]Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics
40, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia
[3]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Introduction. Bone tumors are heterogeneous group of skeletal neoplasms characterized by frequent recurrences, aggressive clinical course and low survival rates. The development of new treatment methods continues to pose pressing challenges. Radical intraoperative thermal ablation (RIT) using high-temperature exposure is emerging as a new and promising strategy for organ-preserving treatment. This study focuses on the effect of thermal ablation (TA) on tumors. **Objective of the Study** to assess the impact of TA (using the RIT method) on the viability of tumor cells. **Material and Methods.** The study included 8 patients with bone tumors. Tumors underwent TA at a temperature of 60 °C for 30 minutes ex vivo. Apoptosis was studied in tumor tissue samples before and after TA. Apoptosis was assessed using two methods: flow cytometry and the TUNEL assay. **Results.** The TA procedure developed by our scientific group represents a promising organ-preserving approach for treating malignant bone tumors. A temperature regime of 60 °C for 30 minutes was effective in initiating tumor cells death. This was confirmed by two independent methods – flow cytometry and TUNEL assay – which demonstrated a significant increase in the number of apoptotic cells immediately following the procedure and a notable rise in the number of cells exhibiting signs of late apoptosis one hour post thermal ablation. Therefore, the collected data confirm a pronounced antitumor effect immediately after implementing RIT. **Conclusion.** The findings confirm that RIT is a viable organ-preserving method for treating bone tumors, meriting further investigation to expand its application in clinical practice.

Key words: bone tumors, thermal ablation, radical intraoperative thermal ablation, apoptosis, necrosis, flow cytometry, TUNEL assay, high-temperature exposure, antitumor effect.

Ситников Павел Константинович, sitnikov.pavel.k@yandex.ru

ОЦЕНКА ГИБЕЛИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТЕРМОАБЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

П.К. Ситников[1,2], Е.С. Григорьева[1], И.И. Анисеня[1,2], А.Ю. Калинчук[1], Д.М. Лоос[1,2], Р.В. Зельчан[1], С.А. Табакаев[1], В.В. Пахмурина[2,3], С.Ю. Матюшков[2], Д.О. Пахмурин[2,3], Л.А. Таширева[1]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
[2]ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 40
[3]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Опухолевые поражения костей – гетерогенная патология, которой свойственно агрессивное течение, частые рецидивы и низкие показатели выживаемости. Разработка и внедрение эффективных и новаторских методов лечения остаётся актуальной задачей. Радикальная интраоперационная термоабляция (РИТ), основанная на высокотемпературном воздействии, представляет собой новый оригинальный метод лечения. Настоящее исследование направлено на изучение влияния термоабляции (ТА) на клеточную гибель. **Цель исследования** – оценить влияние ТА (с использованием метода РИТ) на жизнеспособность опухолевых клеток. **Материал и методы.** В исследование было включено 8 пациентов с опухолевым поражением костей скелета. Опухоли подвергались ТА при температуре 60 °С в течение 30 мин *ex vivo*. Исследовались образцы опухолевой ткани до и после сеанса термоабляции. Для оценки апоптоза использовались два метода: проточная цитометрия и метод TUNEL. **Результаты.** Радикальная интраоперационная термоабляция, разработанная нами, является многообещающим методом лечения опухолевого поражения костей. Температурный режим 60 °С в течение 30 мин эффективно инициирует процессы гибели клеток в опухолевой ткани, что подтверждается значительным увеличением числа апоптотических клеток сразу после сеанса термоабляции и достоверным ростом количества клеток с признаками позднего апоптоза через час после ТА. Применение метода TUNEL подтверждают результаты проточной цитометрии, демонстрируя существенное увеличение числа клеток на поздних стадиях апоптоза. Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном противоопухолевом эффекте сразу после проведения РИТ. **Заключение.** Результаты исследования подтверждают, что РИТ представляет собой перспективный органосохраняющий метод лечения опухолевого поражения костей, требующий дальнейшего изучения для расширения его применения в клинической практике.

Ключевые слова: опухоли костей, термическая абляция, радикальная интраоперационная термоабляция, апоптоз, некроз, проточная цитометрия, метод TUNEL, высокотемпературное воздействие, противоопухолевый эффект.

Introduction

Bone tumors represent a challenging field of medicine, where, on the one hand, the rarity of malignant tumors is compensated by their significant heterogeneity, diagnostic difficulties and aggressive clinical course, and on the other hand, 70–80 % of all skeletal bone lesions are bone metastases, which significantly worsen the quality of life and prognosis of cancer patients. With the exception of a few relatively rare malignancies such as high-grade lymphoma or germ cell tumors affecting bone, metastatic bone disease is currently incurable [1]. Adopting a multidisciplinary treatment approach has improved overall survival rates for patients with bone sarcomas – from 20 % to 70 % in cases of localized disease – with a 5-year overall survival rate for osteosarcoma (OS) being approximately 65 %, and for Ewing's sarcoma (ES), around 50–60 %. However, once metastases occur, survival remains low – up to 30 % for OS and 20 % for ES [2, 3]. In contrast, well-differentiated chondrosarcoma, while having a relatively favorable prognosis, remains resistant to systemic treatments. For low-differentiated and dedifferentiated tumors, the 5-year overall survival rate ranges between 7 % and 24 % [4, 5]. The recurrence rate after radical combination treatment remains is high and can reach 50 % for Ewing's sarcoma, 40 % for osteosarcoma and 30 % for chondrosarcoma [6, 7]. Bone damage in soft tissue sarcomas can reach 20 % [8], but even after radical removal of the tumor, the recurrence rate is 50 % [9].

The urgency for new treatments remains as critical today as it was five decades ago [10–13]. Over the past two decades, there has been a steadily growing interest in thermal-based methods for treating malig-

nant human tumors such as hyperthermia (HT) and TA [14–18].

HT, usually mild heating of the tumor to a maximum temperature of 45 °C once or twice a week, often assists in combination with radio- and/or chemotherapy. HT affects tumor via several mechanisms such as inhibiting DNA damage repair; enhancing blood flow and reoxygenation, direct damage to tumor cells by denaturing proteins and disrupting membranes at temperatures above 43 °C, activating the antitumor activity of immune cells, and reducing thermal resistance of tumor cells. In contrast, TA destroys tumor cells by exposing them to temperatures above 50 °C for a few minutes in a single session, leading to rapid cell death either through protein coagulation and denaturation or resulting in apoptosis or necrosis, depending on the exposure duration and reached temperature [19]. Various high-temperature treatment methods are actively being refined and applied either as adjuvant regime or, in some cases, as standalone treatments for malignant bone tumors [20–23].

A new treatment method – RIT – was developed at the Cancer Research Institute of Tomsk NRMC [24]. This technique preserves the patient's bone, potentially delaying or obviating the need for complex reconstructive surgery phases [25–28]. Its distinctive attribute is in the use of flexible plate electrodes that completely encase the diaphyseal bone segment affected by the tumor, permitting an intraoperative TA session.

The energy source for this process is the "Phoenix-2" localized hyperthermia system, which functions based on the propagation of thermal waves through the patient's body, generated by direct current flowing through the flexible plate electrode. This setup achieves targeted temperatures ranging from 45 °C to 110 °C.

A major challenge encountered from the inception of our research was determining the antitumor effect immediately after performing RIT. Although no significant morphological changes indicating a clear antitumor effect could be observed at the light microscopy level in postoperative biopsy material, long-term follow-up revealed no clinical or radiological signs of recurrence in areas treated with TA. The absence of recurrence was confirmed histologically through biopsies and surgical specimens collected at different time points during a patient's treatment, or across different patients.

To date, more than 20 types of cell death are known, with apoptosis and necrosis being the most prevalent [29]. Currently, there is no definitive data indicating whether RIT leads to apoptosis or necrosis. Thus, evaluating the viability of tumor cells following our TA method has been a primary objective of our study.

Objective of the Study to assess the impact of TA (using the RIT method) on the viability of tumor cells.

Material and Methods

Patients

The study included 8 patients with bone tumors: four with primary malignant bone tumors, three with soft tissue sarcomas, and one with breast cancer metastasis (Table). All patients underwent wide resection of the affected bone followed by oncological endoprosthetic replacement of the adjacent joint as indicated.

Material Collection Technique and RIT Methodology

A standard surgical approach was utilized for all patients. This involved en-bloc excision of the tumor within healthy tissue margins, ensuring at least a 3 cm margin from the tumor edge. Following the removal of the tumor, the reconstructive phase of the surgery was carried out. The excised specimen was placed in a separate sterile tray. From the tumor, two fragments of tumor tissue, each measuring 0.5 × 0.5 cm, were excised using a medical saw, scalpel and forceps from the area planned for TA. These fragments were placed in a buffer solution for suspension preparation. The affected bone segment was then wrapped with flexible heaters, which were insulated from the surrounding environment with thermal insulating material. A temperature sensor was placed at the center of the thermoablation site to monitor the temperature in real time throughout the procedure. A session of TA was conducted at a temperature of 60°C for 30 minutes, with the target temperature reached within 10 minutes. After the procedure, a second tissue sampling was performed, with the material also placed in a buffer solution for suspension preparation. The remaining specimen was sent for routine histological examination (Fig. 1).

All patients who underwent intraoperative experimental procedure on the excised specimen were informed about the study's plan, objectives, and goals within the framework of the research project "Radical Intraoperative Thermoablation in the Combined Treatment of Bone Tumors".

Detection of apoptosis rate by flow cytometry

Tissue samples were mechanically disrupted using BD Medimachine System (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Tumor fragments were placed in a sterile microblade-equipped polyethylene chamber (Medicon, BD Biosciences, San Jose, CA, USA) with 1 ml of RPMI 1640 medium (PanEco, Russia) and dissociated 3 to 4 times for 1 min at a constant speed of 100 rpm. The cell suspension was filtered through a 40-um porous Cell Strainer (Corning, NY, USA). After filtration, cells were washed twice with PBS, pH 7.0 (Gibco, Thermo Fisher Scientific, MA, USA) at 300 g. The obtained cell pellet was resuspended in PBS and stained for flow cytometry.

Surface markers (CD45, EpCAM (CD326)), as well as Annexin-V и 7-AAD were stained by first step, intracellular staining was performed on second step. Samples were incubated at RT for 10 min with 5 μL

Table/Таблица

Clinicopathological data in patients with bone tumors

Клинико-патологические данные пациентов с опухолевым поражением костей

№	Gender/ Пол	Age, years/ Возраст, лет	Histotype/ Гистотип	Stage/ Стадия	Localization of the lesion/ Локализация опухоли	Tumor size, mm/ Размер опухоли, мм
1	Female/ Жен	28	Ewing's sarcoma G2/ Саркома Юинга G2	IIb (T2N0M0)	Right tibia/ Правая большеберцовая кость	98
2	Female/ Жен	63	Dedifferentiated liposarcoma/ Дедифференцированная липосаркома	IIIa (T2N0M0)	Soft tissues of the left thigh/ Мягкие ткани левого бедра	73
3	Female/ Жен	45	Breast cancer metastasis/ Метастаз рака молочной железы	IV (T4N0M1)	Right femur/ Правая бедренная кость	200
4	Female/ Жен	75	Chondrosarcoma G3/ Хондросаркома G3	IIb (T2N0M0)	Right femur/ Правая бедренная кость	169
5	Male/ Муж	50	Secondary chondrosarcoma G1/ Вторичная хондросаркома G1	Ib (T2N0M0)	Right femur/ Правая бедренная кость	147
6	Female/ Жен	53	Leiomyosarcoma G3/ Лейомиосаркома G3	IIIb (T3N0M0)	Soft tissue of the left thigh/ Мягкие ткани левого бедра	138
7	Male/ Муж	35	Biphasic synovial sarcoma G2/ Бифазная синовиальная саркома G2	IV (T2N0M1)	Soft tissues of the left forearm/ Мягкие ткани левого предплечья	82
8	Female/ Жен	21	Chondrosarcoma G2/ Хондросаркома G2	IIb (T2N0M0)	Right humerus/ Правая плечевая кость	125

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

of Fc Receptor Blocking Solution (Human TruStain FcX, Sony Biotechnology, USA). Next monoclonal antibodies were added and incubated at RT for 20 min: APC-Cy7-anti-CD45 (clone HI30, IgG1, Sony Biotechnology, USA), BV 605-anti-CD326 (clone 9C4, IgG2b, Sony Biotechnology, USA), FITC-conjugated Annexin V (Sony Biotechnology, USA) and 7-AAD (Sony Biotechnology). The unstained control and antibody quality control was performed. The appropriate isotype antibodies were added to the isotype control sample at the same concentration. After incubation, red blood cells were lysed by 250 µL OptiLyse C buffer (Beckman Coulter, France) at RT for 10 min in dark and washed in 1mL Cell Wash buffer (BD Biosciences, USA) at 800 x g for 6 min.

For intracellular staining cells were permeabilized by 250 µL BD Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences, USA) at 4 °C for 30 min in the dark and washed twice in 1mL BD Perm/Wash buffer (BD Biosciences, USA) at 800 × g for 6 min. After samples were diluted in 50 µL BD Perm/Wash buffer (BD Biosciences, USA) and incubated at 4 °C for 10 min in dark with 5 µL of Fc Receptor Blocking Solution (Human TruStain FcX, Sony Biotechnology, USA). Next, monoclonal antibodies were added and incubated at 4 °C for 20 min: BV 605-anti-CD326 (clone 9C4, IgG2b, Sony Biotechnology, USA) pan-cytokeratin (clone AE1/AE3, eBioscience, Germany) and AF750-anti-vimentin (clone 280618, IgG2a, R&D Biosystems). The appropriate isotype control antibodies at the same concentration were added to the control sample. After incubation, samples were washed in 1mL Cell Wash buffer (BD Biosciences, USA) at 800 × g for 6 min. After samples were diluted in 100 µL Stain buffer (Sony Biotechnology, USA). Compensation beads (VersaComp Antibody Capture Bead kit, Beckman Coulter) were used for compensation control. The immunofluorescence was analyzed using the Novocyte 3000 (ACEA Biosciences, USA) (Fig. 2).

TUNEL assay

To assess tumor cell apoptosis in tissue samples subjected to thermal ablation, a TUNEL analysis (terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick-end labeling) was conducted using the FITC TUNEL Cell Apoptosis Detection Kit (Servicebio, China). Deparaffinization and antigen retrieval of paraffin-embedded, formalin-fixed tumor tissue sections were performed using the BOND RXm Automated Immunostainer (Leica, Germany) with the Epitope Retrieval Solution 2 (Leica, Germany). Subsequent steps were carried out manually according following procedure. Tissue sections were washed in PBS buffer, further staining was carried out in a humid chamber, preventing the tissue from drying out.

Fig. 1. Stages of a thermal ablation session *ex vivo.* Note: created by the authors
Рис. 1. Этапы сеанса термоабляции *ex vivo*. Примечание: рисунок выполнен авторами

A working solution of proteinase K (100 µl, diluted 1:9) was applied to each section and then incubated at 37 °C for 20 minutes. The tissue sections were washed in PBS buffer three times, each time for 5 minutes. Nuclei were stained using Fluoroshield™ with DAPI (Sigma-Aldrich, USA). Visualization was performed using fluorescence microscope Axio Imager M2 (Zeiss, Germany) and the number of TUNEL-positive cells was counted (Fig. 3).

Statistical analyses

Statistical analyses of the results were performed using the Prism 10 (GraphPad, USA). Non-parametric Fridman's tests for dependent variables were used to compare differences before and after therapy. The data are presented as median and interquartile range (Me (Q1–Q3)). All tests were two-tailed, and differences with a p-value of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

In our study, we employed two methods to assess apoptotic cell death. Flow cytometry enabled us to evaluate early and late stages of apoptosis separately in tumor and immune cells using population-specific markers. The TUNEL assay was utilized to confirm cell death rates induced by TA.

Before TA, the proportion of tumor cells showing signs of early apoptosis was 0.33 % (0.02–1.39 %) (Fig. 4). Immediately after TA, which lasted 40 min-

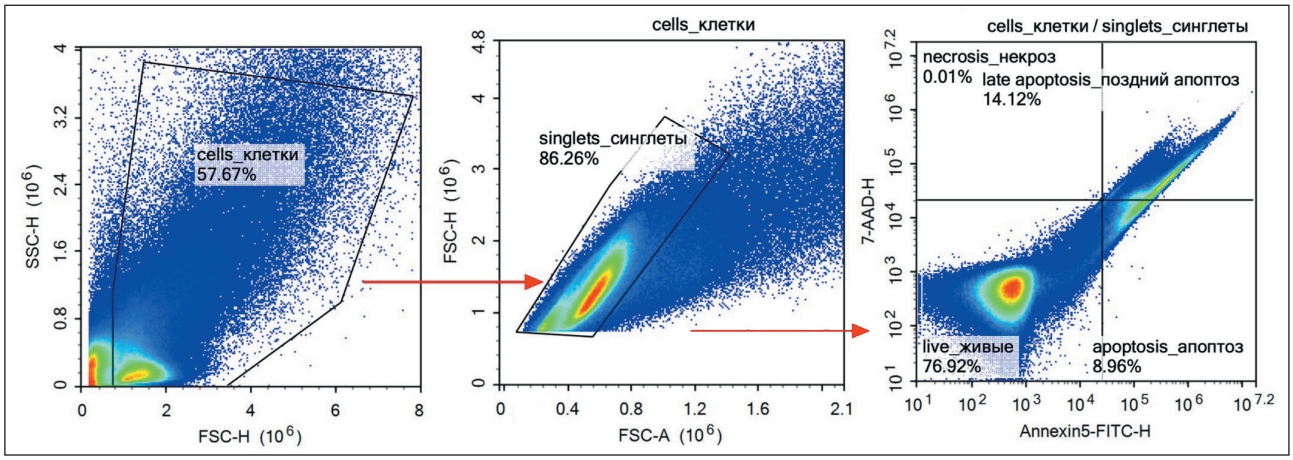


Fig. 2. Flow cytometry analysis of apoptosis in cells obtained from patients' bone samples. Note: created by the authors
Рис. 2. Оценка апоптоза опухолевых клеток методом проточной цитометрии, полученных из образцов опухоли пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами

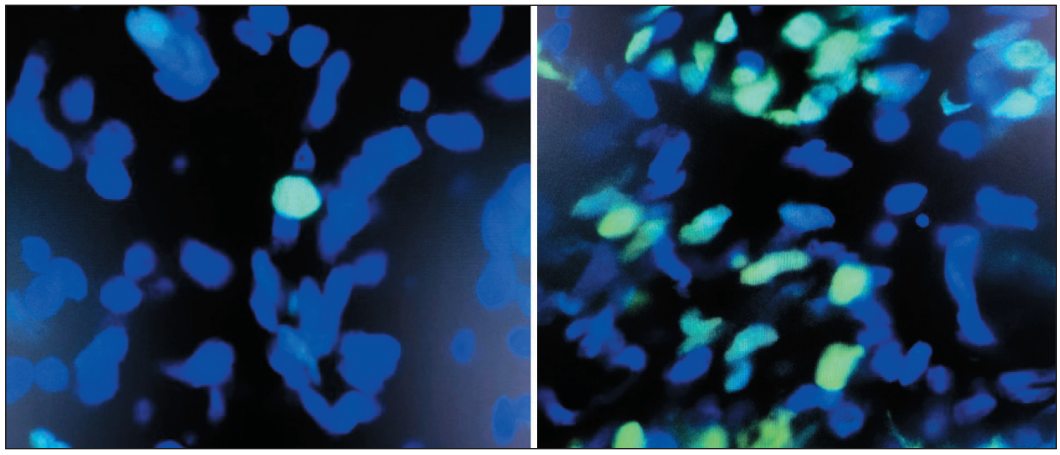


Fig. 3. TUNEL assay – before (left) and after (right) TA procedure. Note: created by the authors
Рис. 3. Метод TUNEL – до (слева) и после (справа) сеанса термоабляции. Примечание: рисунок выполнен авторами

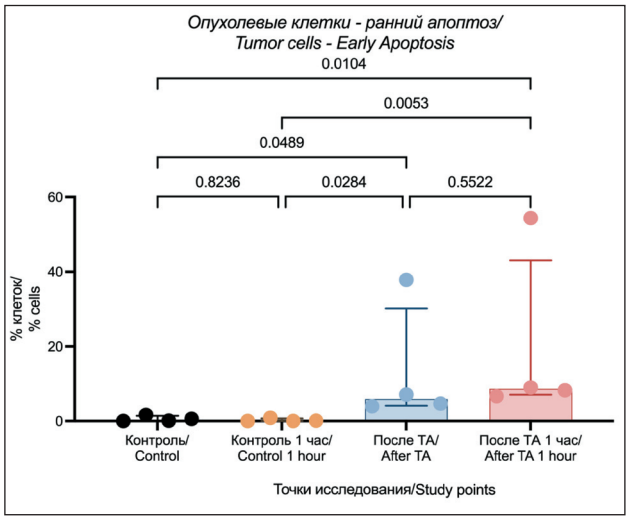


Fig. 4. Proportion of tumor cells exhibiting early apoptotic signs after TA. Note: created by the authors
Рис. 4. Опухолевые клетки с признаками раннего апоптоза после ТА. Примечание: рисунок выполнен авторами

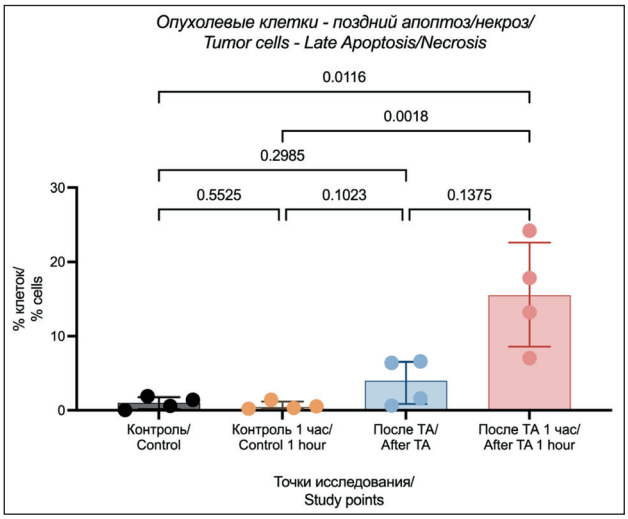


Fig. 5. Proportion of tumor cells exhibiting late apoptosis/necrosis signs after TA. Note: created by the authors
Рис. 5. Опухолевые клетки с признаками позднего апоптоза/некроза после ТА. Примечание: рисунок выполнен авторами

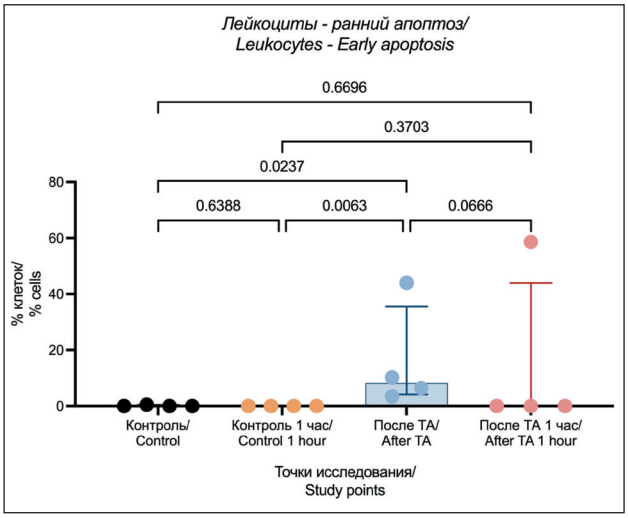


Fig. 6. Assessment of Early Apoptosis in Leukocytes Using Flow Cytometry. Note: created by the authors
Рис. 6. Оценка раннего апоптоза в лейкоцитах с помощью проточной цитометрии. Примечание: рисунок выполнен авторами

utes, the proportion significantly increased to 5.88 % (4.14–30.15 %) and reached 8.63 % (7.07–43.05 %) after one hour (p=0.0489 and p=0.0104, respectively). However, no significant difference in the proportion of tumor cells exhibiting early apoptosis was observed between the samples analyzed immediately after TA and one hour later (p=0.5522).

The proportion of tumor cells exhibiting signs of late apoptosis/necrosis was 1.01 % (0.17–1.78 %). After TA, there was a significant increase in the number of tumor cells exhibiting signs of late apoptosis/necrosis, reaching 3.98 % (0.86–6.53 %). While, one hour after TA, a fifteen-fold increase was observed (15.52 % (8.57–22.61 %), p=0.0116) (Fig. 5).

Leukocytes and their precursors are resident cells of bone tissue, making it crucial to assess the impact of TA on these cells. It was shown that TA significantly increases the number of leukocytes exhibiting signs of early apoptosis (0.00 % (0.00–0.39 %) *vs* 8.31 % (4.15–35.56 %), p=0.0237), with no further increase over time (0.00 % (0.00–43.94 %), p=0.0666 and p=0.6696, respectively) (Fig. 6).

Before TA, the proportion of immune cells with signs of late apoptosis/necrosis was 65.24 % (45.79–84.29 %) (Fig. 7). No significant changes were observed in the proportion of immune cells exhibiting late apoptosis/necrosis either immediately after TA or one hour later (65.36 % (46.09–93.09 %) and 35.70 % (28.84–79.72 %), p=0.8526 and p=0.2494, respectively).

The TUNEL assay allowed us to perform morphological identification of tumor cells with precise assessment of the proportion of apoptotic cells. The obtained data confirmed that TA (using the RIT method) results in significant increase in the proportion of apoptotic cells immediately after the TA and during one hour later (Fig. 8).

Discussion

In clinical practice, surgery continues to be the primary treatment method for bone tumors, underscoring the importance of exploring new and effective tools and therapeutic approaches. The literature regarding the use of TA for bone sarcomas is limited and often merges data with other types of tumors due to their relative rarity and heterogeneity [30]. Specific data are frequently unavailable, and precise molecular mechanisms remain unclear. Evidence suggests that high temperatures can cause both direct and indirect damage to cells, with the effects varying based on

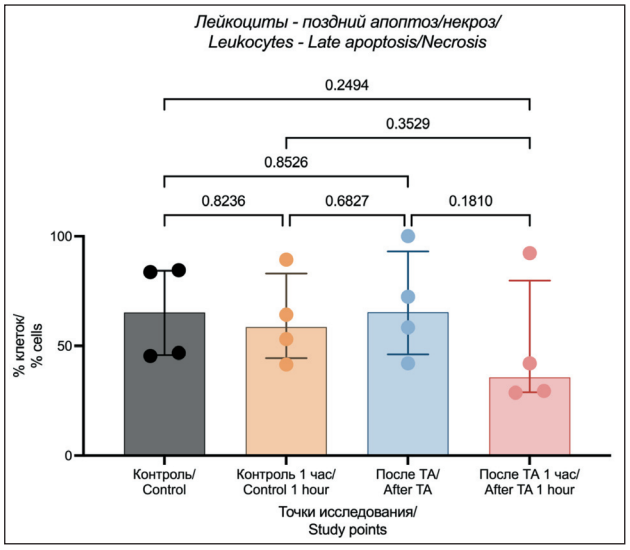


Fig. 7. Assessment of Late Apoptosis/Necrosis in Leukocytes Using Flow Cytometry. Note: created by the authors
Рис. 7. Оценка позднего апоптоза/некроза в лейкоцитах с помощью проточной цитометрии. Примечание: рисунок выполнен авторами

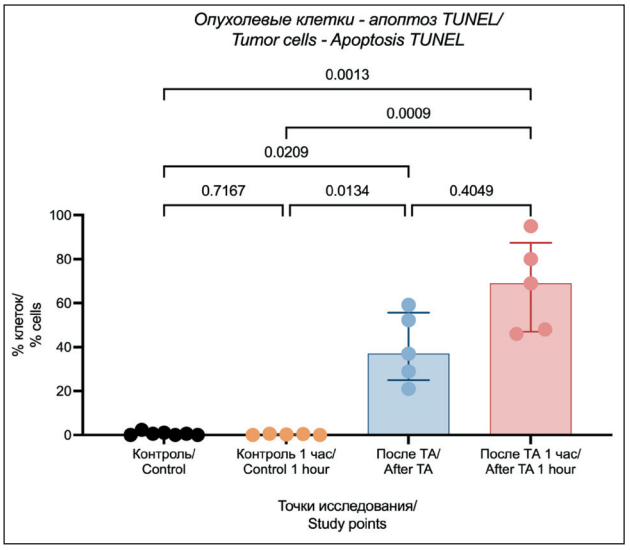


Fig. 8. Apoptosis in tumor cells evaluated using TUNEL assay. Note: created by the authors
Рис. 8. Оценка апоптоза в опухолевых клетках методом TUNEL. Примечание: рисунок выполнен авторами

temperature and duration of exposure [31]. Proteins undergo irreversible damage resulting in coagulative necrosis at temperatures above 60 °C [32]. Such high temperatures compromise membrane integrity, lipid fluidity, and microtubule functionality, impairing substance transport and resulting in cell death [33]. Proton leakage through mitochondrial membranes causes organelle swelling and destruction [34]. Thermal damage also inhibits DNA polymerases, disrupts DNA replication and repair, and affects chromatin condensation [35]. Delayed cell damage is triggered by apoptosis, ischemia, reperfusion injury, lysosomal enzyme release, and immune response [36]. Immunomodulation is enhanced by the release of cytokines such as IL-6 and TNFα, as well as antigens entering lymph nodes [37]. Several studies have demonstrated that hyperthermia induces apoptosis in numerous tumor cell lines [38, 39], including sarcomas. Exposure at 43 °C for 60 minutes increased apoptosis in the human sarcoma U-2 cell line, but not in normal osteoblast cell lines. Additionally, hyperthermia caused an increase in intracellular reactive oxygen species and activation of caspase-3 in U-2 cell line [40].

The available literature lacks data on apoptosis and the effects of high temperatures on tumor cells in sarcoma patients. In this study, we investigated the antitumor effect of TA on human bone tumors. Our data demonstrates that the effect of RIT is mediated through the initiation of programmed cell death. We found that the number of tumor cells exhibiting signs of early apoptosis significantly increased immediately after the TA session (60 °C for 30 minutes) conducted during RIT. It is well known that the effector phase of apoptosis can last from several minutes to several hours, depending on the stimulus [41]. Indeed, our study observed an increase over time in the proportion of tumor cells in the state of early apoptosis. Early stages of apoptosis, such as caspase activation, changes in mitochondrial membrane potential, or external exposure of phosphatidylserine (determined in our study using Annexin V), are potentially reversible if the cell receives recovery signals [42]. In this context, we also assessed the proportion of tumor cells in the state of late apoptosis/necrosis, which significantly increased after RIT. To confirm this observation, the TUNEL method was used to detect DNA fragmentation, indicative of the irreversible phase of apoptosis [43].

The lack of a significant increase in the number of leukocytes showing early apoptosis one hour after RIT suggests that the applied temperature regimen (60° C for 30 minutes) selectively affects tumor cells and their microenvironment. In the control tumor tissue sample, the proportion of leukocytes with signs of late apoptosis/necrosis was relatively high – 65 %. There is scant literature on the proportion of tumor-infiltrating leukocytes that are in the terminal stages of apoptosis or in a necrotic state. For instance, in a study by T.L. Whiteside, it was shown that in 13 out of 27 patients with oral cavity carcinoma, tumor-infiltrating lymphocytes exhibited pronounced apoptosis. Moreover, in the circulation of patients with head and neck tumors, 74 ± 15 % of CD3+ T cells expressed Fas, and 29 ± 16 % of Fas+CD3+ T cells bound Annexin V [44]. These high percentages are similar to our findings and might indicate an immunological imbalance in patients with solid tumors.

The TA method we developed and our subsequent studies are focused on enhancing the understanding of the mechanisms underlying the antitumor response to high-temperature exposure. However, it is necessary to expand the patient cohort and conduct additional studies to investigate cell death processes over more extended periods following RIT, as well as to determine the optimal temperature regimen that achieves the ideal balance between affecting malignant and normal cells.

Standard treatments for tumors, such as chemotherapy and radiation therapy, have prescribed doses outlined in treatment guidelines. The lack of precise temporal and temperature parameters forces clinicians to use thermal ablation with caution. Additionally, variations in device designs for the same TA method complicate the implementation of multicenter studies. There is an urgent need to explore the sensitivity of bone tumors to TA, and the development of additional criteria for evaluating pathomorphosis after RIT, which is a crucial task.

Our developed method of RIT expands the arsenal of organ-preserving approaches in the treatment of diaphyseal bone tumors. Its application allows for the preservation of the bone segment affected by the tumor process, which is particularly relevant in cases with an uncertain disease prognosis. This method can serve as either a temporary or a definitive alternative to radical reconstructive interventions (such as wide resection with oncologic endoprosthesis replacement) and may also be used as an adjunct to them. This opens up additional therapeutic options for patients in whom traditional reconstructive surgeries are technically or economically unfeasible.

Conclusion

Despite the aforementioned findings, further investigation is necessary to assess the long-term effects of RIT on bone tumors and their microenvironment. These results will enhance our understanding of the effects of TA, helping to minimize potential complications, improve treatment outcomes, and integrate new methods for treating bone tumors into routine clinical practice. The high variability observed in some data points underscores the need for additional research to more accurately evaluate the efficacy of RIT at later stages of cell death. Employing a broader range of apoptosis markers would be beneficial and could also help determine whether tumor cells of different origins (mesenchymal and epithelial) exhibit varying sensitivities to RIT. Extending the observation period for cellular changes would answer a critical question: how much time is required for RIT to induce complete tumor cell death.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Clézardin P., Coleman R., Puppo M., Ottewell P., Bonnelye E., Paycha F., Confavreux C.B., Holen I.* Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. Physiol Rev. 2021; 101(3): 797–855. doi: 10.1152/physrev.00012.2019.

2. *Panez-Toro I., Muñoz-García J., Vargas-Franco J.W., Renodon-Cornière A., Heymann M.F., Lézot F., Heymann D.* Advances in Osteosarcoma. Curr Osteoporos Rep. 2023; 21(4): 330–43. doi: 10.1007/s11914-023-00803-9.

3. *Sorteberg A.L., Ek L., Lilienthal I., Herold N.* Immunotherapy of Osteosarcoma. In: Handbook of Cancer and Immunology. Eds. N. Rezaei. Springer, Cham. 2023. doi: 10.1007/978-3-030-80962-1_236-1

4. *van Praag Veroniek V.M., Rueten-Budde A.J., Ho V., Dijkstra P.D.S.; Study group Bone and Soft tissue tumours (WeBot); Fiocco M., van de Sande M.A.J.* Incidence, outcomes and prognostic factors during 25 years of treatment of chondrosarcomas. Surg Oncol. 2018; 27(3): 402–8. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.009.

5. *Miwa S., Yamamoto N., Hayashi K., Takeuchi A., Igarashi K., Tsuchiya H.* Therapeutic Targets and Emerging Treatments in Advanced Chondrosarcoma. Int J Mol Sci. 2022; 23(3): 1096. doi: 10.3390/ijms23031096.

6. *Brown H.K., Schiavone K., Gouin F., Heymann M.F., Heymann D.* Biology of Bone Sarcomas and New Therapeutic Developments. Calcif Tissue Int. 2018; 102(2): 174–95. doi: 10.1007/s00223-017-0372-2.

7. *Zöllner S.K., Amatruda J.F., Bauer S., Collaud S., de Álava E., DuBois S.G., Hardes J., Hartmann W., Kovar H., Metzler M., Shulman D.S., Streitbürger A., Timmermann B., Toretsky J.A., Uhlenbruch Y., Vieth V., Grünewald T.G.P., Dirksen U.* Ewing Sarcoma–Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. J Clin Med. 2021; 10(8): 1685. doi: 10.3390/jcm10081685.

8. *Noeuveglise M., Tessier W., Barthoulot M., Decanter G., Cayeux A., Marin H., Lemoine-Gobert P., Aymes E., Taieb S., Fayard C., Beaujot J., Robin Y.M., Lartigau E.F., Penel N., Cordoba A.* Preoperative versus postoperative radiotherapy for localized soft tissue sarcoma treated with curative intent in a French tertiary center "SARCLOC". BMC Cancer. 2024; 24(1): 1550. doi: 10.1186/s12885-024-13243-0.

9. *Serban B., Popa M.I.G., Cursaru A., Cretu B., Iacobescu G.L., Cirstoiu C., Iordache S.* Enhancing Diagnosis and Prognosis by Assessing the Clinical, Morphological, and Behavior Aspects in Soft Tissue Sarcomas. Cureus. 2024; 16(7). doi: 10.7759/cureus.64025.

10. *Bartelstein M.K., Boland P.J.* Fifty years of bone tumors. J Surg Oncol. 2022; 126(5): 906–12. doi: 10.1002/jso.27027.

11. *Jeys L., Morris G., Evans S., Stevenson J., Parry M., Gregory J.* Surgical Innovation in Sarcoma Surgery. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017; 29(8): 489–99. doi: 10.1016/j.clon.2017.04.003.

12. *Ajithkumar T.V., Hatcher H.* Multidisciplinary Management of Sarcomas - Where Are We Now? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017; 29(8): 467–70. doi: 10.1016/j.clon.2017.05.004.

13. *Thway K., Noujaim J., Jones R.L., Fisher C.* Advances in the Pathology and Molecular Biology of Sarcomas and the Impact on Treatment. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017; 29(8): 471–80. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.010.

14. *Yi G.Y., Kim M.J., Kim H.I., Park J., Baek S.H.* Hyperthermia Treatment as a Promising Anti-Cancer Strategy: Therapeutic Targets, Perspective Mechanisms and Synergistic Combinations in Experimental Approaches. Antioxidants (Basel). 2022; 11(4): 625. doi: 10.3390/antiox11040625.

15. *Righini M.F., Durham A., Tsoutsou P.G.* Hyperthermia and radiotherapy: physiological basis for a synergistic effect. Front Oncol. 2024; 14: 1428065. doi: 10.3389/fonc.2024.1428065.

16. *Logghe T., van Zwol E., Immordino B., van den Cruys K., Peeters M., Giovannetti E., Bogers J.* Hyperthermia in Combination with Emerging Targeted and Immunotherapies as a New Approach in Cancer Treatment. Cancers (Basel). 2024; 16(3): 505. doi: 10.3390/cancers16030505.

17. *Wu J., Zhou Z., Huang Y., Deng X., Zheng S., He S., Huang G., Hu B., Shi M., Liao W., Huang N.* Radiofrequency ablation: mechanisms and clinical applications. MedComm (2020). 2024; 5(10): e746. doi: 10.1002/mco2.746.

18. *Zhu W., Pan S., Zhang J., Xu J., Zhang R., Zhang Y., Fu Z., Wang Y., Hu C., Xu Z.* The role of hyperthermia in the treatment of tumor. Crit Rev Oncol Hematol. 2024; 204: 104541. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104541.

19. *Kok H.P., Cressman E.N.K., Ceelen W., Brace C.L., Ivkov R., Grüll H., Ter Haar G., Wust P., Crezee J.* Heating technology for malignant tumors: a review. Int J Hyperthermia. 2020; 37(1): 711–41. doi: 10.1080/02656736.2020.1779357.

20. *Bazzocchi A., Aparisi Gómez M.P., Taninokuchi Tomassoni M., Napoli A., Filippiadis D., Guglielmi G.* Musculoskeletal oncology and thermal ablation: the current and emerging role of interventional radiology. Skeletal Radiol. 2023; 52(3): 447–59. doi: 10.1007/s00256-022-04213-3.

21. *Yeo S.Y., Bratke G., Grüll H.* High Intensity Focused Ultrasound for Treatment of Bone Malignancies-20 Years of History. Cancers (Basel). 2022; 15(1): 108. doi: 10.3390/cancers15010108.

22. *Parvinian A., Thompson S.M., Schmitz J.J., Welch B.T., Hibbert R., Adamo D.A., Kurup A.N.* Update on Percutaneous Ablation for Sarcoma. Curr Oncol Rep. 2024; 26(6): 601–13. doi: 10.1007/s11912-024-01532-7.

23. *Cazzato R.L., de Rubeis G., de Marini P., Dalili D., Koch G., Auloge P., Garnon J., Gangi A.* Percutaneous microwave ablation of bone tumors: a systematic review. Eur Radiol. 2021; 31(5): 3530–41. doi: 10.1007/s00330-020-07382-8.

24. *Анисеня И.И., Ситников П.К., Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В., Васильев Н.В., Зельчан Р.В., Богоутдинова А.В., Табакаев С.А., Хакимов Х.И., Митриченко А.Д.* Радикальная интраоперационная термоабляция остеогенной саркомы: клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2023; 15(3): 34–45. [*Anisenya I.I., Sitnikov P.K., Pakhmurin D.O., Pakhmurina V.V., Vasiliev N.V., Zelchan R.V., Bogoutdinova A.V., Tabakaev S.A., Khakimov Kh.I., Mitrichenko A.D.* Radical intraoperative thermal ablation of osteogenic sarcoma: clinical observation. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin. 2023; 15(3): 34–45. (in Russian)]. doi: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-34-45. EDN: SSEKRG.

25. *Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В., Анисеня И.И., Ситников П.К.* Экспериментальное изучение распределения температуры в длинных трубчатых костях при периоссальном расположении нагревателей. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 65–75. [*Pakhmurin D.O., Pakhmurina V.V., Anisenya I.I., Sitnikov P.K.* Experimental study of the temperature distribution in long tubular bones with a periossal arrangement of heaters. Siberian journal of oncology. 2023; 22(2): 65–75. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75. EDN: TLRZUE.

26. *Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kashin A., Kulkov A., Khlusov I., Kostyuchenko E., Sidorov I., Anisenya I.* Compressive strength characteristics of long tubular bones after hyperthermal ablation. Symmetry. 2022; 14(2): 303. doi: 10.3390/sym14020303.

27. *Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kashin A., Kulkov A., Khlusov I., Kostyuchenko E., Anisenya I.,. Sitnikov P., Porokhova E.* Mechanical and Histological Characteristics of Human Tubular Bones after Hyperthermal Treatment. Symmetry. 2023; 15(1): 156. doi: 10.3390/sym15010156.

28. *Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Порохова Е.Д., Бариев У.А., Носов В.Е., Пахмурин Д.О., Анисеня И.И., Ситников П.К., Хлусов И.А.* Состояние костной ткани в ранние сроки восстановления после термического воздействия. Морфология. 2024; 162(3): 298–315. [*Gorokhova A.V., Nasibov T.F., Porokhova E.D., Bariev U.A., Nosov V.E., Pakhmurin D.O., Anisenya I.I., Sitnikov P.K., Khlusov I.A.* Bone tissue status in early stages of recovery after thermal exposure. Morphology. 2024; 162(3): 298–315. (in Russian)]. doi: 10.17816/morph.634692. EDN: BTKQOR.

29. *Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ. 2018; 25(3): 486–541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.

30. *Thompson S.M., Schmitz J.J., Schmit G.D., Callstrom M.R., Kurup A.N.* Image-Guided Thermal Ablative Therapies in the Treatment of Sarcoma. Curr Treat Options Oncol. 2017; 18(4): 25. doi: 10.1007/s11864-017-0465-1.

31. *Bravo M., Fortuni B., Mulvaney P., Hofkens J., Uji-i H., Rocha S., Hutchison J.A.* Nanoparticle-mediated thermal Cancer therapies: Strategies to improve clinical translatability. J Control Release. 2024; 751–77. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.06.055.

32. *Ryan A., Byrne C., Pusceddu C., Buy X., Tsoumakidou G., Filippiadis D.* CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Bone Tumours. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022; 45(5): 591–605. doi: 10.1007/s00270-022-03126-x.

33. *Hannon G., Tansi F.L., Hilger I., Prina-Mello A.* The effects of localized heat on the hallmarks of cancer. Adv Ther. 2021; 4(7): 2000267. doi: 10.1002/adtp.202000267.

34. *Moreno-Loshuertos R., Marco-Brualla J., Meade P., Soler-Agesta R., Enriquez J.A., Fernández-Silva P.* How hot can mitochondria be? Incubation at temperatures above 43 °C induces the degradation of respiratory complexes and supercomplexes in intact cells and isolated mitochondria. Mitochondrion. 2023; 69: 83–94. doi: 10.1016/j.mito.2023.02.002.

35. *Chakraborty S., Singh M., Pandita R.K., Singh V., Lo C.S.C., Leonard F., Horikoshi N., Moros E.G., Guha D., Hunt C.R., Chau E., Ahmed K.M., Sethi P., Charaka V., Godin B., Makhijani K., Scherthan H., Deck J., Hausmann M., Mushtaq A., Altaf M., Ramos K.S., Bhat K.M., Taneja N., Das C., Pandita T.K.* Heat-induced SIRT1-mediated H4K16ac deacetylation impairs resection and SMARCAD1 recruitment to double strand breaks. iScience. 2022; 25(4): 104142. doi: 10.1016/j.isci.2022.104142.

36. *Iba T., Helms J., Levi M., Levy J.H.* Inflammation, coagulation, and cellular injury in heat-induced shock. Inflamm Res. 2023; 72(3): 463–73. doi: 10.1007/s00011-022-01687-8.

37. *Eltzschig H.K., Eckle T.* Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. Nat Med. 2011; 17(11): 1391–401. doi: 10.1038/nm.2507.
38. *Song X., Kim S.Y., Zhou Z., Lagasse E., Kwon Y.T., Lee Y.J.* Hyperthermia enhances mapatumumab-induced apoptotic death through ubiquitin-mediated degradation of cellular FLIP(long) in human colon cancer cells. Cell Death Dis. 2013; 4(4): e577. doi: 10.1038/cddis.2013.104.
39. *Xiao F., Liu B., Zhu Q.X.* c-Jun N-terminal kinase is required for thermotherapy-induced apoptosis in human gastric cancer cells. World J Gastroenterol. 2012; 18(48): 7348–56. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7348.
40. *Hou C.H., Lin F.L., Hou S.M., Liu J.F.* Hyperthermia induces apoptosis through endoplasmic reticulum and reactive oxygen species in human osteosarcoma cells. Int J Mol Sci. 2014; 15(10): 17380–95. doi: 10.3390/ijms151017380.
41. *Green D.R., Llambi F.* Cell Death Signaling. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(12): a006080. doi: 10.1101/cshperspect.a006080.
42. *Mohammed R.N., Khosravi M., Rahman H.S., Adili A., Kamali N., Soloshenkov P.P., Thangavelu L., Saeedi H., Shomali N., Tamjidifar R., Isazadeh A., Aslaminabad R., Akbari M.* Correction: Anastasis: cell recovery mechanisms and potential role in cancer. Cell Commun Signal. 2022; 20(1): 91. doi: 10.1186/s12964-022-00914-3. Erratum for: Cell Commun Signal. 2022; 20(1): 81. doi: 10.1186/s12964-022-00880-w.
43. *Majtnerová P., Roušar T.* An overview of apoptosis assays detecting DNA fragmentation. Mol Biol Rep. 2018; 45(5): 1469–78. doi: 10.1007/s11033-018-4258-9.
44. *Whiteside T.L.* Apoptosis of immune cells in the tumor microenvironment and peripheral circulation of patients with cancer: implications for immunotherapy. Vaccine. 2002; 20s4: 46–51. doi: 10.1016/s0264-410-x(02)00387-0.

Поступила/Received 19.12.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 28.05.2025
Принята к публикации/Accepted 20.06.2025

ABOUT THE AUTHORS

Pavel K. Sitnikov, MD, Oncologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABI-8657-2022. Author ID (Scopus): 57215859018. ORCID: 0000-0003-0674-2067.
Evgeniya S. Grigoryeva, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.
Ilya I. Anisenya, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Researcher, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 650764038. ORCID: 0000-0003-3882-4665.
Anna Yu. Kalinchuk, Junior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.
Dmitriy M. Loos, MD, Pathologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.
Roman V. Zelchan, MD, DSc, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-4884-2021. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.
Stanislav A. Tabakaev, MD, PhD, Junior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.
Victoria V. Pakhmurina, Employee Lab., Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; Junior Researcher, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): KZU-8010-2024. Author ID (Scopus): 57222719756. ORCID: 0009-0000-5347-2499.
Sergey Yu. Matyushkov, Junior Researcher, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0003-8916-9995
Denis O. Pakhmurin, PhD, Associate Professor, Chief Lab., Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; Associate Professor, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JUV-3396-2023. Author ID (Scopus): 56100011300. ORCID: 0000-0002-5191-6938.
Liubov A. Tashireva, MD, DSc, Chief Lab., Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Pavel K. Sitnikov: study conception, data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, writing of the manuscript, editing of the manuscript.
Evgeniya S. Grigoryeva: data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Ilya I. Anisenya: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Anna Yu. Kalinchuk: data collection and analysis.
Dmitriy M. Loos: data collection and analysis.
Roman V. Zelchan: data collection and analysis.
Stanislav A. Tabakaev: data collection and analysis.
Victoria V. Pakhmurina: data collection and analysis.
Sergey Yu. Matyushkov: data collection and analysis.
Denis O. Pakhmurin: data collection and analysis, project administration.
Liubov A. Tashireva: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, data collection and analysis, editing of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project number FEWM-2024-0003.

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 Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 4 dated January 31, 2023.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ситников Павел Константинович, врач отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник лаборатории «Медтех», ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5945-0701. Researcher ID (WOS): ABI-8657-2022. Author ID (Scopus): 57215859018. ORCID: 0000-0003-0674-2067.

Григорьева Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

Аниселя Илья Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории «Медтех», ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3003-8744. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 650764038. ORCID: 0000-0003-3882-4665.

Калинчук Анна Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3763-0291. Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Лоос Дмитрий Максимович, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Зельчан Роман Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID (WOS): AAB-4884-2021. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Табакаев Станислав Алексеевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4508-5411. Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.

Пахмурина Виктория Викторовна, сотрудник лаборатории биомедицинской техники и технологий, ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»; младший научный сотрудник лаборатории микрофлюидных и клеточных технологий, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1337-0758. Researcher ID (WOS): KZU-8010-2024. Author ID (Scopus): 57222719756. ORCID: 0009-0000-5347-2499.

Матюшков Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории «Медтех», ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6571-6863. ORCID: 0009-0003-8916-9995.

Пахмурин Денис Олегович, кандидат технических наук, доцент, заведующий лабораторией «Медтех», ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»; доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9261-5513. Researcher ID (WOS): JUV-3396-2023. Author ID (Scopus): 56100011300. ORCID: 0000-0002-5191-6938.

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ситников Павел Константинович: разработка концепции исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи с внесением значимого интеллектуального вклада.

Григорьева Евгения Сергеевна: сбор и анализ данных, редактирование с внесением значимого интеллектуального вклада.
Анисеня Илья Иванович: разработка концепции исследования, редактирование с внесением значимого интеллектуального вклада.
Калинчук Анна Юрьевна: сбор и анализ данных.
Лоос Дмитрий Максимович: сбор и анализ данных.
Зельчан Роман Владимирович: сбор и анализ данных.
Табакаев Станислав Алексеевич: сбор и анализ данных.
Пахмурина Виктория Викторовна: сбор и анализ данных.
Матюшков Сергей Юрьевич: сбор и анализ данных.
Пахмурин Денис Олегович: сбор и анализ данных, административное сопровождение проекта.
Таширева Любовь Александровна: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, критическое редактирование статьи с внесением значимого интеллектуального вклада.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект №: FEWM-2024-0003.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии 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 № 4 от 31.01.23.

Информированное согласие

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-50-64
УДК: 616-006.441:615.277.3:615.065:575.113

CC BY 4.0

Для цитирования: *Gustinanda R., Irham L.M., Supadmi W., Amukti D.P., Adikusuma W., Chong R., El Khair R., Satria R.D., Wirsahada B.C.* Варианты генов, которые могут быть связаны с побочными реакциями на лекарственные препараты при лечении неходжкинской лимфомы: геномный и биоинформатический подход. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 50–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-50-64
For citation: *Gustinanda R., Irham L.M., Supadmi W., Amukti D.P., Adikusuma W., Chong R., El Khair R., Satria R.D., Wirsahada B.C.* Gene variants that may cause adverse drug reactions in non-Hodgkin's lymphoma therapy: a genomic and bioinformatics approach. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 50–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-50-64

GENE VARIANTS THAT MAY CAUSE ADVERSE DRUG REACTIONS IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMA THERAPY: A GENOMIC AND BIOINFORMATICS APPROACH

R. Gustinanda[1], L.M. Irham[1,2], W. Supadmi[1], D.P. Amukti[3], W. Adikusuma[4,5], R. Chong[6], R. El Khair[7], R.D. Satria[7], B.C. Wirsahada[8]

[1]Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan
Yogyakarta, Indonesia
[2]Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand
[3]Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Alma Ata University
Yogyakarta, Indonesia
[4]Research Center for Computing, Research Organization for Electronics and Informatics, National Research and Innovation Agency (BRIN), Cibinong Science Center
Cibinong, Indonesia
[5]Department of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Mataram, Mataram, Indonesia
[6]Department of Chemistry and Biochemistry, University of California
Los Angeles, USA
[7]Department Medical, Dr. Sardjito Central General Hospital
Yogyakarta, Indonesia
[8]Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Surabaya
Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Abstract

Introduction. Chemotherapy remains a cornerstone treatment for most non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients, yet it is frequently associated with significant adverse effects that compromise their quality of life. Emerging evidence highlights that genetic factors, particularly single nucleotide polymorphisms (SNPs), play a critical role in determining individual variability in treatment responses and susceptibility to drug-related complications. **Aim of this study:** to identify SNPs associated with chemotherapy-induced adverse events in NHL through advanced bioinformatics approaches, enabling personalized therapeutic strategies to mitigate risks. **Material abd Methods.** This study leveraged the PharmGKB database to identify SNPs associated with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. SNPs meeting inclusion criteria (Level of Evidence 1A-3, $p<0.01$) were prioritized for functional impact analysis using PolyPhen-2 scores. Data extraction and computational analysis utilized SNPnexus, HaploReg v4.2, Ensembl Genome Browser (GRCh37), and PharmGKB. The methodology employed a descriptive approach, relying exclusively on secondary data sources. **Results**. This study identified 11 SNPs that may be important for hematological toxicity, liver damage, and nausea risk. These genes are *SLC22A16*, *GSTP1*, *NAT2*, *ATM*, *ABCB1*, *CYP2B6*, *XRCC1*, *ERCC1*, *MUTYH PIK3R2*, and *PNPLA3*. In terms of priority and risk, the most significant variants were rs738409 (*PNPLA3*), rs12210538 (*SLC22A16*), rs2229109 (*ABCB1*), and rs56022120 (*PIK3R2*). The distribution of SNP alleles is more common in European populations than in Asians or Africans. **Conclusion**. For the first time, we found SNPs that indicate an increase in drug side effects. These SNPs rs738409, rs12210538, rs2229109 and rs56022120 increase the severity of NHL patients during chemotherapy. In order to ensure that these biomarkers can be used in clinical practice and to support the creation of precision medicine strategies, additional clinical validation is needed.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, adverse drug reactions, SNP, rs738409, rs12210538, rs2229109, rs56022120.

Lalu Muhammad Irham, lalu.irham@pharm.uad.ac.id

ВАРИАНТЫ ГЕНОВ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ СВЯЗАНЫ С ПОБОЧНЫМИ РЕАКЦИЯМИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ: ГЕНОМНЫЙ И БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

R. Gustinanda[1], L.M. Irham[1,2], W. Supadmi[1], D.P. Amukti[3], W. Adikusuma[4,5], R. Chong[6], R. El Khair[7], R.D. Satria[7], B.C. Wirsahada[8]

[1]Фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана
г. Джокьякарта, Индонезия
[2]Фармацевтический факультет, Университет Силпакорн, Накхонпатхом, Таиланд
[3]Кафедра фармации, факультет медицинских наук, Алма-Атинский университет
г. Джокьякарта, Индонезия
[4]Научно-исследовательский центр вычислительной техники, Научно-исследовательская организация по электронике и информатике, Национальное агентство исследований и инноваций (BRIN), Научный центр Чибинонг
г. Чибинонг, Индонезия
[5]Фармацевтический факультет, Университет Мухаммадия Матарам, Матарам, Индонезия
[6]Кафедра химии и биохимии, Калифорнийский университет
г. Лос-Анджелес, США
[7]Медицинское отделение, Центральная больница общего профиля доктора Сарджито
г. Джокьякарта, Индонезия
[8]Кафедра хирургии медицинского факультета, Университет Мухаммадии Сурабая
г. Сурабая, Восточная Ява, Индонезия

Аннотация

Введение. Химиотерапия остается краеугольным камнем лечения большинства пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ), однако она часто связана со значительными побочными эффектами. Новые данные подчеркивают, что генетические факторы, в частности однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), играют решающую роль в определении индивидуальных различий в ответах на лечение и восприимчивости к побочным эффектам. **Цель исследования –** выявление однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с нежелательными реакциями на химиотерапию при лечении НХЛ, с использованием современных биоинформатических подходов, позволяющих разрабатывать персонализированные терапевтические стратегии для снижения риска осложнений. **Материал и методы.** В исследовании использовалась база данных PharmGKB для идентификации SNP, связанных с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизоном. SNP, соответствующие критериям включения (уровень доказательности 1A-3, p<0,01), были приоритетными для анализа функционального воздействия с помощью программы PolyPhen-2. Для получения и статистического анализа данных применялись SNPnexus, HaploReg v4.2, Ensembl Genome Browser (GRCh37) и PharmGKB. Методология исследования основывалась на описательном подходе, использовались исключительно вторичные источники данных. **Результаты.** Выявлено 11 SNP, которые могут ассоциироваться с гематологической токсичностью, повреждением печени и риском тошноты. К ним относятся гены: *SLC22A16, GSTP1, NAT2, ATM, ABCB1, CYP2B6, XRCC1, ERCC1, MUTYH, PIK3R2* и *PNPLA3*. С точки зрения риска возникновения побочных эффектов наиболее значимые варианты – rs738409 (*PNPLA3*), rs12210538 (*SLC22A16*), rs2229109 (*ABCB1*) и rs56022120 (*PIK3R2*). Аллели SNP более распространены в европейских популяциях по сравнению с азиатскими и африканскими. **Заключение.** Впервые мы обнаружили SNP, которые указывают на повышенный риск побочных эффектов лекарственной терапии. Эти SNP (rs738409, rs12210538, rs2229109 и rs56022120) усугубляют течение НХЛ во время химиотерапии. Для оценки возможности применения этих биомаркеров в клинической практике для опеределения персонализированной терапии необходима дополнительная клиническая валидация.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, побочные реакции на лекарственные препараты, однонуклеотидный полиморфизм, rs738409, rs12210538, rs2229109, rs56022120.

Introduction

There are numerous subtypes and varieties of non-Hodgkin lymphoma (NHL), which are cancers of the lymphoid cells. Each subtype and variety has its own unique set of biological, clinical, and histological features [1]. With an alarming rise in incidence rates over the past few decades, it has earned its place among the world's most common malignancies [2]. In the USA, for example, more than 80,350 new cases of NHL are thought to occur annually, making it one of the main reasons why people die from cancer [3]. NHL can present in various age groups, although it is more common in older adults [4]. Treatment of NHL typically involves a multimodal approach, including

chemotherapy, radiation therapy, and immunotherapy, each of which has varying degrees of effectiveness and side effect profiles [5]. Although progress has been made in the treatment of NHL, there are still significant challenges associated with resistance to therapy and the emergence of severe side effects, which require further research to understand the factors that influence individual response to treatment [6].

In recent years, studies on pharmacogenetics and pharmacogenomics have provided new insights into how genetic factors influence a patient's response to NHL therapy. Pharmacogenetics focuses on individual genetic variations that affect drug metabolism, while pharmacogenomics includes the study of the entire genome and how gene expression contributes to response to treatment [7]. Better personalized treatment methods can be achieved by gaining insight into these two areas; this will enable doctors to choose the most effective medications according to a patient's genetic profile, which in turn reduces the likelihood of adverse effects and increases the likelihood of a cure. Also, pharmacogenetic studies have demonstrated that different medications used to treat NHL have different effects and side effects depending on particular genetic variants. For instance, Conyers et al. (2018) discovered that patients receiving purine analog-based chemotherapy may have increased toxicity if they have variants in the *TPMT* gene. This provides evidence that tailoring dosages to individual patients' genotypes has the potential to enhance therapeutic efficacy while decreasing the likelihood of adverse effects [8].

A crucial aspect of this research is the identification of biomarkers that can be used to forecast how a certain therapy will be received, potentially changing the way we treat NHL. These biomarkers not only help in selecting the most effective drugs but also provide insight into disease prognosis and the possible development of resistance to treatment. In addition, pharmacogenetic research can help identify individuals at risk of severe side effects from the therapies used [9]. These side effects, such as myelosuppression, peripheral neuropathy, and immunological reactions, are often a barrier to continuing treatment and can significantly affect patients' quality of life [10]. With better knowledge of the genetic factors that affect drug tolerability, medical personnel can design safer and more effective treatment plans. This article aims to find the Single Nucleotide Polymorphism (SNP) which were associated with side effects in NHL drugs using bioinformatics-based methods.

Aim of this study: to identify SNPs associated with chemotherapy-induced adverse events in NHL through advanced bioinformatics approaches, enabling personalized therapeutic strategies to mitigate risks.

Material abd Methods

It is important to understand the structure of the human genome and understand the side effects of drugs by identifying genome variants. In this study, we integrated variants associated with drug side effects of NHL cancer using bioinformatics-based methods. This study was conducted using the PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base) (https://www.pharmgkb.org/) database with the keywords «Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone» accessed on November 03, 2024. This chemotherapy regimen is based on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/non-hodgkin-lymphoma-resources) guidelines. SNPs were selected based on inclusion criteria, namely Level of Evidence (LOE) 1A-3 (Clinical Annotation), missense variant type, and had a p-value<0.01 as the limit of statistical significance based on genetic association tests listed in the database [5]. Priority analysis was performed using the PolyPhen-2 score (https://www.snp-nexus.org/v4/results/629178ab/) to determine the level of possible protein damage of each SNP. SNP data was extracted and analyzed using web-based software such as SNPnexus (https://www.snp-nexus.org/v4/), HaploReg v4.2 (https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php), Ensembl Genome Browser (https://grch37.ensembl.org/index.html) accessed on November 05, 2024. All analyses were carried out descriptively and based on secondary data.

Results

Genomic Variants Potentially Induce Side Effects of NHL Chemotherapeutic Drugs

Results from studies using the PharmGKB database showed that certain SNPs can raise the risk of adverse effects from the NHL drugs Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone (R-CHOP). We identified genetic variant SNPs that have the potential to cause adverse drug events in NHL therapy using genomics and bioinformatics approaches. Table 1. Results from PharmGKB and HaploReg v4.2 present 11 significant SNPs associated with chemotherapy drug toxicity, involving genes such as *SLC22A16*, *GSTP1*, *NAT2*, *ATM*, *ABCB1*, *CYP2B6*, *XRCC1*, *ERCC1*, *MUTYH*, *PIK3R2*, and *PNPLA3*. These SNPs showed increased toxicity response based on significant values (p-value<0.01). These genetic variations were spread across different populations, such as European, East Asian, and multiethnic groups. We can learn a lot about how genetic diversity affects the likelihood of side effects from NHL chemotherapy meds from these findings. Although Rituximab was part of the R-CHOP regimen in this study, we did not obtain specific data on Rituximab-induced toxicity from the analyzed database. These limitations highlight the need for further research exploring genetic factors specifically associated with Rituximab-related side effects.

Priority analysis of genes causing adverse reactions to NHL

Gene prioritization analysis using the PolyPhen-2 database (accessed on 5/11/2024) with the aim of

Table 1/Таблица 1

PharmGKB, HaploReg v4.2, Ensembl results identified 11 significant SNPs associated with NHL chemotherapy drug toxicity

Результаты PharmGKB, HaploReg v4.2, Ensembl выявили 11 значимых однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с токсичностью химиотерапевтических препаратов при НХЛ

No	Genes/ Гены	SNP	Nucleotide Change/ Изменение нуклеотидов	HGVS Notasi	Amino Acid Change (Protein)/ Изменение аминокислот (белок)	N	Population/ Популяция	Associated/ Toxicity/ Токсичность	p-value	PMID
1	*SLC22A16*	rs12210538	A>G	NC_000006.12:g.110438805A>G	p.Met375Thr	230	Multiple groups/ Несколько групп	Neutropenia/ Нейтропения	0.004	20179710
2	*GSTP1*	rs1695	A>G	NC_000011.10:g.67585218A>G	p.Ile105Val	102	East Asian/ Восточная Азия	Neutropenia/ Нейтропения	0.001	25008867
3	*NAT2*	rs1801280	T>C	NC_000008.11:g.18400344T>C	p.Ile114Thr	101	European/ Европа	Anemia/Анемия	0.001	24533712
4	*ATM*	rs1801516	G>A	NC_000011.10:g.108304735G>A	p.Asp1853Asn	320	NA/ Северная Америка	Nausea/Тошнота	0.005	29507678
5	*ABCB1*	rs2229109	C>T	NC_000007.14:g.87550493C>T	p.Ser400Asn	760	NA/ Северная Америка	Mucositis, neutropenia/ Мукозит, нейтропения	0.003	25637052
6	*CYP2B6*	rs2279343	A>G	NC_000019.10:g.41009358A>G	p.Lys262Arg	107	NA/ Северная Америка	Mucositis/ Мукозит	0.007	19005482
7	*XRCC1*	rs25487	T>C	NC_000019.10:g.43551574T>C	p.Gln399Arg	104	European/ Европа	Neutropenia, Nausea/ Нейтропения, тошнота	0.009	19786980
8	*ERCC1*	rs3212986	C>A	NC_000019.10:g.45409478C>A	p.Gln504Lys	321	European/ Европа	Neutropenia/ Нейтропения	0.006	29507678
9	*MUTYH*	rs3219484	C>T	NC_000001.11:g.45334484C>T	p.Val8Met	102	European/ Европа	Neutropenia/ Нейтропения	0.001	24533712
10	*PIK3R2*	rs56022120	C>T	NC_000019.10:g.18123979C>T	p.Thr196Met	3252	European/ Европа	Neutropenia/ Нейтропения	0.001	29593529
11	*PNPLA3*	rs738409	C>G	NC_000022.11:g.43928847C>G	p.Ile148Met	2283	Multiple groups/ Несколько групп	Hepatotoxicity/ Гепатотоксич-ность	0.001	24533712

Notes: HGVS – Human Genome Variation Society; N – sample size; all SNPs refer to missense variants affecting protein coding regions; amino acid changes are described using standard protein sequence numbering; created by the authors.

Примечания: HGVS – Human Genome Variation Society; N – размер выборки; все SNP относятся к миссенс-вариациям, влияющим на кодирующие области белков; изменения аминокислот описаны с использованием стандартной нумерации последовательностей белков; таблица составлена авторами.

prioritizing SNPs that have a higher potential risk of side effects of NHL drugs. The SNPs were categorized into three groups: benign, possibly damaging, and probably damaging based on PolyPhen-2 scores. If it is in the score between (0.00 to 0.15), it is benign, then if it is in the score (0.15 to 0.85), it is moderate (possibly damaging), but if it is in the score (0.85 to 1.0), it is very malignant (probably damaging) [11]. So that the gene variant is said to be increasingly malignant if the score is getting closer to one, from this, researchers exclude SNPs that have a potential risk of less than 0.15 (benign).

The results of the research from 11 SNPs analyzed with SNPNexus only got 4 variants of the highest data score. Priority analysis targeted the highest ratings of 0.944 and 0.912, two of the eight missense SNP variants rs738409 and rs12210538 being highly dangerous variants. Then, with scores of 0.755 (rs2229109) and 0.505 (rs56022120) are moderate variations, which can be dangerous. So that the 4 SNP data have great potential to cause side effects of NHL chemotherapy drugs. These variations have the potential to be used as biomarkers for the purpose of tracking therapies that may cause side effects of chemotherapy drugs used in NHL and for the purpose of predicting possible side effects [12].

Distribution of genetic variants causing adverse reactions

Table 3 and Figure 1 present the allele frequencies of gene variants associated with adverse drug reactions to NHL therapy across different global populations, including Africa, America, Asia, and Europe. These data were extracted from the 1000 Genomes Project using SNPnexus (https://snp-nexus.org/) and Ensembl Genome Browser (https://grch37.ensembl.org/).The purpose of this mapping is used to see the distribution of susceptibility to side effects of NHL drugs in various world populations. Allele frequencies are different in each population Allele frequencies for each SNP vary across African, American, European, and Southeast Asian populations, as presented in Table 3.

Discussion

SLC22A16

A number of small molecules are transported across the cell membrane by the *SLC22A16* gene, which is a member of the *SLC22* gene family [11]. *SLC22A16* in particular is known as an organic cation transporter. The protein encoded by this gene has an crucial role in the transportation of certain compounds into cells, such as Doxorubicin. Variants in the *SLC22A16* gene, which encodes the transporter for doxorubicin, can affect drug toxicity by altering the efficiency of doxorubicin uptake into cells. Loss-of-function variants decrease drug accumulation, reducing toxicity, but can also decrease therapeutic efficacy. On the flip side, doxorubicin accumulation is increased by gain-of-function variants or overexpression, which can lead to oxidative stress on the heart and hematological damage (such as neutropenia). Genetic polymorphisms such as rs12210538 have been linked to individual variation in sensitivity to doxorubicin side effects, making them relevant for pharmacogenomics-based personalized medicine [13].

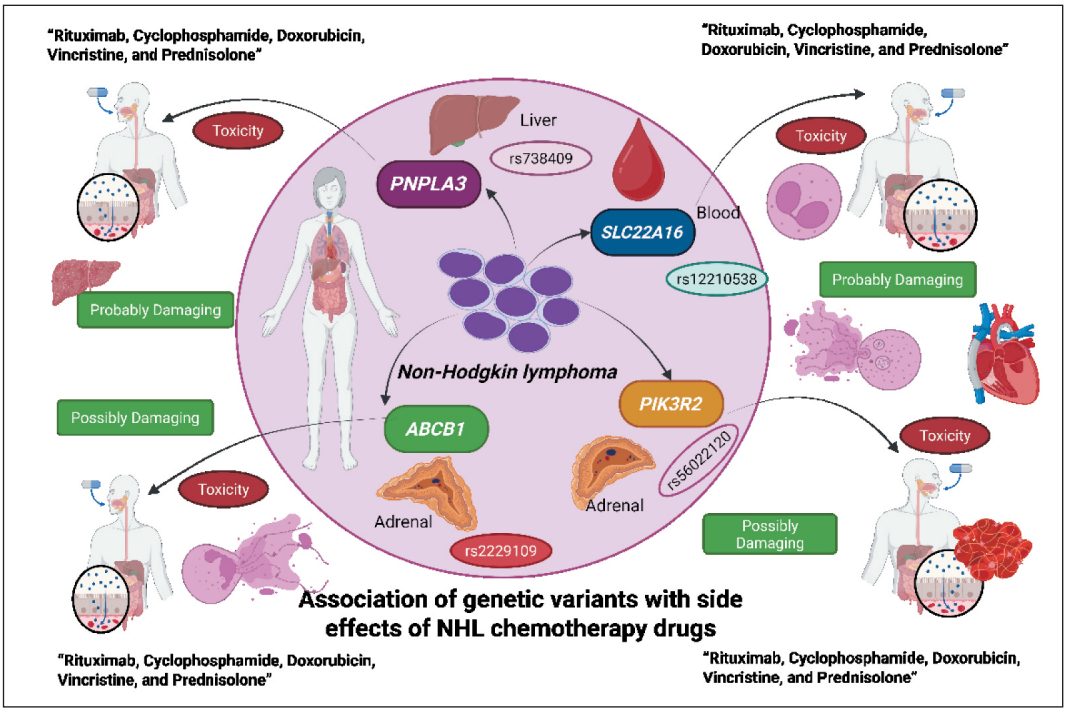


Fig. 1. Prioritized SNPs and their Associated Adverse Drug Effects in NHL Chemotherapy. Notes: created in BioRender by Muhammad Irham, L. (2025). https://BioRender.com/xik6jj9

Рис. 1. Приоритетные однонуклеотидные полиморфизмы и связанные с ними побочные эффекты химиотерапии при НХЛ. Примечание: рисунок выполнен в BioRender Мухаммадом Ирхамом, Л. (2025). https://BioRender.com/xik6jj9

Table 2/Таблица 2

Priority analysis of SNPs associated with adverse effects of NHL and their effect on protein levels

Приоритетный анализ однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с неблагоприятными эффектами химиотерапии, и их влияние на уровень белка

No	SNP/ Однонуклеотидные полиморфизмы	Chromosome/ Хромосомы	Gene/ Гены	Score/ Счет	Prediction/ Прогноз	Consequence/ Последствия
1	rs738409	22	*PNPLA3*	0.944	Probably Damaging/ Вероятно повреждающий	Missense/ Миссенс-мутация
2	rs12210538	6	*SLC22A16*	0.912	Probably Damaging/ Вероятно повреждающий	Missense/ Миссенс-мутация
3	rs2229109	7	*ABCB1*	0.755	Possibly Damaging/ Вероятно повреждающий	Missense/ Миссенс-мутация
4	rs56022120	19	*PIK3R2*	0.505	Possibly Damaging/ Вероятно повреждающий	Missense/ Миссенс-мутация

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Allele frequencies in various populations and their potential susceptibility to NHL adverse drug events

Частоты аллелей в различных популяциях и их потенциальная восприимчивость к побочным лекарственным эффектам при лечении НХЛ

No	Chr/ Хромосомы	Gene/ Гены	SNP/ Однонуклеотидные полиморфизмы	Allele/Аллели		Frequency/Частота				
				Ref	Alt	AFR	AMR	EAS	SAS	EUR
1	22	*PNPLA3*	rs738409	C	G	0.12	0.48	0.35	0.25	0.23
2	6	*SLC22A16*	rs12210538	A	G	0.01	0.15	0.00	0.09	0.24
3	7	*ABCB1*	rs2229109	C	T	0.00	0.02	0.00	0.01	0.03
4	19	*PIK3R2*	rs56022120	C	T	0.00	0.09	0.04	0.06	0.01

Notes: Chr – chromosome; Ref – reference; Alt – alternative; AFR – Africa; AMR – America; EAS – East Asian; SAS – South Asian; EUR – Europe; created bu the authors.

Примечания: Chr – хромосома; Ref – ссылка; Alt – альтернатива; AFR – Африка; AMR – Америка; EAS –Восточная Азия; SAS – Южная Азия; EUR– Европа; таблица составлена авторами.

A vulnerability to grade 3–4 Febrile Neutropenia (FN) was linked to the rs12210538 (A>G) polymorphism in the *SLC22A16* gene, according to an Iranian study. This study's findings highlight the critical need to assess genetic diversity as a potential contributor to cancer treatment-related side effects. Grade 3–4 FN was not significantly associated with *SLC22A16* polymorphisms in our study, however there was a trend in the data that pointed to the A allele of *SLC22A16* (rs12210538 A>G) as a potential risk factor. This is evident from the p-value=0.110 with OR=2.984 and CI=0.743–11.988, which indicates an increased risk although it has not reached the level of statistical significance. In contrast, the G allele of the same gene showed potential protection against the condition, with p=0.548, OR=0.78, and CI=0.35–1.72. These results suggest a pattern of differential effects of the two alleles in relation to susceptibility to FN, where the A allele tends to increase risk, while the G allele potentially provides a protective effect. The results are not yet statistically significant, but the patterns show that more samples and validation in more populations are needed to make these conclusions stronger [14].

Furthermore, these results emphasize the need to consider molecular factors, including genetic polymorphisms such as *SLC22A16*, when assessing cancer patients' likelihood of developing severe neutropenia, especially those in the high-risk category. The identification of such genetic biomarkers will support precision medicine approaches, where patient treatment and monitoring can be personalized based on individual genetic profiles. By understanding these genetic variations, it is hoped that clinicians will be able to identify patients who are more susceptible to toxic side effects such as grade 3–4 neutropenia and optimize prevention strategies and management of cancer therapy to improve patient clinical outcomes [14].

GSTP1

Being the most abundant GST expressed in adult lungs, glutathione S-transferase P1 (*GSTP1*) is an isoenzyme within the glutathione-S transferase (GST) enzyme system. There is a robust correlation between *GSTP1* and cellular oxidative stress regulation, cell death suppression, and cytotoxic metabolism enhancement, according to recent studies [15]. Cyclophosphamide and other chemotherapy medications are detoxified in large

part by the glutathione S-transferase P1 enzyme, which is encoded by the *GSTP1* gene [16]. Metabolic activation of the prodrug cyclophosphamide yields a cytotoxic molecule and other hazardous byproducts, including acrolein, which can cause harm to normal cells. The enzyme *GSTP1* helps reduce toxicity by binding these toxic metabolites using glutathione molecules so that the metabolites are more easily excreted [17].

Polymorphisms in the *GSTP1* gene, particularly the A>G nucleotide substitution (rs1695), may affect the enzymatic activity of *GSTP1*. This substitution can reduce the enzyme's detoxification capacity, resulting in the accumulation of toxic metabolites from chemotherapy agents. Such impaired metabolism is associated with an increased risk of treatment-related adverse effects, including neutropenia and gastrointestinal toxicity, in patients undergoing cyclophosphamide-based therapy [18]. A study involving 102 Japanese female patients receiving cyclophosphamide and epirubicin chemotherapy found a significant association between the A>G variant and the incidence of FN, with a p-value of 0.001. These findings indicate that the A>G polymorphism in *GSTP1* may serve as a useful pharmacogenetic biomarker for cancer patients to use in predicting the efficacy and safety of their treatments, opening the door to a more tailored method of cancer care [19].

NAT2

A number of xenobiotic chemicals contain aromatic and heterocyclic amines, which are processed in phase II of the metabolic pathway by the enzyme N-acetyltransferase 2 (*NAT2*). The main function of the *NAT2* gene is to regulate the metabolism of various drugs, including cyclophosphamide, a chemotherapeutic agent often used in cancer treatment. Polymorphisms in the *NAT2* gene cause variations in the activity of the enzyme in converting drugs in the body, which impacts the effectiveness of treatment as well as the risk of toxicity. This variation in activity divides *NAT2* phenotypes into three main categories, namely fast acetylators, intermediate acetylators, and slow acetylators. Individuals with the slow acetylator phenotype have a slower metabolism, so drugs such as cyclophosphamide tend to stay longer in the body in their active form. This increases the risk of side effects and toxicity, including significant anemia in patients undergoing chemotherapy [20].

This study demonstrated a significant association between the T>C nucleotide substitution in the *NAT2* gene (rs1801280) and an increased risk of anemia in individuals receiving cyclophosphamide-based chemotherapy. This single nucleotide polymorphism is believed to alter the enzymatic activity of *NAT2*, disrupting drug metabolism and causing accumulation of cyclophosphamide in the body. As a result, increased drug levels can cause hematological toxicity, especially anemia, due to damage to red blood cells. Statistical analysis showed a strong correlation, with an OR of 5.65, 95 % CI of 2.23–14.33, and p-value of 0.0002. This variant T>C causes metabolic changes that cause cyclophosphamide to build up in the body. This leads to anemia and damage to red blood cells [21].

These findings highlight the importance of nucleotide substitutions for the *NAT2* polymorphism prior to initiation of cyclophosphamide therapy to predict the risk of hematologic toxicity, including anemia. Clinicians can adapt medicine doses or pick alternative therapeutic procedures to lessen the likelihood of side effects by understanding the patient's acetylation phenotype. This method is consistent with precision medicine's tenets, which, according to each patient's unique genetic makeup, seek to optimise therapy efficacy while minimising toxicity. Furthermore, this study also emphasizes the need for additional research with larger and more diverse populations to validate these results, as well as to comprehend the deeper molecular mechanisms linking *NAT2* polymorphisms to the incidence of anemia in patients undergoing chemotherapy.

ATM

The *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) gene is a gene that encodes an important protein kinase that functions in DNA repair, cell cycle regulation, and response to genetic damage. Variants in this gene can lead to impaired DNA repair function, thereby increasing susceptibility to chemotherapy-induced genetic stress. In the context of chemotherapy-induced nausea toxicity, polymorphisms in the *ATM* gene (rs1801516), have been linked to a higher risk of nausea in patients undergoing chemotherapy. Studies show that patients with the rare A allele of this polymorphism have up to twice the risk of experiencing nausea compared to non-carriers. In fact rare homozygotes for this variation can really more than nine times increase the likelihood of experiencing severe nausea [22].

Research by K. Tecza et al. [18] examined how specific genetic variations influence the risk of nausea in chemotherapy patients. One key finding was the significant association between the G>A nucleotide substitution in the *ATM* gene (rs1801516) and the occurrence of early acute nausea in breast cancer patients. Individuals carrying the A allele showed a markedly increased risk of severe nausea during the early phase of treatment, with an OR of 9.31 (95 % CI: 1.94–45.25; p=0.005). When this genetic factor was combined with younger age (≤39 years), the cumulative risk increased substantially, reaching an OR of 23.5 (95 % CI: 1.85–299.04; p=0.014). These findings underscore the importance of integrating genetic and clinical factors in predicting chemotherapy-induced nausea, highlighting the potential utility of the G>A variant in ATM as a biomarker for treatment risk assessment [18].

ABCB1

The efflux transporters for the medication R-CHOP, which is used to treat NHL, are encoded by the ATP-binding cassette subfamily B member 1 (*ABCB1*) and *ABCC1* genes. It has long been recognised

that *ABCB1* acts as a transporter for hydrophobic medicines, including anthracyclines, etoposide, and vinca alkaloids, which are commonly administered during NHL treatment. Multiple treatment-related side effects were associated with the rs2229109 *ABCB1* gene variant in this investigation. Serious side effects, including FN (P=0.039) and vomiting (P=0.043), were associated with rs2229109 in the R-ACVBP treatment group. On the other hand, according to Jordheim et al. (2015), the same polymorphism was linked to diarrhoea (p=0.041), vomiting (p=0.031), and mucositis (p=0.004) in the R-CHOP group. Studies conducted by Amin (2013) and S. Yao et al. (2014) demonstrated that certain SNP in this gene were not always associated with serious haematologic or gastrointestinal side effects in breast cancer patients using doxorubicin and cyclophosphamide. But this study found a substantial connection for SNP rs2229109. The rs2229109 polymorphism is a non-synonymous polymorphism, so it is likely to produce a variety of proteins with different activities, which may affect the toxicity response to therapy [23].

According to one Iranian study, having the genetic variant (rs10276036 C>T) in *ABCB1* makes one more likely to experience grade 3–4 FN. There was no statistically significant correlation between the *ABCB1* gene variant and grade 3–4 FN, according to the analysis. Having said that, there was a trend towards an increased risk of grade 3–4 FN associated with the C allele of the *ABCB1* polymorphism (rs10276036 C>T) (p=0.315, OR=1.50, 95 % CI=0.67–3.31). In contrast, the T allele of the same polymorphism appeared to have a protective effect against this condition (p=0.13, OR=0.51, 95 % CI=0.21–1.22). This finding indicates a potential contribution of certain alleles of the *ABCB1* gene in influencing the body's response to chemotherapy, although not strong enough to reach statistical significance. Further evaluation of the molecular role of this gene may provide additional insights into managing the risk of toxicity in cancer patients [14].

CYP2B6

CYP2B6 is a gene that encodes an enzyme in the cytochrome P450 family, which plays an significant role in drug metabolism, including chemotherapy. Genetic polymorphisms in *CYP2B6* can affect the body's ability to metabolize these drugs, which in turn can affect side effects such as nausea that often occur in patients undergoing cancer therapy. Variants such as rs2279343 are known to affect enzymatic activity and influence the risk of chemotherapy-induced toxicities. Research suggests that individuals with certain variants of *CYP2B6* may be more susceptible to gastrointestinal toxicity, including nausea, during cancer therapy. When managing nucleotide substitutions-based treatments to lessen adverse effects such as nausea, it is vital to take this pharmacogenomic feature into account since the distribution of this polymorphism differs between populations [24, 25].

The *A>G* nucleotide substitution in the *CYP2B6* gene (rs2279343) has been significantly associated with the risk of oral mucositis in patients undergoing HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation and receiving cyclophosphamide-based conditioning. According to data from PharmGKB, the presence of the G allele was linked to a higher risk of mucositis, while the A allele appeared to have a protective effect. Statistical analysis showed a p-value of 0.007 and OR of 3.03 (95 % CI: 1.37–6.73), suggesting that this variant may serve as a predictive marker for mucositis-related toxicity in patients receiving cyclophosphamide therapy [26].

XRCC1

One gene involved in the excision base repair (BER) pathway is *XRCC1*, which stands for X-ray repair cross-complementing 1. This gene helps restore the integrity of DNA damaged by external factors such as radiation or chemical compounds. The *XRCC1* protein acts as an adaptor that recruits important enzymes to repair oxidized or alkylated DNA bases, making it a key element in maintaining genome stability. Polymorphisms in the *XRCC1* gene, particularly the rs25487 variant, have been associated with variations in response to chemotherapy, including toxic side effects such as nausea and severe neutropenia. The DNA repair pathway involving *XRCC1* plays a critical role in repairing damage induced by chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and cisplatin. In a cohort study involving 322 breast cancer patients receiving cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil (FAC) chemotherapy, the T>C nucleotide substitution in the *XRCC1* gene (rs25487) was significantly associated with an increased risk of nausea. Statistical analysis showed a strong correlation, with a p-value of 0.032, OR of 3.13, and 95 %, CI of 1.1–8.94, suggesting that this variant may influence gastrointestinal side effects during chemotherapy [21]. In a separate study of 104 ovarian cancer patients treated with cisplatin and cyclophosphamide, the same T>C variant was associated with a higher risk of severe neutropenia. The analysis yielded a p-value of 0.009, OR of 3.02, and CI of 1.33–6.88, indicating that this polymorphism contributes to hematological toxicity across different therapies and patient populations. These findings suggest that the SNP rs25487 in *XRCC1* plays an important role as a predictive biomarker in NHL chemotherapy toxicity [27].

ERCC1

This nucleotide excision repair (NER) pathway is involved in DNA repair, and one gene that contributes to this process is *ERCC1*. In order to fix DNA damage caused by genotoxic agents, such as ultraviolet radiation and toxic chemicals used in chemotherapy, the *ERCC1* protein collaborates with other proteins like XPF. To avoid cancer-causing variant buildup, this DNA repair mechanism is crucial. Cancer treatments such as cisplatin-cyclophosphamide can

have different effects in different people depending on *ERCC1* polymorphisms, such as the one in the rs3212986 variant. Tumour response to chemotherapy and normal tissue toxicity can be influenced by these genetic differences, which may impact DNA repair efficiency [28].

The C>A nucleotide substitution in the *ERCC1* gene (rs3212986) has been reported to have a significant association with the risk of neutropenia in breast cancer patients undergoing chemotherapy with the FAC regimen (fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide). In a cohort study involving 321 female patients, the presence of the A allele was associated with an increased risk of severe neutropenia, while the C allele appeared to confer a protective effect. The analysis yielded a statistically significant result with a p-value of 0.006, OR of 5.45, and a 95 % CI of 1.62–18.29, indicating a strong association between the C>A polymorphism and hematological toxicity during treatment. These results suggest that SNP rs3212986 may be a candidate genetic biomarker in predicting the risk of hematological toxicity in cancer patients receiving chemotherapy [18].

MUTYH

The *MUTYH* gene (MutY homolog) is a gene involved in DNA repair, specifically in the oxidative base repair process. It encodes a glycosylase enzyme that repairs base pairing errors that occur due to oxidative damage, such as the variant of guanine to 8-oxoguanine. The main role of the *MUTYH* gene is to maintain genome stability by preventing the accumulation of variants that can lead to disease, including cancer. DNA damage is the main mechanism used by chemotherapy drugs to kill cancer cells. Cancer patients may have impaired DNA repair capabilities due to polymorphisms or variants in the *MUTYH* gene. Haematologic toxicity, mucositis, and other DNA damage-related organ damage may become more likely as a result of this [29].

Several studies suggest that variants or genetic variants in *MUTYH* may contribute to the toxicity of chemotherapy drugs, especially if the drugs produce significant oxidative stress or DNA damage, such as cyclophosphamide or other alkylating agents. Patients with *MUTYH* variants is potentially more susceptible to the adverse consequences of chemotherapy due to the lack of ability to repair DNA damage induced by such therapy. The results demonstrated that the C>T nucleotide substitution in the MUTYH gene (rs3219484) was significantly associated with the incidence of severe neutropenia in patients undergoing chemotherapy. This variant was linked to an increased risk of grade 3–4 neutropenia, with a highly significant p-value of 0.001, OR of 0.01, and a 95 % CI of 0.00–0.22. The presence of the C allele appeared to increase susceptibility to hematological toxicity, whereas the T allele was associated with a reduced risk. These findings strengthen the potential of the rs3219484 SNP as a predictive genetic biomarker in the management of chemotherapy-induced neutropenic toxicity [21].

PIK3R2

Part of the PI3K-AKT-mTOR signalling cascade, the *PIK3R2* gene encodes the phosphoinositide-3 -kinase (PI3K) regulatory subunit p85β. Growth, survival, and metabolism are just a few of the critical cellular processes regulated by this system. Variants or overexpression of *PIK3R2* can accelerate cancer cell development and contribute to chemotherapy resistance in several malignancies, including leukaemia and lymphoma, which activate this pathway. One of the most important targets in cancer treatment, especially for leukaemia, is the PI3K-AKT-mTOR signalling pathway. Inhibitors targeting this pathway have demonstrated promise in enhancing treatment outcomes and overcoming chemotherapy resistance. Although direct research into the specific association of *PIK3R2* with chemotherapy side effects is limited, alterations to this pathway could potentially affect drug toxicity, including cyclophosphamide-based chemotherapy and other treatments that affect hematology [30].

Multiple studies have reported a significant association between the C>T nucleotide substitution in the *PIK3R2* gene (rs56022120) and the incidence of chemotherapy-induced neutropenia in women with breast cancer. In patients treated with a combination of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil, this variant was identified as a key risk factor. A genome-wide association study (GWAS) involving 3,252 patients (1,617 cases and 1,635 controls) demonstrated that the presence of the T allele was strongly associated with an increased risk of grade 3–4 neutropenia. Statistical analysis revealed a highly significant p-value of 2.29×10^{-6} and an OR of 3.12, indicating a strong correlation between the C>T polymorphism in PIK3R2 and susceptibility to hematological toxicity during chemotherapy. This connection is also influenced by the mTOR, PI3K, and P53 pathways, which are implicated in regulating the response to chemotherapy treatments. Thus, these SNPs have great potential to aid in understanding variations in individual responses to chemotherapy treatment and open up the possibility of developing more appropriate therapeutic strategies in the future [31].

PNPLA3

It is essential for the regulation of hepatic lipid metabolism that the *PNPLA3* gene, also known as adiponutrin, be present. It is highly linked to cirrhosis, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), and an increased risk of hepatocellular carcinoma. This association is mainly associated with the rs738409 variant, which involves the substitution of isoleucine for methionine at position 148. This polymorphism may reduce the ability to metabolize lipids and increase fat accumulation in the liver, leading to susceptibility to oxidative stress. In the context of chemotherapy with drugs such as vincristine, doxorubicin, prednisone, and cyclophosphamide, *PNPLA3* has been associated with hepatotoxicity. The rs738409 variant may worsen liver damage caused by

the side effects of these drugs, especially in patients with a genetic susceptibility to fat accumulation in the liver. Doxorubicin and cyclophosphamide create stress and inflammation in the liver, and this effect is made worse by the presence of the *PNPLA3* (rs738409) genetic variation. Systemic toxicity and chemotherapeutic medication efficacy may also be affected by metabolic impairment caused by this variation [32].

Vincristine, daunorubicin, prednisone, cyclophosphamide, and asparaginase were among the chemotherapy drugs examined in a study involving patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The analysis revealed that the C>G nucleotide substitution in the *PNPLA3* gene (rs738409) was significantly associated with a higher risk of severe hepatotoxicity (grade 3–4), with an OR of 2.69 (95 % CI: 1.09–6.64; p=0.029). Additionally, this variant showed a near-significant association with moderate to severe hepatotoxicity (grade 2–4), with an OR of 2.06 (95 % CI: 0.99–4.29; p=0.051), indicating its potential role in contributing to liver damage. Another study conducted in a cohort of 2,283 pediatric patients with precursor cell lymphoblastic leukemia treated with multi-agent chemotherapy regimens including cyclophosphamide, cytarabine, daunorubicin, doxorubicin, mercaptopurine, methotrexate, pegaspargase, thioguanine, and vincristine also found a significant association between the presence of the G allele and elevated liver enzyme levels. This association yielded an OR of 1.26 (95 % CI: 1.12–1.41; p=0.0001), further supporting the role of the C>G variant in *PNPLA3* as a key contributor to chemotherapy-induced hepatic toxicity [33].

Prioritization Analysis of Genes that Induce Side Effects of NHL Drugs

Patients receiving R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) chemotherapy are at a higher risk of liver toxicity if they have the rs738409 variant in the *PNPLA3* gene. This variant causes substitution of the amino acid isoleucine to methionine, which significantly impairs the function of *PNPLA3* in lipid metabolism in the liver. As a result, fat accumulation in the liver (hepatic steatosis) occurs, which makes hepatocytes more susceptible to damage from oxidative stress induced by hepatotoxic drugs such as doxorubicin [34]. Also, because the active medication concentration is already high in the body, the hepatic metabolic dysfunction brought on by this variant can make systemic toxicity much worse. The R-CHOP treatment includes the drugs doxorubicin and cyclophosphamide, both of which are known to induce liver cell membrane damage by producing reactive oxygen species (ROS) and liver injury by interfering with enzyme metabolic pathways in the liver. The presence of the rs738409 variant increases susceptibility to these toxicity effects, so patients with this variant require closer monitoring of liver function, such as routine measurement of ALT and AST enzymes during therapy. Personalised medicine makes use of the rs738409 variant as a biomarker to determine which patients are most likely to experience liver toxicity. This information can then be used to modify treatment plans, such as reducing the dosage of drugs that are known to be harmful to the liver or switching to safer alternatives. Thus, the identification of the rs738409 variant in the *PNPLA3* gene may contribute significantly to the safer and more effective management of cancer therapy [35].

In patients undergoing R-CHOP chemotherapy, the rs12210538 variant in the *SLC22A16* gene is linked to an elevated risk of neutropenia and cardiotoxicity [36]. The doxorubicin transporter protein is encoded by the *SLC22A16* gene; the rs12210538 variant, which is deemed «Probably Damaging,» changes the protein's function. Based on data from various genetic sources, this variant changes the amino acid methionine (Met) to Threonine (Thr) at position 375 in the OCT6 (Organic Cation Transporter 6) protein encoded by *SLC22A16*.This variant may increase the accumulation of doxorubicin in hematopoietic cells, thereby exacerbating the effects of bone marrow suppression leading to a decrease in neutrophil count. This increases the patient's susceptibility to serious infections during therapy. Additionally, this variant could heighten the danger of cardiotoxicity, as doxorubicin produces ROS that harm the heart. This is particularly true if the drug accumulates more in cardiac tissue than usual as a result of transporter malfunction. As a result, patients with this variant are more prone to cardiomyopathy or congestive heart failure, which are serious complications of doxorubicin therapy. Clinically, the presence of the rs12210538 variant in *SLC22A16* can be used as a genetic biomarker to predict toxicity, allowing clinicians to adopt mitigating measures, such as doxorubicin dose adjustment, use of cardioprotective agents such as dexrazoxane, or drug replacement with less toxic agents [12]. Furthermore, patients carrying this variant must undergo stringent monitoring of their haematologic and cardiac functions, which includes the preventative administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and examinations of heart function, such as echocardiography. The discovery of the rs12210538 variant has major implications for the development of personalised medicine with the goal of making cancer treatments safer and more effective.

Neutropenia toxicity in patients receiving R-CHOP treatment is significantly associated with the rs2229109 variant in the *ABCB1* gene. One transporter protein that helps cells remove medicines, including doxorubicin and other chemotherapeutic treatments, is encoded by the *ABCB1* gene [37]. Position 400 of the P-glycoprotein protein has the amino acid Serine (Ser) substituted for Asparagine (Asn) due to the rs2229109 variant. The rs2229109 variant, which is a missense variation in amino acids and has a “Possibly Damaging” rating, has the potential to decrease the transporter’s effectiveness and increase the buildup of doxorubicin in bone marrow haematopoietic cells. It is possible

that neutrophil precursors will be more severely damaged by the elevated doxorubicin concentration in haematopoietic cells, leading to severe neutropenia. Chemotherapy often causes neutropenia, a condition that puts patients at increased risk for dangerous infections. Due to less effective drug metabolism, people with the rs2229109 variant may be at a higher risk of experiencing bone marrow suppression caused by doxorubicin. In clinical practice, this variant can be utilised as a biomarker to forecast the likelihood of neutropenia in R-CHOP patients, enabling doctors to take precautions like giving G-CSF to patients before they get the treatment or adjusting the dosage of doxorubicin. If you want to catch neutropenia early, it's best to have your blood count checked more frequently. Therefore, the discovery of the rs2229109 variant in the *ABCB1* gene is significant for the control of neutropenia toxicity and lends credence to the idea that personalised medicine can enhance cancer treatment safety [38].

Individuals receiving R-CHOP chemotherapy may be at increased risk for neutropenia toxicity if they carry the rs56022120 variant in the *PIK3R2* gene. Haematopoietic cells and all other cells rely on specific signalling pathways for their survival, differentiation, and proliferation; one such pathway is encoded by the *PIK3R2* gene [39]. The rs56022120 variant, which is classified as Possibly Damaging and causes an amino acid change (missense), may disrupt the normal function of PI3K in supporting hematopoiesis. The p85-β protein, which is a regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase (PI3K), undergoes an amino acid change due to the rs56022120 variant in the *PIK3R2* gene. Specifically, this variant changes the amino acid Threonine (Thr) to methionine (Met) at position 196 in the protein. This disruption may lead to a decreased ability of hematopoietic precursor cells to develop into neutrophils, especially when affected by the toxicity of drugs such as doxorubicin in the R-CHOP protocol. Doxorubicin, which is one of the main components of R-CHOP, is known for its properties to cause oxidative stress and DNA damage in hematopoietic cells. The presence of the rs56022120 variant in *PIK3R2* may exacerbate these effects by weakening signaling mechanisms that protect cells from apoptosis, thereby increasing the risk of severe neutropenia [36]. Prophylactic administration of G-CSF and more stringent haematologic monitoring during treatment may be necessary for patients with this variant to reduce the likelihood of neutropenia. As a result, the discovery of the *PIK3R2* gene variant rs56022120 could pave the way for safer and more effective personalised therapy by serving as a biomarker for the prediction and management of neutropenia toxicity.

Distribution of Genetic Variants of induce advers drug reaction

NHL treatment-related adverse effects may be influenced by the distribution patterns of allele frequencies of SNP differences between groups, as shown in Table 3 and Figure 2. SNP rs738409 in the *PNPLA3* gene has an alternative allele G with

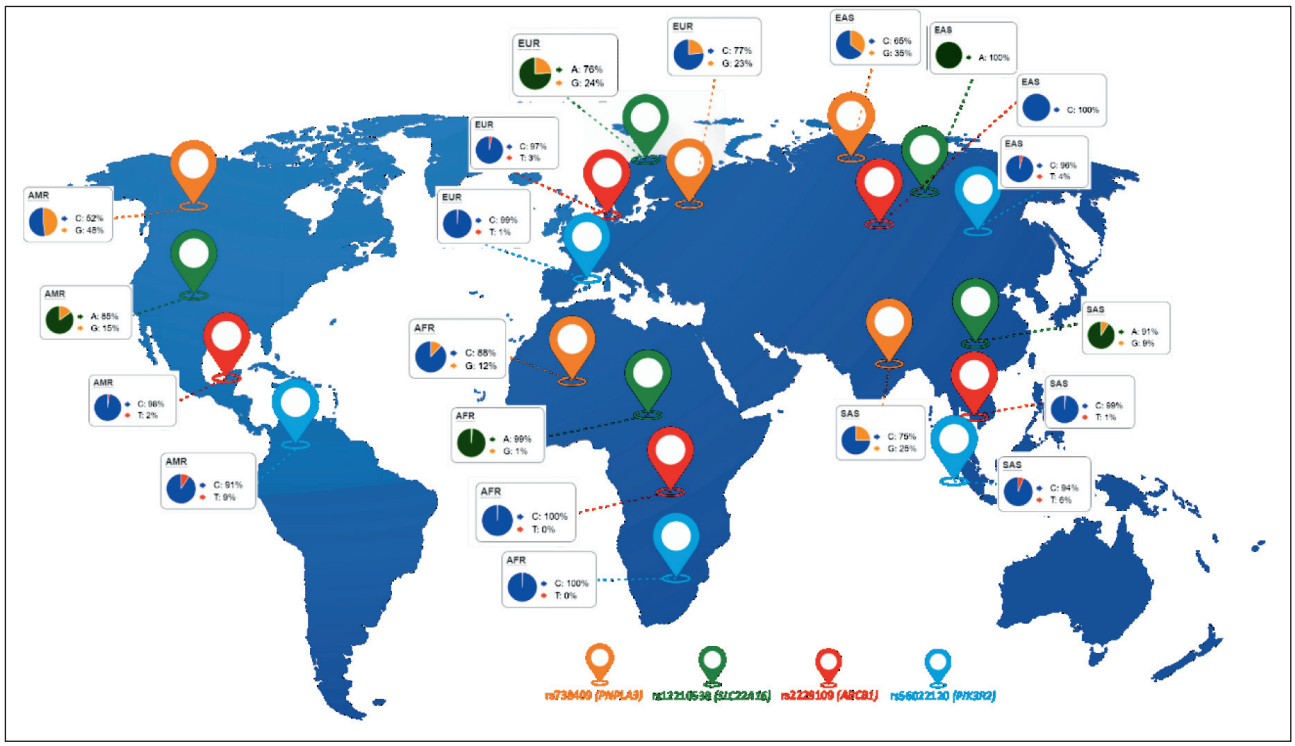


Fig. 2. An overview of allele frequency analysis for gene expression across different continents of the world. Notes: AFR – Africa; AMR – America; SAS – South Asia; EAS – East Asia Summit; EUR – Europe; created by the authors

Рис. 2. Частота аллелей экспрессии генов на разных континентах. Примечания: AFR – Африка; AMR – Америка; SAS – Южная Азия; EAS – Восточная Азия; EUR – Европа; рисунок выполнен авторами

the highest frequency in American (AMR) (0.48) and East Asian (EAS) (0.35) populations, followed by South Asian (SAS) (0.25) and European (EUR) (0.23) populations, while African (AFR) has the lowest frequency (0.12). This distribution indicates potential differences in drug response or risk of side effects between populations based on these genetic alleles. According to earlier research, the *PNPLA3* G alternative allele is linked to poor liver metabolism, which may exacerbate side effects of drugs, especially those metabolized in the liver.

Other SNPs, such as rs12210538 in the *SLC22A16* gene, showed the highest alternative G allele frequency in the EUR population (0.24) and the AMR population (0.15), while EAS had no frequency (0.00), and lower values were found in SAS (0.09) and AFR (0.01). This variation is relevant as *SLC22A16* is an organic transporter that plays a role in drug pharmacokinetics. Related studies have shown that variations in this gene may affect sensitivity to chemotherapeutic agents, such as anthracyclines, which are often used in NHL therapy. The different frequencies of these SNPs emphasize the importance of a precision medicine approach in NHL treatment, taking into account population genetic variation to optimize efficacy and minimize the risk of side effects.

Other than rs738409 and rs12210538, all of the SNPs in the table display distinct distribution patterns that should be taken into account when dealing with NHL treatment. The EUR population has the highest frequency of the alternative T allele for SNP rs2229109 in the *ABCB1* gene (0.03), while other populations, like those in AFR and EAS, have extremely low frequencies or none at all (AFR: 0.00, EAS: 0.00). The ABCB1 gene encodes P-glycoprotein, an important protein in the mechanism of drug removal from cells. Previous research has demonstrated that medication resistance can be influenced by changes in this gene, particularly in relation to specific chemotherapeutic drugs utilised to treat NHL. The low frequency in non-European people could mean that drug resistance is less likely, but it could also mean that drug toxicity from over-accumulation is more likely.

When looking at the *PIK3R2* gene SNP rs56022120, the T alternative allele was most common in the AMR population (0.09), followed by EAS (0.04), SAS (0.06), and EUR (0.01), but was completely absent in AFR (0.00). All cells, including lymphoma cells, rely on the *PI3K-Akt* signalling pathway, of which *PIK3R2* is an integral component. There has been a rise in the use of *PI3K* inhibitor-based treatments for NHL, and genetic studies on this pathway have connected certain SNP polymorphisms with varying responses to these treatments. Understanding the efficacy of targeted treatments in specific ethnic groups and the likelihood of adverse effects like metabolic dysfunction may be possible by comparing the prevalence of these alleles in various populations. Previous studies have also demonstrated that variation in the prevalence of polygenic diseases can often be explained by differences in allele frequencies across populations. For example, research on liver cancer incidence has shown that populations with higher frequencies of risk alleles tend to have a greater disease burden [40]. This supports the hypothesis that genetic variation, especially in minor alleles, contributes to the interethnic variability in drug-induced toxicity [37]. These findings highlight the relevance of considering population-specific allele distributions when developing pharmacogenomic approaches to minimize adverse drug reactions.

Thus, the variation in SNP frequencies across these populations suggests the importance of considering genetic data in the design and delivery of individualized therapies. In order to foster the creation of treatments based on precision medicine, additional research is required to validate the link between these SNPs and drug toxicity and clinical response in particular subjects. Since these genetic variants were derived from studies that utilised genomic and bioinformatics databases, it is essential to keep in mind that they have limitations. New variant annotations have been added to the PharmGKB database, which necessitates further examination. To validate the outcomes of this investigation, more testing utilising experimental and clinical trials is necessary.

Conclusion

Using a bioinformatics method, this study was able to identify SNP that may cause chemotherapy-related side effects in patients with NHL. Of the 192 SNPs that met the inclusion criteria, 11 validated SNPs showed relevance to drug toxicity, including *SLC22A16*, *GSTP1*, *NAT2*, *ATM*, *ABCB1*, *CYP2B6*, *XRCC1*, *ERCC1*, *MUTYH*, *PNPLA3*, and *PIK3R2* genes. These genetic variations affect drug metabolism and toxicity responses, such as neutropenia, hepatotoxicity, nausea, and other organ damage. Allele distribution across populations showed differences in susceptibility to drug side effects, emphasizing the importance of precision medicine approaches in NHL therapy. SNPs such as rs738409 (*PNPLA3*) and rs12210538 (*SLC22A16*) have different frequencies among populations, providing insights for personalization of therapy based on patients' genetic profiles. Prioritization analysis showed SNPs most at risk for adverse events, such as rs738409, rs12210538, rs2229109 and rs56022120. This study demonstrates the great potential of using genomic data to develop predictive biomarkers in managing adverse events of NHL therapy. However, further experimental and clinical studies are needed to validate these findings and support their clinical applicability.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(20): 2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

2. *Pratap S., Scordino T.S.* Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. Exp Mol Pathol. 2019; 106: 44–51. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.11.008.

3. *Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A.* Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025; 75(1): 10–45. doi: 10.3322/caac.21871.

4. *Shahid R., Gulzar R., Avesi L., Hassan S., Danish F., Mirza T.* Immunohistochemical profile of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. J Coll Physicians Surg Pak. 2016; 26(2): 103–7.

5. *Abramson J.S.* Transformative clinical trials in non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015; 15s: s141–46. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.006.

6. *Abbasi S., Totmaj M.A., Abbasi M., Hajazimian S., Goleij P., Behroozi J., Shademan B., Isazadeh A., Baradaran B.* Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: Novel cell therapy for hematological malignancies. Cancer Med. 2023; 12(7): 7844–58. doi: 10.1002/cam4.5551.

7. *MacKenzie M., Hall R.* Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. Can J Anaesth. 2017; 64(1): 45–64. English. doi: 10.1007/s12630-016-0748-1.

8. *Conyers R., Devaraja S., Elliott D.* Systematic review of pharmacogenomics and adverse drug reactions in paediatric oncology patients. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(4). doi: 10.1002/pbc.26937.

9. *Ovejero-Benito M.C., Muñoz-Aceituno E., Reolid A., Saiz-Rodríguez M., Abad-Santos F., Daudén E.* Pharmacogenetics and pharmacogenomics in moderate-to-severe psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2018; 19(2): 209–22. doi: 10.1007/s40257-017-0322-9.

10. *Crawford J., Herndon D., Gmitter K., Weiss J.* The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy. Future Oncol. 2024; 20(21): 1515–30. doi: 10.2217/fon-2023-0513.

11. *Yee S.W., Giacomini K.M.* Emerging roles of the human Solute Carrier 22 family. Drug Metab Dispos. 2021; 50(9): 1193–210. doi: 10.1124/dmd.121.000702.

12. *Jirkovská A., Karabanovich G., Kubeš J., Skalická V., Melnikova I., Korábečný J., Kučera T., Jirkovský E., Nováková L., Bavlovič Piskáčková H., Škoda J., Štěrba M., Austin C.A., Šimůnek T., Roh J.* Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. Drug Metab Pharmacokinet. 2015; 30(2): 149–53. doi: 10.1016/j.dmpk.2014.09.009.

13. *Pan J., Lu Y., Zhang S., Li Y., Sun J., Liu H.C., Gong Z., Huang J., Cao C., Wang Y., Li Y., Liu T.* Differential changes in the pharmacokinetics of doxorubicin in diethylnitrosamine-induced hepatocarcinoma model rats. Xenobiotica. 2020; 50(10): 1251–57. doi: 10.1080/00498254.2020.1765049.

14. *Faraji A., Dehghan Manshadi H.R., Mobaraki M., Zare M., Houshmand M.* Association of ABCB1 and SLC22A16 gene polymorphisms with incidence of doxorubicin-induced febrile neutropenia: A survey of Iranian breast cancer patients. PLoS One. 2016; 11(12): e0168519. doi:10.1371/journal.pone.0168519.

15. *Lei X., Du L., Yu W., Wang Y., Ma N., Qu B.* GSTP1 as a novel target in radiation induced lung injury. J Transl Med. 2021; 19(1): 297. doi: 10.1186/s12967-021-02978-0.

16. *Hasni D., Siregar K.B., Lim H.* The influence of glutathion S-transferase P-1 polymorphism A313G rs1695 on the susceptibility to cyclophosphamide hematologic toxicity in Indonesian patients. Med J Indones. 2016; 25(2): 118–26. doi: 10.13181/mji.v25i2.1308.

17. *Hajdinák P., Szabó M., Kiss E., Veress L., Wunderlich L., Szarka A.* Genetic polymorphism of GSTP-1 affects cyclophosphamide treatment of autoimmune diseases. Molecules. 2020; 25(7): 1542. doi: 10.3390/molecules25071542.

18. *Tecza K., Pamula-Pilat J., Lanuszewska J., Butkiewicz D., Grzybowska E.* Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients. Oncotarget. 2018; 9(10): 9114–36. doi: 10.18632/oncotarget.24148.

19. *Sugishita M., Imai T., Kikumori T., Mitsuma A., Shimokata T., Shibata T., Morita S., Inada-Inoue M., Sawaki M., Hasegawa Y., Ando Y.* Pharmacogenetic association between GSTP1 genetic polymorphism and febrile neutropenia in Japanese patients with early breast cancer. Breast Cancer. 2016; 23(2): 195–201. doi: 10.1007/s12282-014-0547-x.

20. *Walls K.M., Hong K.U., Hein D.W.* Induction of glucose production by heterocyclic amines is dependent on. Toxicol Lett. 2023; 383: 192–95. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.07.002.

21. *Khrunin A.V., Khokhrin D.V., Moisseev A.A., Gorbunova V.A., Limborska S.A.* Pharmacogenomic assessment of cisplatin-based chemotherapy outcomes in ovarian cancer. Pharmacogenomics. 2014; 15(3): 329–37. doi: 10.2217/pgs.13.237.

22. *Bagdasaryan A.A., Chubarev V.N., Smolyarchuk E.A., Drozdov V.N., Krasnyuk I.I., Liu J., Fan R., Tse E., Shikh E.V., Sukocheva O.A.* Pharmacogenetics of drug metabolism: The role of gene polymorphism in the regulation of doxorubicin safety and efficacy. Cancers (Basel). 2022; 14(21): 5436. doi: 10.3390/cancers14215436.

23. *Yao S., Sucheston L.E., Zhao H., Barlow W.E., Zirpoli G., Liu S., Moore H.C., Thomas Budd G., Hershman D.L., Davis W., Ciupak G.L., Stewart J.A., Isaacs C., Hobday T.J., Salim M., Hortobagyi G.N., Gralow J.R., Livingston R.B., Albain K.S., Hayes D.F., Ambrosone C.B.* Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer. Pharmacogenomics J. 2014; 14(3): 241–47. doi: 10.1038/tpj.2013.32.

24. *Langmia I.M., Just K.S., Yamoune S., Brockmöller J., Masimirembwa C., Stingl J.C.* CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations–Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. Front Genet. 2021; 12: 692234. doi: 10.3389/fgene.2021.692234.

25. *Botros S.K.A., El Gharbawi N., Shahin G., Al Lithy H., El Sherbiny M.* Impact of Cytochromes P450 3A4 and 2B6 gene polymorphisms on predisposition and prognosis of acute myeloid leukemia: an Egyptian case-control study. Egypt J Med Hum Genet. 2021; 22(1): 38. doi: 10.1186/s43042-021-00145-0.

26. *Rocha V., Porcher R., Fernandes J.F., Filion A., Bittencourt H., Silva W. Jr., Vilela G., Zanette D.L., Ferry C., Larghero J., Devergie A., Ribaud P., Skvortsova Y., Tamouza R., Gluckman E., Socie G., Zago M.A.* Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. Leukemia. 2009; 23(3): 545–56. doi: 10.1038/leu.2008.323.

27. *Khrunin A.V., Moisseev A., Gorbunova V., Limborska S.* Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. Pharmacogenomics J. 2010; 10(1): 54–61. doi: 10.1038/tpj.2009.45.

28. *Avinash Tejasvi M.L., Maragathavalli G., Putcha U.K., Ramakrishna M., Vijayaraghavan R., Anulekha Avinash C.K.* Impact of ERCC1 gene polymorphisms on response to cisplatin based therapy in oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients. Indian J Pathol Microbiol. 2020; 63(4): 538–43. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_964_19.

29. *Raetz A.G., Banda D.M., Ma X., Xu G., Rajavel A.N., McKibbin P.L., Lebrilla C.B., David S.S.* The DNA repair enzyme MUTYH potentiates cytotoxicity of the alkylating agent MNNG by interacting with abasic sites. J Biol Chem. 2020; 295(11): 3692–707. doi: 10.1074/jbc.RA119.010497.

30. *Wiese W., Barczuk J., Racinska O., Siwecka N., Rozpedek-Kaminska W., Slupianek A., Sierpinski R., Majsterek I.* PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in blood malignancies-new therapeutic possibilities. Cancers (Basel). 2023; 15(21): 5297. doi: 10.3390/cancers15215297.

31. *Bidadi B., Liu D., Kalari K.R., Rubner M., Hein A., Beckmann M.W., Rack B., Janni W., Fasching P.A., Weinshilboum R.M., Wang L.* Pathway-based analysis of genome-wide association data identified SNPs in HMMR as biomarker for chemotherapy – induced neutropenia in breast cancer patients. Front Pharmacol. 2018; 9: 158. doi: 10.3389/fphar.2018.00158.

32. *Salari N., Darvishi N., Mansouri K., Ghasemi H., Hosseinian-Far M., Darvishi F., Mohammadi M.* Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2021; 21(1): 125. doi: 10.1186/s12902-021-00789-4.

33. *Yang W., Karol S.E., Hoshitsuki K., Lee S., Larsen E.C., Winick N., Carroll W.L., Loh M.L., Raetz E.A., Hunger S.P., Winter S.S., Dunsmore K.P., Devidas M., Relling M.V., Yang J.J.* Association of inherited genetic factors with drug-induced hepatic damage among children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA Netw Open. 2022; 5(12): e2248803. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.48803.

34. *Rüschenbaum S., Schwarzkopf K., Friedrich-Rust M., Seeger F., Schoelzel F., Martinez Y., Zeuzem S., Bojunga J., Lange C.M.* Patatin-like phospholipase domain containing 3 variants differentially impact metabolic traits in individuals at high risk for cardiovascular events. Hepatol Commun. 2018; 2(7): 798–806. doi: 10.1002/hep4.1183.

35. *Shen J.H., Li Y.L., Li D., Wang N.N., Jing L., Huang Y.H.* The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. Journal Lipid Res. 2015; 56(1): 167–75. doi: 10.1194/jlr.M048777.

36. *Mai Y., Yu J.J., Bartholdy B., Xu-Monette Z.Y., Knapp E.E., Yuan F., Chen H., Ding B.B., Yao Z., Das B., Zou Y., Young K.H., Parekh S., Ye B.H.* An oxidative stress-based mechanism of doxorubicin cytotoxicity suggests new therapeutic strategies in ABC-DLBCL. Blood. 2016; 128(24): 2797–807. doi: 10.1182/blood-2016-03-705814.

37. *Park J.H., Gail M.H., Weinberg C.R., Carroll R.J., Chung C.C., Wang Z., Chanock S.J., Fraumeni J.F. Jr., Chatterjee N.* Distribution of

allele frequencies and effect sizes and their interrelationships for common genetic susceptibility variants. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(44): 18026–31. doi: 10.1073/pnas.1114759108.

38. *Ikeda M., Tsuji D., Yamamoto K., Kim Y.I., Daimon T., Iwabe Y., Hatori M., Makuta R., Hayashi H., Inoue K., Nakamichi H., Shiokawa M., Itoh K.* Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. Drug Metab Pharmacokinet. 2015; 30(2): 149–53. doi: 10.1016/j.dmpk.2014.09.009.

39. *Liu Y., Wang D., Li Z., Li X., Jin M., Jia N., Cui X., Hu G., Tang T., Yu Q.* Pan-cancer analysis on the role of PIK3R1 and PIK3R2 in human tumors. Sci Rep. 2022; 12(1): 5924. doi: 10.1038/s41598-022-09889-0.

40. *Ma'ruf M., Irham L.M., Adikusuma W., Sarasmita M.A., Khairi S., Purwanto B.D., Chong R., Mazaya M., Siswanto L.M.H.* A genomic and bioinformatic-based approach to identify genetic variants for liver cancer across multiple continents. Genomics Inform. 2023; 21(4): e48. doi: 10.5808/gi.23067.

Поступила/Received 18.01.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 16.06.2025
Принята к публикации/Accepted 30.06.2025

ABOUT THE AUTHORS

Rizky Gustinanda, Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). ORCID: 0009-0004-7767-9979.

Lalu Muhammad Irham, PhD, Lecturer, Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia); (Nakhon Pathom, Thailand). ORCID: 0000-0002-0091-4887.

Woro Supadmi, Associate Professor, Universitas Ahmad Dahlan (Yogyakarta, Indonesia). ORCID: 0000-0003-2033-3905.

Danang Prasetyaning Amukti, Pharmacist, Lecturer, Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Universitas Alma Ata (Yogyakarta, Indonesia). ORCID: 0000-0002-4256-6534.

Wirawan Adikusuma, PhD, Researcher, Research Center for Computing, Research Organization for Electronics and Informatics, National Research and Innovation Agency (BRIN), Cibinong Science Center (Cibinong, Indonesia). ORCID: 0000-0001-9165-690X.

Rockie Chong, PhD, Department of Chemistry and Biochemistry, University of California (Los Angeles, USA). ORCID: 0000-0001-6736-9687.

Riat El Khair, MD, Department Medical, Dr. Sardjito Central General Hospital (Yogyakarta, Indonesia). ORCID: 0000-0002-1775-1041.

Rahmat Dani Satria, MD, Department Medical, Dr. Sardjito Central General Hospital (Yogyakarta, Indonesia). ORCID: 0000-0002-7910-4325.

Brilliant Citra Wirsahada, MD, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Surabaya (Surabaya, Jawa Timur, Indonesia). ORCID: 0009-0006-2419-7380.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rizky Gustinanda: study conception and design with the introduction of valuable intellectual content.
Lalu Muhammad Irham: study design, analysis, and writing with the introduction of valuable intellectual content.
Woro Supadmi: conducting study analysis and ensuring control of the data obtained.
Danang Prasetyaning Amukti: statistical analysis of the data obtained in the study analysis.
Wirawan Adikusuma: data collection and analysis.
Rockie Chong: evaluation of the results obtained and their interpretation.
Rahmat Dani Satria: control and critical comments with an intellectual perspective, and evolution of the text to the appropriate level.
Riat El Khair: general evaluation of the work, control and critical comments with an intellectual perspective, and evolution of the text to the appropriate level.
Brilliant Citra Wirsahada: critical comments with an intellectual perspective, and evolution of the text to the appropriate level.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

We would like to express our sincere gratitude to the Directorate of Research and Community Service (DPPM), Kemdikbudristek, for their support and financial assistance through grant numbers 127/PTM/LPPM.UAD/VI and 0419/C3/DT.05.00/2025, which made this research possible in 2025.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Rizky Gustinanda, фармацевт, фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). ORCID: 0009-0004-7767-9979.

Lalu Muhammad Irham, PhD, преподаватель, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия); фармацевтический факультет. ORCID: 0000-0002-0091-4887.

Woro Supadmi, доцент, фармацевтический факультет, Университет Ахмада Дахлана (г. Джокьякарта, Индонезия). ORCID: 0000-0003-2033-3905.

Danang Prasetyaning Amukti, преподаватель, кафедра фармации, факультет медицинских наук, Universitas Alma Ata (г. Джокьякарта, Индонезия). ORCID: 0000-0002-4256-6534.

Wirawan Adikusuma, PhD, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр вычислительной техники, Научно-исследовательская организация по электронике и информатике, Национальное агентство исследований и инноваций (BRIN), Научный центр Чибинонг (г. Чибинонг, Индонезия). ORCID: 0000-0001-9165-690X.
Rockie Chong, PhD, кафедра химии и биохимии, Калифорнийский университет (г. Лос-Анджелес, США). ORCID: 0000-0001-6736-9687.
Riat El Khair, доктор, медицинское отделение, Центральная больница общего профиля доктора Сарджито (г. Джокьякарта, Индонезия). ORCID: 0000-0002-1775-1041.
Rahmat Dani Satria, доктор, медицинское отделение, Центральная больница общего профиля доктора Сарджито (г. Джокьякарта, Индонезия). ORCID: 0000-0002-7910-4325.
Brilliant Citra Wirsahada, доктор, кафедра хирургии, медицинский факультет, Университет Мухаммадии Сурабая (г. Сурабая, Восточная Ява, Индонезия). ORCID: 0009-0006-2419-7380.

ВКЛАД АВТОРОВ

Rizky Gustinanda: разработка концепции и дизайна исследования с внесением ценного интеллектуального содержания.
Lalu Muhammad Irham: разработка исследования, анализ и написание статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Woro Supadmi: проведение анализа исследования и обеспечение контроля полученных данных.
Danang Prasetyaning Amukti: статистический анализ данных, полученных в ходе исследования.
Wirawan Adikusuma: сбор и анализ материала исследования.
Rockie Chong: оценка полученных результатов и их интерпретация.
Rahmat Dani Satria: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование.
Riat El Khair: общая оценка работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование.
Brilliant Citra Wirsahada: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 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

Выражаем искреннюю благодарность Управлению исследований и общественных служб (DPPM) Kemdikbudristek за поддержку и финансовую помощь в рамках грантов № 127/PTM/LPPM.UAD/VI и 0419/C3/DT.05.00/2025, благодаря которым это исследование стало возможным в 2025 году.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-65-75
УДК: 616.345+616.351]-006.6 (470+571): 577.323.432

CC BY 4.0

Для цитирования: *Семина Е.В., Кубасова К.А., Какоткин В.В., Родимов С.В., Агапов М.А.* Геномный ландшафт колоректального рака. Пилотное исследование в Российской Федерации. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 65–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-65-75
For citation: *Semina E.V., Kubasova K.A., Kakotkin V.V., Rodimov S.V., Agapov M.A.* Genetic landscape of colorectal cancer. A pilot study in the Russian Federation. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 65–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-65-75

ГЕНОМНЫЙ ЛАНДШАФТ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.В. Семина[1,2], К.А. Кубасова[3], В.В. Какоткин[1], С.В. Родимов[2], М.А. Агапов[1,2]

[1]ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские Горы, 1
[3]ООО «Биотек кампус»
Россия, 117437, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 16

Аннотация

Цель исследования – комплексный анализ молекулярно-генетических изменений в опухолевых и нормальных тканях больных колоректальным раком с использованием полногеномного секвенирования для выявления мутаций *de novo*, паттернов микросателлитной нестабильности и мутационных сигнатур, связанных с возникновением опухоли. **Материал и методы.** Исследование являлось одномоментным поперечным, проводилось на территории Калининградской области. Проведен анализ образцов колоректального рака с использованием полногеномного секвенирования нового поколения (WGS). Для картирования прочтений был использован референсный геном человека GRCh38.p14. Биоинформатический анализ сигнатур проводился отдельно по каждому пациенту. Была секвенирована 71 пара образцов: полные геномы биопсии опухоли и ДНК, выделенная из крови, для 71 пациента. Средний возраст пациентов – 69 лет, медианный – 71 год. **Результаты.** Выявлены генетические изменения, связанные с развитием и прогрессированием опухоли, а также потенциальные терапевтические мишени. Используя базу данных Oncovar, была обнаружена 151 драйверная мутация у 62 пациентов. С использованием базы данных CIVIC выявлено 70 маркерных мутаций у 45 пациентов. Обнаружено, что самые распространенные драйверные мутации в исследуемой когорте – мутации в гене *KRAS* (KRAS:G35T, KRAS:G35A, KRAS:G38A), ассоциированные с устойчивостью опухоли к препаратам Панитумумаб и Цетуксимаб. Частота наиболее распространенных драйверных мутаций в исследуемой когорте низкая, что говорит о высокой гетерогенности колоректального рака. При анализе мутационной нагрузки средний показатель TMB был равен 5,5, что свидетельствует о высоком потенциале использования иммунотерапии при колоректальном раке. В исследуемой популяции преобладают мутационные сигнатуры SBS1, SBS5 и SBS39. **Заключение.** Выявленное многообразие изменений генома может быть связано с ошибками в репликации ДНК, воздействием внешних факторов и генетической предрасположенностью. Профиль мутационных сигнатур очень схож в исследуемых образцах всех пациентов, что предполагает действие одного/единого мутагенного фактора в развитии колоректального рака у всех пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, полногеномное секвенирование, секвенирование нового поколения, Next-Generation Sequencing, NGS.

Семина Екатерина Владимировна, e-semina@yandex.ru

GENETIC LANDSCAPE OF COLORECTAL CANCER. A PILOT STUDY IN THE RUSSIAN FEDERATION

E.V. Semina[1,2], K.A. Kubasova[3], V.V. Kakotkin[1], S.V. Rodimov[2], M.A. Agapov[1,2]

[1]Immanuel Kant Baltic Federal University
4, Alexander Nevsky St., Kaliningrad, 236041, Russia
[2]Lomonosov Moscow State University
1, Leninskie Gory St., Moscow, 119991, Russia
[3]Biotek Campus
build. 16, 16/10, Mikluho-Maklaya St., Moscow, 117437, Russia

Abstract

The purpose of the study was a comprehensive analysis of molecular genetic changes in tumor and normal tissues of patients with colorectal cancer using whole-genome sequencing to identify *de novo* mutations, microsatellite instability patterns, and mutational signatures associated with tumor development. **Material and Methods.** A single-time cross-sectional study was conducted in the Kaliningrad region. Colorectal cancer samples were analyzed using whole-genome next-generation sequencing (WGS). The human reference genome GRCh38.p14 was used for read mapping. Bioinformatic analysis of signatures was conducted separately for each patient. 71 pairs of samples were sequenced: complete genomes of tumor biopsies and DNA isolated from blood samples for 71 patients. The average age among the analyzed patients was 69 years, with a median of 71 years. **Results.** Genetic alterations associated with tumor development and progression, as well as potential therapeutic targets were identified. Using the Oncovar database, 151 driver mutations were detected in 62 patients. Using the CIVIC database, 70 marker mutations were found in 45 patients. It was found that the most common driver mutations in the study cohort were mutations in the *KRAS* gene (KRAS:G35T, KRAS:G35A, KRAS:G38A), associated with tumor resistance to Panitumumab and Cetuximab. The frequency of the most common driver mutations in the study cohort was low, indicating high heterogeneity of colorectal cancer. Analysis of the tumor mutational burden (TMB) revealed a high average value of 5.5, suggesting a significant potential of immunotherapy in colorectal cancer treatment. In the studied population, the mutational signatures SBS1, SBS5, and SBS39 were the most common. **Conclusion.** The identified diversity of genomic changes may be associated with DNA replication errors, exposure to external factors, and genetic predisposition. The pattern of mutational signatures was very similar among all patients in the studied samples, suggesting a single mutagenic factor is involved in the development of colorectal cancer in all patients.

Key words: colorectal cancer, Whole Genome Sequencing, Next-Generation Sequencing, NGS.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных и агрессивных форм злокачественных новообразований, он входит в число основных причин смертности от онкологических заболеваний по всему миру. Понимание молекулярной природы этого заболевания имеет критическое значение для разработки методов диагностики, прогноза и терапии. В последние годы значительно расширились знания о генетических и эпигенетических изменениях, ассоциированных с развитием и прогрессированием КРР. Одним из ключевых методов исследования геномных изменений в образцах КРР является секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), которое позволяет проводить глубокий анализ геномных и транскриптомных изменений с высокой степенью чувствительности и точности.

NGS предоставляет возможности для выявления точечных мутаций, копийных вариаций, а также изменений в структуре генома, что особенно важно для изучения гетерогенности опухолей и индивидуальных особенностей патогенеза КРР у различных пациентов. В частности, значительное внимание уделяется детекции соматических мутаций, т. к. они могут служить потенциальными биомаркерами для ранней диагностики, прогноза и предсказания ответа на терапию. Генетические изменения в таких ключевых генах, как *APC*, *KRAS*, *TP53*, *PIK3CA*, а также в участках микросателлитной нестабильности (MSI) могут существенно повлиять на прогноз заболевания и ответ на лечение. Современные NGS-технологии, такие как панели таргетного секвенирования, полногеномное и экзомное секвенирование, открывают возможность для создания индивидуализированных подходов к лечению пациентов с КРР.

Обработка данных NGS представляет собой многосоставной процесс, включающий этапы выравнивания последовательностей на референсный геном, выявления и аннотации вариантов, фильтрации артефактов и ложноположительных результатов, а также интерпретации биологически значимых изменений. Точность анализа NGS

данных играет решающую роль в получении достоверных результатов, которые могут быть применены в клинической практике.

В отечественной литературе описаны пилотные исследования, направленные на идентификацию наследственных форм онкологических заболеваний у лиц с повышенным риском развития и использование образцов крови для этой цели [1]. Однако на российской выборке больных отсутствуют исследования, включающие анализ первичного опухолевого узла и образца крови как контроля мутаций и исключающие из анализа мутации, обнаруженные в крови, для выявления мутаций *de novo*, которые могут быть связаны с возникновением опухоли.

В настоящем исследовании впервые на российской популяции проведен анализ 71 образца КРР с использованием полногеномного NGS (WGS). В работе представлен алгоритм обработки данных NGS и анализа мутаций, выявленных в образцах колоректального рака. Описание этапов обработки данных включает подготовку первичного (сырого) материала, фильтрацию и аннотирование полученных данных, а также их интерпретацию.

Цель исследования – комплексный анализ молекулярно-генетических изменений в опухолевых и нормальных тканях больных колоректальным раком с использованием полногеномного секвенирования для выявления мутаций *de novo*, паттернов микросателлитной нестабильности и мутационных сигнатур, связанных с возникновением опухоли.

Материал и методы

Исследование являлось одномоментным поперечным, проводилось на территории Калининградской области в рамках проекта «Национальная генетическая инициатива 100000+Я». Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологического материала в целях исследования; обнаружение при колоноскопии эпителиального образования (типы 2B-3 по JNET, наличие ямочного рисунка Vi и Vn по S. Kudo) с последующей верификацией диагноза «аденокарцинома толстой кишки» или «аденома толстой кишки» с помощью морфологического исследования.

Критерии невключения: возраст до 18 лет; наличие носительства вирусных инфекций с парентеральным путем передачи (ВИЧ, гепатит С, гепатит В, сифилис); отказ от участия в исследовании или невозможность получить согласие из-за мнестико-интеллектуальных нарушений или иных причин; невозможность получения достаточного объема биологического материала (фрагмента слизистой оболочки кишки) для проведения рутинного патологоанатомического исследования и выделения ДНК.

Критерии исключения: отсутствие опухолевого роста в полученных фрагментах слизистой по результатам морфологического исследования; отказ добровольца от обработки результатов секвенирования ДНК, полученной из биологического материала, на любом этапе.

Для участия в исследовании приглашались пациенты, обратившиеся для выполнения эндоскопического скрининга колоректального рака. Непосредственно на этапе подготовки к процедуре пациенты были информированы о цели, задачах исследования, возможности участия в исследовании в качестве добровольца в случае выявления по данным первичного эндоскопического скрининга новообразований ободочной кишки, характеризующихся наличием паттернов метаплазии, дисплазии или злокачественной трансформации. В случае подписания пациентом добровольного информированного согласия и обнаружения образования в толстой кишке производился забор фрагмента слизистой оболочки толстой кишки в наиболее измененной части, объемом 2–3 мм^3, который помещался в пробирку с буферным раствором, а также 16 мл венозной крови.

В случае выявления критериев невключения/исключения на этапе эндоскопического или морфологического исследования врач-исследователь сообщал об этом добровольцам, а биологические образцы подлежали утилизации.

Геномная ДНК была выделена методом сорбции на магнитных частицах (набор MGIEasy Magnetic Beads Blood Genomic DNA Extraction Kit, MGI), оценка качества выделенной геномной ДНК проведена методами спектрофотометрии и флюорометрии, затем использована для приготовления геномных библиотек для секвенирования (набор для подготовки библиотек без ПЦР, с энзиматической фрагментацией ДНК MGIEasy FS PCR-Free Library Prep Set, 96 реакций (MIX), MGI). Полученные библиотеки анализировали на секвенаторе (DNBSEQ-T7), методом PE150.

Для тримминга и фильтрации прочтений был использован инструмент fastp [2, https://github.com/OpenGene/fastp] со следующими параметрами: -5 -3 -W 4 -M 20 -l 70 -q 20 -u 20. Тримминг производился с 5’ и с 3’ конца прочтения (-5, -3) плавающим окном длиной 4 нуклеотида (-W 4). Если среднее качество прочтений внутри плавающего окна было меньше 30 (-M 30), то этот фрагмент обрезался. Также отфильтровывались прочтения с длиной после тримминга меньше 70 (-l 70), а также прочтения, у которых после тримминга более 30 % нуклеотидов имели качество ниже Q30 (-q 30, -u 30). Последовательности адаптеров детектировались и удалялись автоматически.

Для картирования прочтений был использован референсный геном человека GRCh38.p14, скачанный из Ensembl (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index). Картирование про-

чтений на индексированный геном выполнялось при помощи программы bwa mem со следующими параметрами: -M -v 3 [3]. Для маркирования дуплицированных прочтений была использована программа Picard MarkDuplicates с опцией -MAX_RECORDS_IN_RAM 50000000. Прочтения с маркированными дупликатами в формате bam были проиндексированы при помощи samtools index.

Для поиска герминальных мутаций (SNP, InDel) использована программа DeepVariant [4, https://github.com/google/deepvariant]. DeepVariant был запущен в контейнере Singularity (google/deepvariant:latest) с параметром --model_type=»WGS» и остальными настройками по умолчанию. Для поиска соматических мутаций (SNP, InDel) был использован инструмент Strelka2 со стандартными настройками [5, https://github.com/Illumina/strelka], поскольку этот инструмент продемонстрировал высокую точность при выявлении соматических мутаций в ряде сравнительных исследований [6]. Strelka2 работает гораздо быстрее, что важно при обработке большого количества тяжелых данных полногеномного секвенирования. Ансамбли из инструментов незначительно повышают чувствительность или специфичность, но значительно увеличивают вычислительную нагрузку на анализ образцов. Фильтр в виде частоты мутации был использован, т. к. показана низкая точность определения мутаций с частотой меньше 5 %, особенно при секвенировании с глубиной 100X.

Для аннотации мутаций использована программа Ensembl VEP [7, https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/script/index.html]. Для этой программы были использованы следующие параметры: «--sift b --polyphen b --protein –symbol --ccds --uniprot --per_gene --domains --check_existing --clin_sig_allele 1 --max_af--af_1kg --af_gnomade --pubmed --var_synonyms --failed 1». Также по каждой мутации был произведен поиск в базе данных CIVIC [https://civicdb.org/releases/main, база данных Evidence] и в базе данных Oncovar [https://oncovar.org/].

Для поиска амплификаций и делеций (вариантов числа копий – CNV) использована программа CNVkit [8, https://cnvkit.readthedocs.io/en/stable/]. Данная программа запущена в режиме batch (cnvkit.py batch), с опциями -m wgs, –annotate refflat38.txt, –target-avg-size 1000. Для аннотации найденных CNV и определения количества копий каждого гена использована аннотация генома человека версии GRCh38, скачанная с сайта USCS (https://hgdownload.soe.ucsc.edu/downloads.htm).

Для оценки качества сырых прочтений в формате fastq использована программа FASTQC [9, https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/]. Графики распределения качества, ГЦ-состава и неопознанных нуклеотидов (N) по позиции в прочтении после тримминга и фильтрации получены при помощи программы fastp [2, https://github.com/OpenGene/fastp]. Анализ контаминации в образце выполнен при помощи программы FastQ_Screen [10, https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastq_screen/]. Для анализа качества картирования прочтений на референсный геном использована программа Picard, функции CollectAlignmentSummaryMetrics и CollectInsertSizeMetrics [https://broadinstitute.github.io/picard/]. Получены график доли картированных на геном прочтений и график распределения размера вставки (insert size). Для анализа покрытия референсного генома использована программа Mosdepth [11, https://github.com/brentp/mosdepth].

Для анализа микросателлитной нестабильности (MSI) использован инструмент MSISencor-Pro [12, https://github.com/xjtu-omics/msisensor-pro]. Для запуска этой программы на первом этапе подготовлен файл с микросателлитами генома человека, используя команду msisensor-pro scan и референсный геном (GRCh38.p14) в формате fasta. Затем, используя этот файл и файлы с картированием на геном прочтений нормы и опухоли (.bam файлы), выполнен запуск программы msisensor-pro msi со стандартными настройками. В результате получен файл в формате tsv, который содержал следующую информацию: количество сайтов с микросателлитами в геноме человека, количество сайтов с нестабильными микросателлитами в образце и доля нестабильных микросателлитных сайтов (MSI) в образце.

Для анализа дефектов гомологичной рекомбинации (HRD) в образце использована программа HRDCNA, выдающая значения в диапазоне от 0 до 1 [13, 2023, https://github.com/XSLiuLab/HRDCNA]. Для запуска этой программы использован файл с количеством копий сегментов (*.call.cns), полученный при помощи программы CNVkit. В результате работы программы получен HRDCNAScore для образца (значение от 0 до 1). Чем выше значение HRDCNAScore, тем выше вероятность того, что в образце присутствуют дефекты гомологичной рекомбинации.

Биоинформатический анализ сигнатур проводился отдельно по каждому пациенту. Для анализа мутационных сигнатур использована программа SigProfilerAssignment [14, https://github.com/ShixiangWang/sigminer/]. Для запуска этой программы использован vcf файл с соматическими мутациями (SNP, InDel). На выходе получена таблица со значением вклада каждой мутационной сигнатуры (COSMIC v.3.4, https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sbs/) в формирование мутаций у пациента.

Результаты

В данной работе секвенирована 71 пара образцов: полные геномы биопсии опухоли и ДНК, выделенная из крови, для 71 пациента. Средний

Таблица/Table

Клинико-патоморфологические характеристики больных КРР
Clinical and pathological characteristics of patients with colorectal cancer (CRC)

Признак/Sing	Доля в выборке/Proportion
Локализация опухоли/Tumor localization	
Прямая кишка/Rectum	17 (23,94 %)
Ректосигмоидный переход/Rectosigmoid junction	8 (11,27 %)
Сигмовидная кишка/Sigmoid colon	18 (25,35 %)
Вышележащие отделы/Upper colon	28 (39,44 %)
Степень злокачественности/Tumor grade	
High grade	64 (90,14 %)
Low grade	7 (9,86 %)
Стадия опухолевого процесса/Tumor stage	
I	9 (12,68 %)
II	18 (25,36 %)
III	21 (29,57 %)
IV	23 (32,39 %)
pT	
pT2	11 (15,49 %)
pT3	41 (57,75 %)
pT4a	15 (21,13 %)
pT4b	4 (5,63 %)
pN	
pN0	28 (39,44 %)
pN1a	22 (30,99 %)
pN1b	5 (7,04 %)
pN1c	3 (4,23 %)
pN2a	5 (7,04 %)
pN2b	8 (11,26 %)
M	
cM0	48 (67,61 %)
pM1a	12 (16,90 %)
pM1b	11 (15,49 %)
Лимфатическая инвазия/Lymphovascular invasion	
L0	43 (60,56 %)
L1	28 (39,44 %)
Сосудистая инвазия/Vascular invasion	
V0	62 (87,32 %)
V1	9 (12,68 %)
Периневральная инвазия/Perineural invasion	
Pn0	60 (84,51 %)
Pn1	11 (15,49 %)
Опухолевый баддинг/Tumor budding	
Bd1	32 (45,07 %)
Bd2	26 (36,62 %)
Bd3	13 (18,31 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

возраст пациентов – 69 (SD=11,1) лет, медианный – 71 (Q1/Q3=61/75) год (рис. 1). Распределение по полу: 35 мужчин, 36 женщин (рис. 1). Клинико-патоморфологические характеристики больных КРР представлены в таблице.

После фильтрации прочтений средний процент оснований с качеством не менее Q30 в образцах нормы равняется 92,3 %, в образцах опухоли – 91,9 %. На референсный геном было выровнено 100 % прочтений нормы и 99,4 % прочтений опухоли. Средний процент дуплицированных прочтений в образцах нормы равняется 4,4 %, в образцах опухоли – 13,2 %. Средний размер вставки в образцах нормы – 388,6, в образцах опухоли – 395,5. Средняя глубина прочтения образцов нормы – 26.9X, образов опухоли – 100.0X.

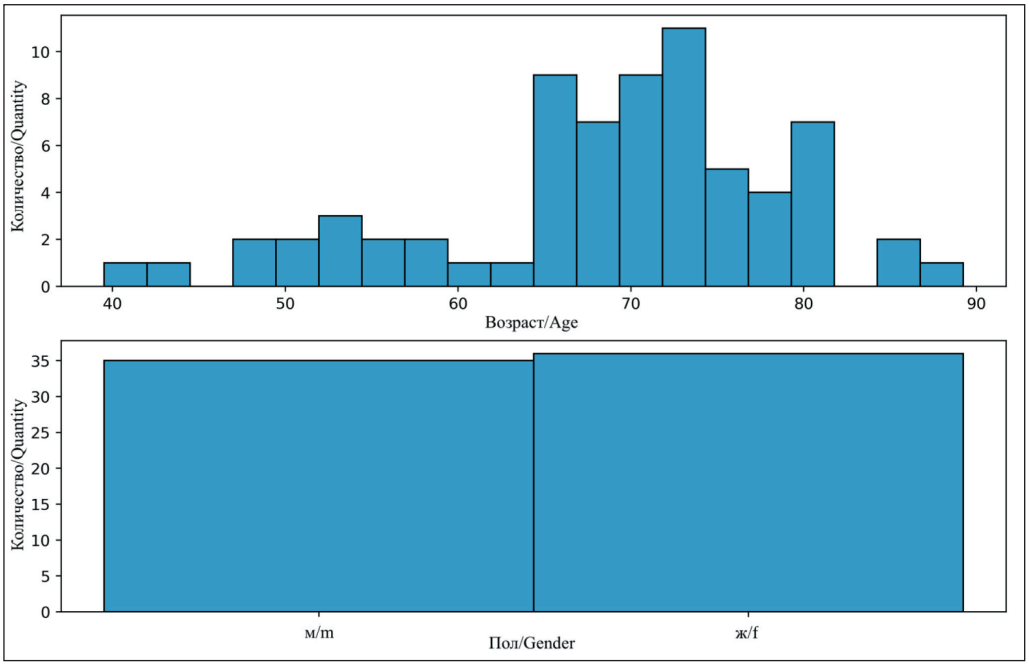


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу. Горизонтальная ось – значение признака (возраст на верхнем графике и пол на нижнем графике), вертикальная ось – количество пациентов с данным значением признака; рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Patients' distribution charts by age and gender. The horizontal axis is the characteristic value (age on the top graph and gender on the bottom graph), the vertical axis is the number of patients with given characteristic value; created by the authors

Среднее количество обнаруженных сырых соматических мутаций до фильтрации в одном образце – 1462120. После фильтрации соматических мутаций (были оставлены только мутации, влияющие на белок, с частотой мутантного аллеля >5 % и с количеством прочтений, содержащих мутантный аллель, не менее 5) в среднем для каждого пациента осталось 328 мутаций. Всего после такой фильтрации в выборке обнаружено 22 275 соматических мутаций. Больше всего мутаций было обнаружено в генах APC (79 мутаций у 50 пациентов), TTN (63 мутации у 32 пациентов), TP53 (50 мутаций у 46 пациентов), MUC19 (42 мутации у 17 пациентов), MUC4 (36 мутаций у 24 пациентов), KRAS (32 мутации у 30 пациентов).

Наиболее представленными конкретными мутациями среди обнаруженных генов были следующие: ENST00000311936(KRAS):c.225C>A (у 8 пациентов), ENST00000311936(KRAS):c.228C>T (у 6 пациентов), ENST00000311936(KRAS):c.225C>T (у 6 пациентов) и ENST00000634670(KLF18):c.2224-2225A>TAT (у 7 пациентов). Таблица «Top_somatic_mutations» со всеми уникальными мутациями, сортированными по убыванию частоты встречаемости, приведена в приложении электронного варианта статьи.

Далее, используя базу данных Oncovar, нами обнаружена 151 драйверная мутация у 62 пациентов. Самые частые драйверные мутации – KRAS:G35T (8 пациентов), KRAS:G35A (6 пациентов), KRAS:G38A (6 пациентов). Таблица «Top_driver_mutations» со всеми уникальными онкогенными мутациями, сортированными по убыванию частоты встречаемости, приведена в приложении электронного варианта статьи. Используя базу данных CIVIC, обнаружено 70 маркерных мутаций у 45 пациентов. Наиболее частые из них: KRAS:G35T (8 пациентов), KRAS:G35A (6 пациентов), KRAS:G38A (6 пациентов). Также у 4 пациентов идентифицирована маркерная мутация в гене *BRAF* V600E. Таблица «Top_marker_mutations» со всеми уникальными маркерными мутациями, сортированными по убыванию частоты встречаемости, приведена в приложении электронного варианта статьи.

Среднее количество обнаруженных герминальных мутаций в образце – 5 694 810. После фильтрации герминальных мутаций были оставлены только мутации, влияющие на белок в 80 генах (полный перечень приведен в Приложении), их оказалось 4 713. Больше всего мутаций было обнаружено в генах HLA-B (2 450 мутаций у 67 пациентов), EIF3E (227 мутаций у 60 пациентов), PMS2 (194 мутации у 66 пациентов), RNF43 (131 мутация у 65 пациентов), TP53 (129 мутаций у 66 пациентов). Таблица «Top_germline_mutations» со всеми уникальными герминальными мутациями в 80 генах, сортированными по убыванию частоты встречаемости, приведена в приложении электронного варианта статьи.

В среднем у каждого пациента обнаружены амплификации 2 554 генов и делеции 2 619 генов. Среди онкогенов по версии базы данных Oncovar наиболее часто встречаются амплификации в следующих генах (в скобках указано число образцов, имеющих мутацию): *GNAS* (41), *KCNQ2* (41), *ACTB* (28), *COL4A2* (29), *SOSTDC1* (27), *FERD3L* (27),

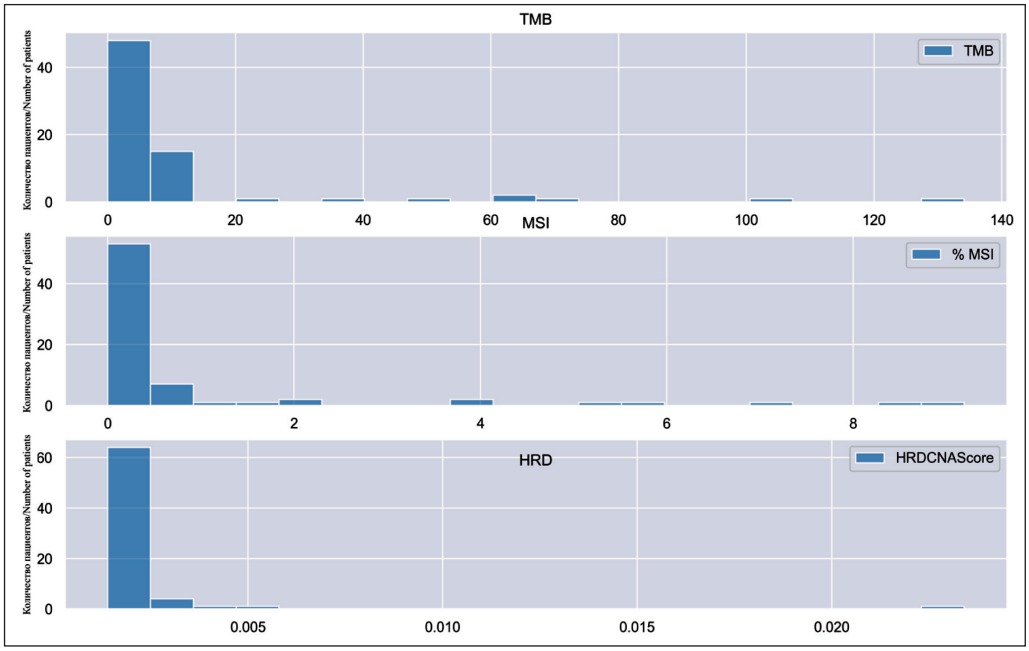


Рис. 2. Распределение TMB (мутационная нагрузка), MSI (доля сайтов с микросателлитной нестабильностью) и HRD (вероятность наличия дефектов в системе репарации путем гомологичной рекомбинации). Горизонтальная ось – значение параметра (TMB на верхнем графике, MSI на среднем и HRD на нижнем), вертикальная ось – количество пациентов с данным значением параметра; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Distribution charts of TMB (tumor mutational burden), MSI (proportion of sites with microsatellite instability) and HRD (defects' probability in the repair system by homologous recombination). The horizontal axis represents the parameter value (TMB on the top chart, MSI on the middle chart and HRD on the bottom chart), the vertical axis represents the number of patients with a given parameter value; created by the authors

BRAF (23), *ADCY8* (24), *TRPS1* (23). Делеции наиболее часто встречаются в генах *HDX* (38), *NKAP* (38), *THOC2* (38), *AFF2* (38), *RS1* (36), *TMX3* (32), *SMAD4* (32), *LIPG* (31), *TP53* (23). Таблица «Top_amplifications_deletions» (страница «Амплификации») со всеми амплификациями, сортированными по убыванию частоты встречаемости, приведена в приложении электронного варианта статьи. Таблица «Top_amplifications_deletions» (страница «Делеции») со всеми делециями, сортированными по убыванию частоты встречаемости, приведена в приложении электронного варианта статьи.

Согласно руководству FDA [15], высокий уровень TMB определяется по пороговому значению больше 10. Среднее значение TMB (количество мутаций на 1 млн пар оснований в геноме) составило 12,8 (SD=23,61, коэффициент вариации – 185,14 %), медианное значение – 5,5 (Q1/Q3=4,16/8,32) (рис. 2). Среднее значение MSI (процент сайтов с микросателлитной нестабильностью) составило 0,73 (SD=1,75, коэффициент вариации – 240,85 %), медианное значение – 0,07 (Q1/Q3=0,0/0,41) (рис. 2). Среднее значение HRD (значение, отображающее вероятность наличия дефектов в системе репарации путем гомологичной рекомбинации) составило 0,0019 (SD=0,0027, коэффициент вариации – 145,42 %), медианное значение – 0,0014 (Q1/Q3=0,0013/0,0014) (рис. 2). Максимальное значение HRD – 0,0234. Такие низкие значения HRD могут свидетельствовать о том, что в исследуемой когорте больных отсутствовали пациенты со значимыми дефектами в системе репарации двуцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Распределение всех трех показателей (TMB, MSI, HRD) значительно отличалось от нормального, характеризовалось правосторонней асимметрией с выраженным эксцессом, что делает предпочтительным использование медианы и квартилей для оценки параметров распределения представленных величин в исследуемой популяции.

Мутационные сигнатуры были определены по всем мутациям, в том числе в некодирующей части генома. Несмотря на то, что отдельные мутации у пациентов сильно различаются, мутационные сигнатуры (паттерны нуклеотидных замен) у пациентов весьма схожи. Так, в исследуемой группе пациентов обнаружена активность 15 мутационных сигнатур (рис. 3). При этом значительный вклад в формирование мутаций (от 5 %) вносят только три из них – SBS1 (5 %), SBS5 (33 %) и SBS39 (57 %). Сигнатуры SBS1 и SBS5 являются clock-like сигнатурами, их накопление связано с возрастом. Этиология сигнатуры SBS39 не определена.

Обсуждение

В представленном исследовании проанализированы данные полногеномного секвенирования 71 образца колоректального рака и соответствующие им образцы клеток крови в качестве контроля. После фильтрации мутаций (SNP, Indel) было получе-

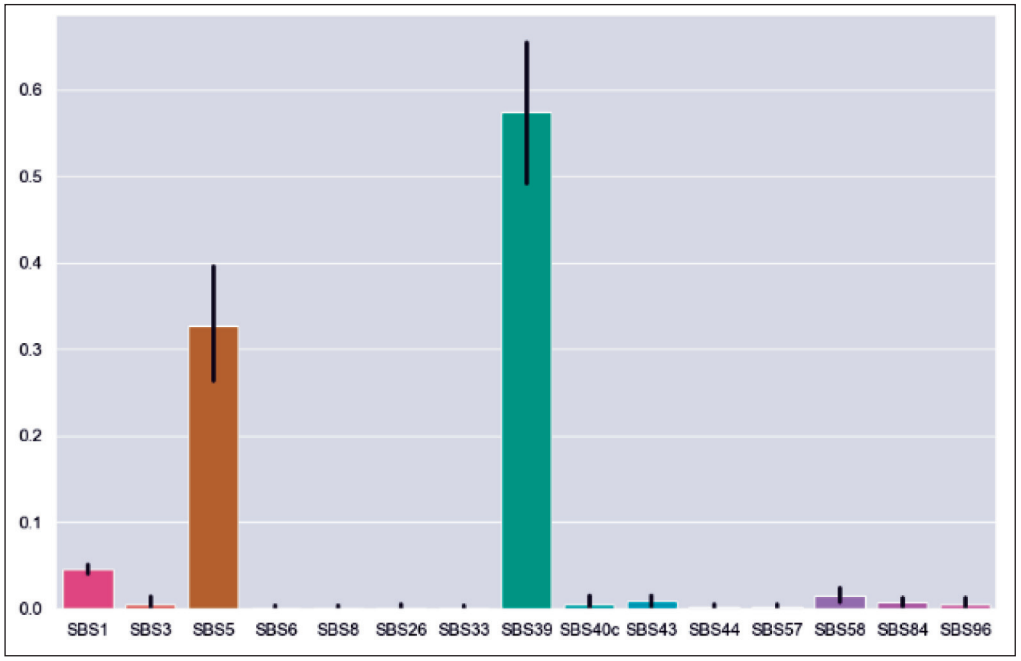


Рис. 3. Доля мутаций, относящихся к каждой мутационной сигнатуре с ненулевым вкладом. Горизонтальная ось – мутационные сигнатуры, вертикальная ось – средняя доля мутаций, которая относится к данной мутационной сигнатуре, по всем пациентам. Вертикальные линии обозначают 95 % ДИ; рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Chart depicting the proportion of mutations belonging to each non-zero contribution mutation signature. The horizontal axis represents mutational signatures, the vertical axis represents the average proportion of mutations associated with each signature across all patients. Vertical lines indicate 95 % CI; created by the authors

но 22 275 соматических мутаций, 151 драйверная соматическая мутация, 70 маркерных соматических мутаций и 4 713 герминальных мутаций. Из них уникальными оказались 21 857, 111, 38, 405 мутаций соответственно. Выяснилось, что большая часть соматических мутаций являются уникальными, что свидетельствует о высокой мутационной гетерогенности исследуемой когорты.

В то же время мутации *KRAS* выявлены у 30 пациентов, что согласуется с литературными данными, указывающими на его роль как одного из наиболее часто мутирующих генов при развитии КРР [16]. Мутации *BRAF* V600E, хотя и менее частые, были обнаружены у четырех пациентов, что также свидетельствует о возможной важности этого маркера для прогноза заболевания и выбора терапии, особенно с учетом того, что *BRAF* V600E ассоциируется с более агрессивными формами некоторых злокачественных опухолей [17, 18].

При анализе CNV обнаружено, что в среднем примерно 20 % всех генов имеют измененное количество копий (амплификации и делеции примерно в равной пропорции). Среди CNV присутствуют амплификации важных онкогенов (например, *BRAF*) и делеции онкосупрессоров (например, *TP53*). Тот факт, что амплификации и делеции происходят в равной пропорции, позволяет предположить, что такие изменения могут играть роль не только в активации онкогенов, но и в инактивации генов-супрессоров, что представляет собой важный аспект патогенеза КРР [19].

Мутационная нагрузка (TMB) в исследуемой когорте достаточно высокая (медианное значение TMB 5,5). Наблюдаемая высокая мутационная нагрузка может быть важным предсказателем клинического ответа на иммунотерапию, особенно с учетом того, что TMB выше 10 связано с улучшением прогноза при применении пембролизумаба [20, 21]. Однако, несмотря на высокую TMB, значения MSI и дефектов в системе репарации путем гомологичной рекомбинации были существенно низкими. Это может указывать на то, что в исследуемой когорте отсутствуют пациенты, которые могли бы получить пользу от терапии, направленной на дефекты репарации ДНК, такие как ингибиторы поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) [22, 23].

Профиль мутационных сигнатур во всех образцах очень схожий. Анализ мутационных сигнатур показал, что в исследуемой популяции преобладают мутационные сигнатуры SBS1, SBS5 и SBS39, что отражает возрастные изменения в клеточной ДНК, а также указывает на активность других, пока не уточненных, механизмов, связанных с сигнатурой SBS39 [24, 25]. Это открывает новые перспективы для дальнейших исследований в области молекулярной онкологии и подчеркивает важность детального анализа мутационных паттернов для выявления новых мишеней для терапии.

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что мутационный процесс колоректального

рака имеет многофакторный характер. Результаты проведенного исследования демонстрируют молекулярное разнообразие и генетическую гетерогенность опухолей у пациентов с колоректальным раком, а также подтверждают значимость ключевых генов и молекулярных изменений, таких как мутации в *KRAS, BRAF, TP53*, а также вариации числа копий генов в патогенезе заболевания. Выявленное многообразие изменений генома может быть связано с ошибками в репликации ДНК, воздействием внешних факторов и генетической предрасположенностью. Дальнейшие исследования помогут лучше понять эти механизмы и разработать новые подходы к диагностике, лечению и профилактике колоректального рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Semenova A.B., Byakhova M.M., Makarova M.V., Galkin V.N., Nemtsova M.V., Chernevskiy D.K., Danishevich A.M., Shatalov V.G., Babkina A.V., Popova N.G., Gadzhieva S.M.* Struktura patogennykh germinal'nykh variantov pri kolorektal'nom rake v vyborke patsientov Moskvy [The structure of pathogenic germline variants in colorectal cancer in Moscow patients]. Arkh Patol. 2023; 85(6): 16–25. Russian. doi: 10.17116/patol20238506116.

2. *Chen S., Zhou Y., Chen Y., Gu J.* fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. Bioinformatics. 2018; 34(17): 884–90. doi: 10.1093/bioinformatics/bty560.

3. *Li H., Durbin R.* Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. Bioinformatics. 2010; 26(5): 589–95. doi: 10.1093/bioinformatics/btp698.

4. *Poplin R., Chang P.C., Alexander D., Schwartz S., Colthurst T., Ku A., Newburger D., Dijamco J., Nguyen N., Afshar P.T., Gross S.S., Dorfman L., McLean C.Y., DePristo M.A.* A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. Nat Biotechnol. 2018; 36(10): 983–87. doi: 10.1038/nbt.4235.

5. *Kim S., Scheffler K., Halpern A.L., Bekritsky M.A., Noh E., Källberg M., Chen X., Kim Y., Beyter D., Krusche P., Saunders C.T.* Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. Nat Methods. 2018; 15(8): 591–94. doi: 10.1038/s41592-018-0051-x.

6. *Liu S.T.H., Lin H.M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F., Rodriguez D., Tandon P., Bassily-Marcus A., Bander J., Sanky C., Dupper A., Zheng A., Nguyen F.T., Amanat F., Stadlbauer D., Altman D.R., Chen B.K., Krammer F., Mendu D.R., Firpo-Betancourt A., Levin M.A., Bagiella E., Casadevall A., Cordon-Cardo C., Jhang J.S., Arinsburg S.A., Reich D.L., Aberg J.A., Bouvier N.M.* Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med. 2020; 26(11): 1708–13. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9.

7. *McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flicek P., Cunningham F.* The Ensembl Variant Effect Predictor. Genome Biol. 2016; 17(1): 122. doi: 10.1186/s13059-016-0974-4.

8. *Talevich E., Shain A.H., Botton T., Bastian B.C.* CNVkit: Genome-Wide Copy Number Detection and Visualization from Targeted DNA Sequencing. PLoS Comput Biol. 2016; 12(4): e1004873. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004873.

9. *Andrews S.* Babraham bioinformatics—FastQC a quality control tool for high throughput sequence data. [Internet]. [cited 18.12.2024]. URL: http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/.

10. *Wingett S.W., Andrews S.* FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control. F1000Res. 2018; 7: 1338. doi: 10.12688/f1000research.15931.2.

11. *Pedersen B.S., Quinlan A.R.* Mosdepth: quick coverage calculation for genomes and exomes. Bioinformatics. 2018; 34(5): 867–68. doi: 10.1093/bioinformatics/btx699.

12. *Jia P., Yang X., Guo L., Liu B., Lin J., Liang H., Sun J., Zhang C., Ye K.* MSIsensor-pro: Fast, Accurate, and Matched-normal-sample-free Detection of Microsatellite Instability. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2020; 18(1): 65–71. doi: 10.1016/j.gpb.2020.02.001.

13. *Yao H., Li H., Wang J., Wu T., Ning W., Diao K., Wu C., Wang G., Tao Z., Zhao X., Chen J., Sun X., Liu X.S.* Copy number alteration features in pan-cancer homologous recombination deficiency prediction and biology. Commun Biol. 2023; 6(1): 527. doi: 10.1038/s42003-023-04901-3.

14. *Díaz-Gay M., Vangara R., Barnes M., Wang X., Islam S.M.A., Vermes I., Narasimman N.B., Yang T., Jiang Z., Moody S., Senkin S., Brennan P., Stratton M.R., Alexandrov L.B.* Assigning mutational signatures to individual samples and individual somatic mutations with SigProfilerAssignment. bioRxiv: the preprint server for biology. 2023 Jul 11: 2023.07.10.548264. doi: 10.1101/2023.07.10.548264.

15. *FDA approves* pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Food and Drug Administration. 2020. [Internet]. [cited 01.06.2025]. URL: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors.

16. *Yang Y., Zhang H., Huang S., Chu Q.* KRAS Mutations in Solid Tumors: Characteristics, Current Therapeutic Strategy, and Potential Treatment Exploration. J Clin Med. 2023; 12(2): 709. doi: 10.3390/jcm12020709.

17. *Lai H.F., Hang J.F., Kuo P.C., Kuo C.S., Yao S.F., Chen J.Y., Lee C.H.* BRAF V600E Mutation Lacks Association with Poorer Clinical Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2024; 31(5): 3495–501. doi: 10.1245/s10434-024-14935-4.

18. *Javed S., Benoist S., Devos P., Truant S., Guimbaud R., Lièvre A., Sefrioui D., Cohen R., Artru P., Dupré A., Bachet J.B., de la Fouchardière C., Ploquin A., Turpin A.* Prognostic factors of BRAF V600E colorectal cancer with liver metastases: a retrospective multicentric study. World J Surg Oncol. 2022; 20(1): 131. doi: 10.1186/s12957-022-02594-2.

19. *Li Q., Geng S., Luo H., Wang W., Mo Y.Q., Luo Q., Wang L., Song G.B., Sheng J.P., Xu B.* Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9(1): 266. doi: 10.1038/s41392-024-01953-7.

20. *Palmeri M., Mehnert J., Silk A.W., Jabbour S.K., Ganesan S., Popli P., Riedlinger G., Stephenson R., de Meritens A.B., Leiser A., Mayer T., Chan N., Spencer K., Girda E., Malhotra J., Chan T., Subbiah V., Groisberg R.* Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. ESMO Open. 2022; 7(1): 100336. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100336.

21. *Marcus L., Fashoyin-Aje L.A., Donoghue M., Yuan M., Rodriguez L., Gallagher P.S., Philip R., Ghosh S., Theoret M.R., Beaver J.A., Pazdur R., Lemery S.J.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2021; 27(17): 4685–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0327.

22. *Wu F.H., Wei H.Z., Deng H.Y., Xiao G.H., Zhang Y.C.* PARP in colorectal cancer: Molecular mechanisms, immunity, clinical trials, and drug combinations. Neoplasma. 2023; 70(1): 1–14. doi: 10.4149/neo_2022_220724N745.

23. *Demuth P., Thibol L., Lemsch A., Potlitz F., Schulig L., Grathwol C., Manolikakes G., Schade D., Roukos V., Link A., Fahrer J.* Targeting PARP-1 and DNA Damage Response Defects in Colorectal Cancer Chemotherapy with Established and Novel PARP Inhibitors. Cancers (Basel). 2024; 16(20): 3441. doi: 10.3390/cancers16203441.

24. *Alexandrov L.B., Kim J., Haradhvala N.J., Huang M.N., Tian Ng A.W., Wu Y., Boot A., Covington K.R., Gordenin D.A., Bergstrom E.N., Islam S.M.A., Lopez-Bigas N., Klimczak L.J., McPherson J.R., Morganella S., Sabarinathan R., Wheeler D.A., Mustonen V.; PCAWG Mutational Signatures Working Group; Getz G., Rozen S.G., Stratton M.R.; PCAWG Consortium.* The repertoire of mutational signatures in human cancer. Nature. 2020; 578(7793): 94–101. doi: 10.1038/s41586-020-1943-3. Erratum in: Nature. 2023; 614(7948): E41. doi: 10.1038/s41586-022-05600-5.

25. *Spisak N., de Manuel M., Milligan W., Sella G., Przeworski M.* The clock-like accumulation of germline and somatic mutations can arise from the interplay of DNA damage and repair. PLoS Biol. 2024; 22(6): e3002678. doi: 10.1371/journal.pbio.3002678.

Поступила/Received 20.12.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 10.06.2025
Принята к публикации/Accepted 24.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семина Екатерина Владимировна, доктор биологических наук, профессор Образовательно-научного кластера, Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО), ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (г. Калининград, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории морфогенеза и репарации тканей университетской клиники, Московский

государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4586-4001. Researcher ID (WOS): AAB-4817-2020. Author ID (Scopus): 35081127300. ORCID: 0000-0002-3927-9286.
Кубасова Кристина Андреевна, магистр биологических наук, научный сотрудник, ООО «Биотек кампус» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0009-3811-2618.
Какоткин Виктор Викторович, ассистент кафедры хирургических дисциплин, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (г. Калининград, Россия). SPIN-код: 4162-0600. Researcher ID (WOS): AAJ-1657-2021. Author ID (Scopus): 57202677166. ORCID: 0000-0003-0352-2317.
Родимов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, онколог отделения абдоминальной и торакальной онкологии университетской клиники, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8908-5592. Researcher ID (WOS): LVS-1489-2024. Author ID (Scopus): 57195214771. ORCID: 0000-0002-1771-9252.
Агапов Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических дисциплин, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (г. Калининград, Россия); главный научный сотрудник отдела хирургии и онкологии университетской клиники, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2887-6341. Researcher ID (WOS): AAJ-2250-2021. Author ID (Scopus): 25931366400. ORCID: 0000-0002-6569-7078.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семина Екатерина Владимировна: концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание текста.
Кубасова Кристина Андреевна: сбор и обработка данных, утверждение окончательного варианта рукописи.
Какоткин Виктор Викторович: сбор и обработка данных, написание текста статьи.
Родимов Сергей Викторович: написание текста статьи, редактирование.
Агапов Михаил Андреевич: концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики
Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Балтийского федерального университета им. И. Канта (Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14), протокол № 43 от 18.10.23.

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

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Semina, DSc, Professor, Educational and Scientific Cluster, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia); Leading Researcher, Laboratory of Tissue Morphogenesis and Reparation, University Clinic, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-4817-2020. Author ID (Scopus): 35081127300. ORCID: 0000-0002-3927-9286.
Kristina A. Kubasova, Master of Biological Sciences, Researcher, Biotek Campus (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0009-3811-2618.
Viktor V. Kakotkin, Assistant, Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia). Researcher ID (WOS): AAJ-1657-2021. Author ID (Scopus): 57202677166. ORCID: 0000-0003-0352-2317.
Sergey V. Rodimov, MD, PhD, Oncologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, University Clinic, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): LVS-1489-2024. Author ID (Scopus): 57195214771. ORCID: 0000-0002-1771-9252.
Mikhail A. Agapov, MD, DSc, Professor, Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia); Chief Researcher, Department of Surgery and Oncology, University Clinic, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAJ-2250-2021. Author ID (Scopus): 25931366400. ORCID: 0000-0002-6569-7078.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina V. Semina: concept and design of the study, data processing, writing the text.
Kristina A. Kubasova: data collection and processing, approval of the final version of the manuscript.
Viktor V. Kakotkin: data collection and processing, writing the text.
Sergey V. Rodimov: writing the text, editing.
Mikhail A. Agapov: concept and design of the study, editing the text.

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 reported study was funded by Immanuel Kant Baltic Federal University according to the Strategic Academic Leadership Program "Priority 2030".

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 Immanuel Kant Baltic Federal University (4, Alexander Nevsky St., Kaliningrad, 236041, Russia), protocol No. 43 dated October 18, 2023.

Voluntary informed consent

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

Приложение/Supplement

Список проанализированных онкогенов/
The list of oncogenes analyzed

ACVR1B, ACVR2A, AKT1, AMER1, APC, ARHGAP5, ARID1A, ATM, AXIN1, AXIN2, B2M, BAX, BCL9, BCL9L, BCOR, BRAF, CASP8, CD58, CDC27, CDKN1B, CHD2, CTNNB1, CUX1, EIF3E, ELF3, EP300, ERBB2, ERBB3, ERBB4, FBXW7, GRIN2A, HIF1A, HLA-B, KRAS, MAP2K1, MAP2K4, MAX, MCF2, MDM2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBEA, NRAS, PCBP1, PIK3CA, PIK3R1, PMS1, PMS2, POLE, PRDM2, PTPRK, PTPRT, QKI, RAD21, RBM10, RNF43, ROBO2, RPL22, RSPO2, RSPO3, SALL4, SFRP4, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SOX9, SRC, STAG1, TBL1XR1, TBX3, TCF7L2, TGFBR2, TP53, UBR5, ZBTB20, ZC3H13, ZNF14, ZNRF3.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-76-92
УДК: 618.146-006.6:575.113(549)

CC BY 4.0

Для цитирования: *Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K.* Ассоциация полиморфизмов гена Интерлейкина-10 (rs1800872 и rs1800896) с восприимчивостью к раку шейки матки в Кветте, Пакистан. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 76–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-76-92
For citation: *Mohammad N., Khan M., Maqsood M., Naseeb A.H.K.* Association of Interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer susceptibility in Quetta, Pakistan. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 76–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-76-92

ASSOCIATION OF INTERLEUKIN-10 GENE POLYMORPHISMS (rs1800872 AND rs1800896) WITH CERVICAL CANCER SUSCEPTIBILITY IN QUETTA, PAKISTAN

N. Mohammad[1], M. Khan[1], M. Maqsood[1], A.H.K. Naseeb[2]

[1]Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University
Brewery Road, Quetta, 87300, Pakistan
[2]Center for Nuclear Medicine and Radiotherapy (CENAR)
Brewery Road, Quetta, 87300, Pakistan

Abstract

Background. *Interleukin-10 (IL-10)* regulates immune responses and has been linked to cancer development. Polymorphisms in the *IL-10* gene, such as rs1800872 and rs1800896, may affect cancer susceptibility. No previous study has examined the association between these variants and cervical cancer in Quetta, Pakistan, which this study aims to address. **Aims.** This study aimed to investigate the association between *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) and cervical cancer susceptibility among women in Quetta, Pakistan, and to determine the prevalence and risk factors contributing to cervical cancer in this population. **Material and Methods.** A total of 50 patients diagnosed with cervical cancer and 50 individuals without any health issues were selected for the case-control analysis. Data was collected for retrospective analysis using a pre-designed data collection form. Demographic information and blood samples were collected from participants with explicit consent. The DNA was extracted using an organic approach, and genotyping was performed using the TETRA primer ARMS-PCR technique. The data analysis was conducted using multinomial logistic regression with a 95 % confidence interval, utilizing the SPSS software. **Results.** The study demonstrated no significant association between *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) and cervical cancer among the population of Quetta City. Statistically significant relationships were found between cervical cancer and smoking, lack of exercise, menarche, and usage of oral contraceptive medications. **Conclusion.** This study confirms no association between *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) and cervical cancer in Quetta. Furthermore, a lack of awareness regarding cervical cancer poses a significant obstacle to its effective care at the individual level in Pakistan.

Key words: cervical cancer, *IL-10*, polymorphism, SNPs.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 (rs1800872 И rs1800896) С ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ В КВЕТТЕ, ПАКИСТАН

N. Mohammad[1], M. Khan[1], M. Maqsood[1], A.H.K. Naseeb[2]

[1]Кафедра зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана
Пакистан, 87300, г. Кветта, Brewery Road
[2]Центр ядерной медицины и радиотерапии (CENAR)
Пакистан, 87300, г. Кветта, Brewery Road

Maqsood Maryam, maryam.umar1@yahoo.com

Аннотация

Актуальность. Интерлейкин-10 *(IL-10)* играет важную роль в регуляции иммунных реакций и может быть связан с развитием рака. Полиморфизмы в гене ИЛ-10, такие как rs1800872 и rs1800896, могут влиять на восприимчивость к раку. Ни одно из предыдущих исследований не изучало связь между этими вариантами и раком шейки матки в Кветте, Пакистан. **Целью исследования** было изучение связи между полиморфизмами гена *IL-10* (rs1800872 и rs1800896) и восприимчивостью к раку шейки матки (РШМ) среди женщин в Кветте, Пакистан, а также определение распространенности и факторов риска, способствующих развитию РШМ в этой группе населения. **Материал и методы.** Для проведения анализа по методу «случай-контроль» были отобраны 50 больных РШМ и 50 здоровых лиц. Данные для ретроспективного анализа собирались с использованием заранее разработанной формы. Демографическая информация и образцы крови собирались у участниц с их согласия. ДНК извлекалась с использованием органического подхода, а генотипирование проводилось с использованием техники TETRA-праймера ARMS-PCR. Анализ данных проводился с использованием мультиномиальной логистической регрессии с 95 % доверительным интервалом с помощью программного обеспечения SPSS. **Результаты.** Исследование не выявило значимой связи между полиморфизмами гена *IL-10* (rs1800872 и rs1800896) и РШМ среди населения города Кветта. Значимая связь была обнаружена между РШМ и курением, отсутствием физической активности, возрастом менархе и использованием оральных контрацептивов. **Заключение.** Исследование не подтверждает связи между полиморфизмами гена *IL-10* (rs1800872 и rs1800896) и раком шейки матки в Кветте. Отсутствие осведомленности и неадекватный скрининг являются существенным препятствием для эффективного лечения РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, *IL-10*, полиморфизм, SNP.

Introduction

Cervical cancer is a significant global health issue, particularly in underdeveloped nations such as Pakistan [1]. Cervical cancer is caused by the rapid growth of abnormal cells in the cervix due to the human papillomavirus (HPV), genetic factors, and unhealthy lifestyles. Epidemiological and medical statistics indicate that various variables contribute to the onset of cervical cancer. The main causative factor for the development of cervical cancer is the human papillomavirus (HPV) [2]. Possible additional risk factors for cervical cancer include immunodeficiency, nutritional status, age at first pregnancy, smoking, immunosuppression, and family history [3]. Annually, over 311,000 women across the globe succumb to cervical cancer, impacting almost 570,000 individuals each year. Women in underdeveloped countries are at a higher risk of developing cervical cancer [4].

Insufficient screening and inadequate reporting of cervical cancer in Pakistan have resulted in a lack of accurate data regarding the prevalence of this disease. The epidemiological data is unreliable due to inadequate disease reporting. The studies were conducted on a limited scale and exclusively targeted documented cases. The World Health Organization (WHO) predicts that by 2030, around 500,000 women will succumb to cervical cancer, with 98 % of these fatalities concentrated in underdeveloped countries such as Pakistan [5].

Cervical cancer is a significant public health concern in Pakistan. According to the World Health Organization (WHO), in 2021, over 5,000 Pakistani women were diagnosed with cervical cancer, and approximately 3,006 deaths were reported. These numbers are believed to be underestimated due to limited national screening programs and underreporting [6]. Further studies have estimated that the age-standardized incidence rate (ASIR) of cervical cancer in Pakistan ranges from 5.2 to 8.4 per 100,000 women, with approximately 6,166 new cases annually. These estimates highlight a higher burden than previously reported and underscore the need for comprehensive cervical cancer control strategies [1]. These statistics emphasize the critical need for enhanced cervical cancer screening, prevention, and treatment programs in Pakistan to reduce the disease burden effectively.

Interleukin-10 (IL-10) is a cytokine that plays a role in multiple cellular activities. *IL-10* has a dual role in the genesis of cancer. *IL-10* plays a role in both suppressing the immune system and encouraging cancer. However, it can also prevent cancer growth by inhibiting the formation of new blood vessels (anti-angiogenic activities) [7]. Various scientific investigations have indicated that polymorphisms can influence and alter an individual's vulnerability to numerous types of cancer. Several studies have sought to establish a connection between cervical cancer and a specific genetic variation in the *IL-10* gene, known as polymorphism (1082 G/A), with various levels of achievement. In 2001, Stanczuk et al. found a substantial association between the G allele of the *IL-10* gene and the development of cervical cancer in Zimbabwean women, as compared to the *IL-10* A allele. Moreover, in Japanese populations, the presence of the G allele was associated with a higher occurrence of cervical cancer compared to the *IL-10* A allele. The *IL-10* gene polymorphism was found to have no association with cervical cancer in the Korean, Dutch, British, Chinese, and Argentinean populations [8].

The AA and CA genotypes for *IL-10*-592C/A were strongly linked to increased cell proliferation rates. When GG and GA alleles of *TNF-308* were combined

with AA and CA alleles of the *IL-10* gene, a correlation was present between the severity of cervical cancer for both *IL-10* -592C/A and *TNF* -308G/A variations. These findings imply that *IL-10*-592 CA/AA can alter an individual's immunological response, increasing the risk of cervical cancer [9].

Despite being a significant health issue in developing nations such as Pakistan, there is a lack of research on the prevalence and risk factors of cervical cancer. Although several studies have been undertaken in various regions of Pakistan, none of them have specifically investigated the prevalence, risk factors, and association between *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) and cervical cancer. This study aimed to determine the incidence of cervical cancer, assess associated risk factors, and evaluate the association of *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer susceptibility among women in Quetta, Pakistan.

Material and Methods

Study area and data collection

The study was carried out at the Center for Nuclear Medicine and Radiotherapy (CENAR) in Quetta, Pakistan. A retrospective analysis was performed using data from hospital records at CENAR over eight years (2015–2022). Data were extracted using a predesigned questionnaire that captured essential information from the hospital records. In addition, individual interviews were conducted to obtain supplementary details regarding patients' age, menopause, menarche, ethnicity, exercise habits, smoking status, number of children, use of contraceptive drugs, type of cervical cancer, cancer stage, and clinical manifestations.

Study Population

A retrospective analysis was conducted using data from 112 cervical cancer patients recorded between 2015 and 2022 at the Center for Nuclear Medicine and Radiotherapy (CENAR) in Quetta, Pakistan. However, blood samples for DNA extraction were collected only from patients available during the study period. Consequently, a subgroup of 50 cervical cancer patients was selected for gene polymorphism analysis based on the availability of high-quality DNA and comprehensive clinical records. An equivalent group of 50 age-matched healthy control individuals, with no history of cervical cancer or other malignancies, was also recruited for the genetic analysis.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria for all the patients were: having confirmed cervical cancer through diagnosis, being genetically unrelated, having an age of more than 20 years, having no previous history of other cancers, and having female sex. Whereas, exclusion criteria were: patients who were unable to provide information, had chronic diseases and other cancer types, were under 20 years old, and refused to participate in the study. Controls were selected by matching age with cervical cancer patients.

Blood sampling

Venous blood samples (3 mL) were collected from both cervical cancer patients and healthy control participants at CENAR Hospital. Before blood collection, Falcon tubes were preloaded with 200 µL of EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) as an anticoagulant. Immediately following collection, the samples were stored at -20 °C for at least 24 hours before DNA extraction.

DNA extraction, quantification, and Tetra primer ARMS-PCR

The lab work was conducted in the molecular biology laboratory located at Sardar Bahadur Khan Women's University (SBKWU) in Quetta. Genomic DNA was extracted from peripheral blood using the organic method. Briefly, blood samples were washed with TE buffer and centrifuged to separate white blood cells. The pellet was digested with proteinase K and Sodium Dodecyl Sulphate (SDS), followed by DNA extraction using phenol-chloroform-isoamyl alcohol. DNA was then precipitated with isopropanol, washed with ethanol, and dissolved in TE buffer. The purified DNA samples were stored at -20 °C for further analysis. The quantification of extracted DNA was performed using gel electrophoresis on a 1.5 % agarose gel. The genotyping of the single nucleotide polymorphism (SNP) was performed using the Tetra Primer Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction (ARMS-PCR), a cost-effective and easy approach. Reverse and forward primers were employed to amplify the particular sequence of the *IL-10* gene. Eventually, gel electrophoresis was performed to observe the amplified DNA samples.

Statistical analysis

The data was analyzed using SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Multinomial logistic regression was employed to assess the correlation between different risk factors, and odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI) were calculated to interpret categorical variables. The association between *IL-10* gene polymorphisms and categorical variables was determined using the chi-square test, with both the calculated test statistic (χ^2 value) and the corresponding p-value reported in the tables. Graphs were generated using GraphPad Prism 8 OS X version 8.0.1 software.

Results

Occurrence rate of cervical cancer (2015–2022)

Between 2015 and 2022, CENAR Hospital recorded 112 cases of cervical cancer, with a fluctuating trend in annual cases. The highest incidence occurred in 2018, while the numbers were generally lower in other years, with the smallest recorded in 2017. A detailed breakdown of the yearly data is given in Fig. 1.

Over the past eight years, cervical cancer cases were observed across various age groups, ranging from 20 to 79 years old. Cervical cancer cases were most prevalent in the 40–49 age group, representing

Table 1/Таблица 1

Age groups, frequency of reported cases

Возрастные группы, частота зарегистрированных случаев

Age groups, years/Возрастные группы, лет	Frequency/Частота
20–29	1 (0.89 %)
30–39	15 (13.39 %)
40–49	33 (29.46 %)
50–59	24 (21.42 %)
60–69	26 (23.21 %)
70–79	13 (11.60 %)
Total/Всего	112 (100 %)

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

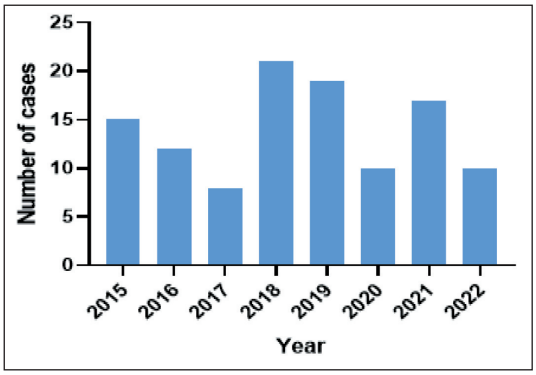


Fig. 1. Annual cervical cancer cases were reported at CENAR Hospital Quetta from 2015 to 2022. Note: created by the authors
Рис. 1. Погодовое число первичных случаев РМШ в больнице CENAR в Кветте, в период с 2015 по 2022 г.. Примечание: рисунок выполнен авторами

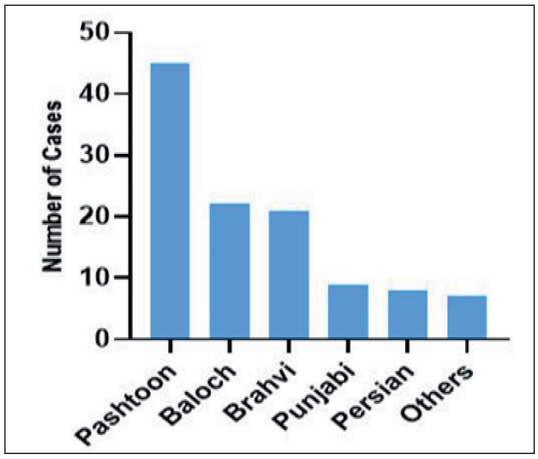


Fig. 2. Different ethnic groups of reported cases at CENAR hospital from 2015–2022. Note: created by the authors
Рис. 2. Этнические группы больных РШМ, зарегистрированных в больнице CENAR с 2015 по 2022 г. Примечание: рисунок выполнен авторами

29 % of the total patients. The least number of cases occurred in the 20–29 age range. The details of age distribution are presented in Table 1.

The 112 reported instances of cervical cancer were distributed across various ethnic backgrounds, with Pashtoon patients making up the largest group. A detailed ethnic distribution is presented in Fig.2.

The patient presented with symptoms including vaginal bleeding, post-menopausal bleeding, pelvic pain, and vaginal discharge. The most common initial symptom was vaginal bleeding. However, a detailed symptom distribution is shown in Fig. 3.

Between 2015 and 2022, patients from various cities in Balochistan were admitted to CENAR, with Quetta reporting the highest number of cases (42 %). A small number of cases were recorded from other provinces of Pakistan and Afghanistan. The full regional distribution is shown in Fig. 4.

Patients underwent a series of tests and procedures, including complete blood counts (CBC), blood sugar analysis, comprehensive urine examination, computed tomography (CT) scan, and ultrasound. Doctors utilized the FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging approach to categorize the condition. There were no patients diagnosed at stage I. The majority of cases were classified as stage IV

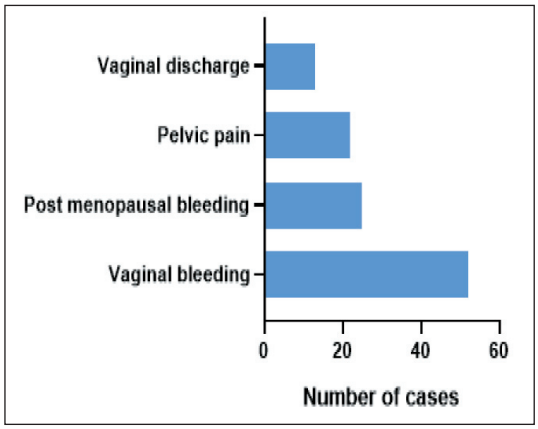


Fig. 3. Presenting symptoms of cervical cancer cases reported from 2015–2022, the most common presenting symptom was vaginal bleeding. Note: created by the authors
Рис. 3. Симптомы рака шейки матки, выявленного в период с 2015 по 2022 г. Примечание: рисунок выполнен авторами

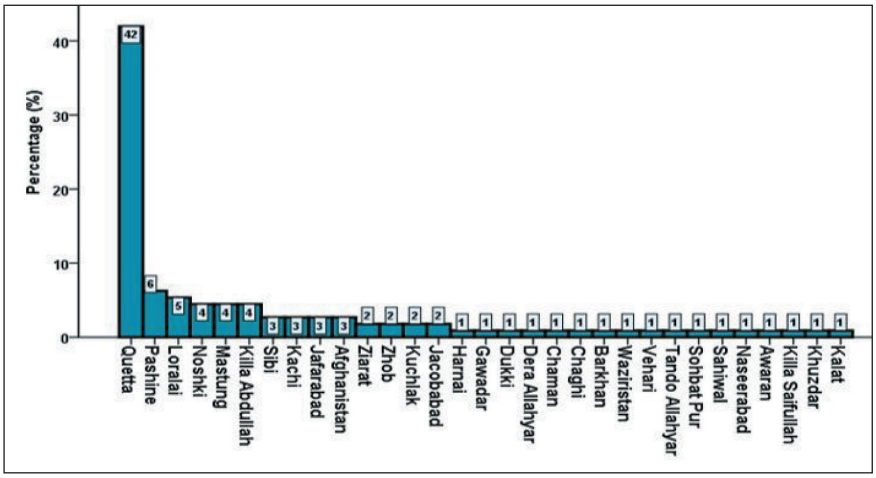


Fig. 4. Percentage of reported cases from different cities. Most cases were reported from Quetta City, which is 42 % of all cases. Note: created by the authors
Рис. 4. Процент зарегистрированных случаев РШМ из разных городов. Большинство пациенток проживало в г. Кветта – 42 % случаев. Примечание: рисунок выполнен авторами

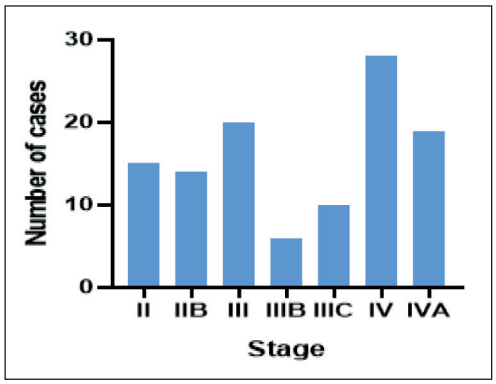


Fig. 5. Number of reported cases according to the FIGO staging system during 2015–2022. Note: created by the authors
Рис. 5. Распределение РШМ, выявленных в 2015–2022 гг., по стадиям FIGO. Примечание: рисунок выполнен авторами

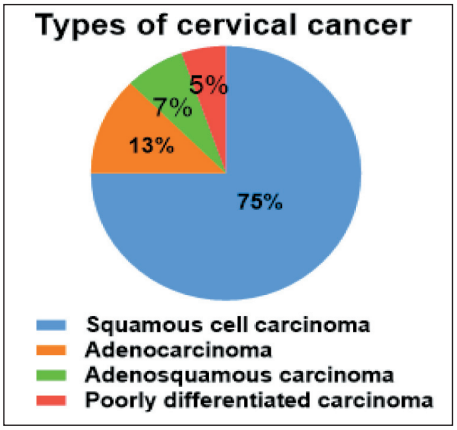


Fig. 6. Pie chart showing the percentage of cervical cancer types in reported cases. Note: created by the authors
Рис. 6. Соотношение гистологических типов рака шейки матки. Примечание: рисунок выполнен авторами

(25 %), further staging details are shown in Fig. 5.

In our study, squamous cell carcinoma was reported as the most common histological type, accounting for 75 % of cases. Further histological details are shown in Fig. 6.

Genomic analysis

In our study, the genomic analysis of *IL-10* gene polymorphism (rs1800872) showed no significant association with cervical cancer in the Pakistani community of Quetta, Balochistan (p=0.32). The frequency of the minor allele (A) was higher in cases compared to controls, while the major allele (C) was more prevalent in controls. Detailed genotype and allele distributions along with dominant and recessive model analyses are presented in Table 2.

Furthermore, the genomic analysis of *IL-10* gene polymorphism (rs1800896) showed no significant association with cervical cancer in the Pakistani community of Quetta, Balochistan (p=0.42). The minor allele (A) was slightly less frequent in cases compared to controls, while the major allele (G) was more prevalent in cases. Detailed genotype and allele distributions along with dominant and recessive model analyses are presented in Table 3.

The TETRA primer ARMS-PCR results display all bands on a single gel, consisting of a shared band representing the gene and two distinct bands of varying sizes indicating the allele. The *IL-10* gene polymorphism (rs1800872) has a shared band of 425 bp (base pairs). The A allele is represented by a band of 368 bp, while the C allele is produced at a site of 211 bp (Fig. 7).

The *IL-10* gene polymorphism (rs1800896) has a shared band of 433 bp. The A allele is represented by a band at 292 bp, while the G allele is shown by a band at 199 bp (Fig. 8).

Genotype frequencies for IL 10 polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) were evaluated for compliance with Hardy–Weinberg equilibrium (HWE) using chi-square tests in both cases and controls. For rs1800872, significant deviations from HWE were observed in cases (p=0.0012) and controls (p=0.0002). Similarly, for rs1800896, the deviations were significant in both cases (p=0.0003) and controls (p=0.025). These deviations likely reflect underlying population stratification or sampling variability rather than technical errors, as all genotyping was performed under strict quality control. However, the association analysis using logistic regression was conducted separately.

Table 2/Таблица 2

Genotype and allele frequency for *IL-10* gene polymorphism (rs1800872)
Генотип и частота аллелей для полиморфизма гена *IL-10* (rs1800872)

Genotype/Генотип	Status/Статус: Cases/ Число случаев рака	Controls/ Число контрольных случаев	χ^2	p-value	OR (95 % CI)
CC	18 (36 %)	25 (50 %)			
AA	20 (40 %)	15 (30 %)	0.98	0.32^{ns}	1.31 (0.42–3.91)
CA	12 (24 %)	10 (20 %)			
C	48 (48 %)	60 (60 %)	1.02	0.31^{ns}	1.30 (0.32–3.61)
A	52 (52 %)	40 (40 %)			
Dominant Model (CA + AA *vs* CC)/ Доминантная модель (CA + AA *vs* CC)	32 (64 %)	25 (50 %)	1.52	0.22^{ns}	1.78 (0.80 – 3.96)
Recessive Model (AA *vs* CA + CC)/ Рецессивная модель(AA *vs* CA + CC)	30 (60 %)	35 (70 %)	0.70	0.40^{ns}	0.67 (0.31 – 1.45)

Notes: p-value=0.05, ^{ns} – non-significant; created by the authors.

Примечания: p-value=0,05, ^{ns} – незначимые различия; таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Genotype and allele frequency for *IL-10* gene polymorphism (rs1800896)
Генотип и частота аллелей для полиморфизма гена *IL-10* (rs1800896)

Genotype/Генотип	Status/Статус: Cases/ Число случаев рака	Controls/ Число контрольных случаев	χ^2	p-value	OR (95 % CI)
GG	23 (46 %)	18 (36 %)			
AA	15 (30 %)	15 (30 %)	1.47	0.42^{ns}	1.00 (0.52–4.91)
AG	12 (24 %)	17 (34 %)			
G	58 (58 %)	53 (53 %)	0.32	0.41^{ns}	1.50 (0.41–4.61)
A	42 (42 %)	47 (47 %)			
Dominant Model (AG + AA *vs* GG)/ Доминантная модель (AG + AA *vs* GG)	27 (54 %)	32 (64 %)	0.66	0.31^{ns}	0.64 (0.30 – 1.37)
Recessive Model (AA *vs* AG + GG)/ Рецессивная модель (AA *vs* AG + GG)	35 (70 %)	35 (70 %)	0.00	1.00^{ns}	1.00 (0.44 – 2.30)

Notes: p-value=0.05, ^{ns} – non-significant; created by the authors.

Примечания: p-value=0,05, ^{ns} – незначимые различия; таблица составлена авторами.

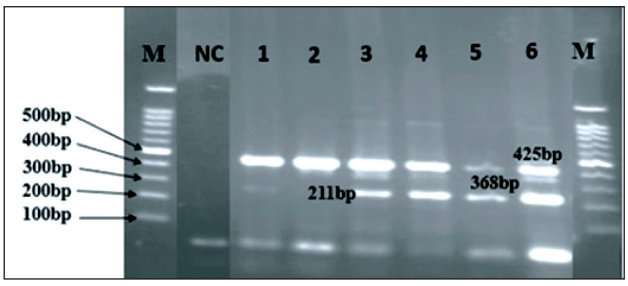


Fig. 7. Agarose gel (1.5 %) representing the *IL-10* gene polymorphism (rs1800872): M lane – DNA ladder (100bp); NC lane – negative control; lanes 1 and 2 – CC (homozygous dominant); lanes 3, 4, and 6 – CA (heterozygous); lane 5 – AA (homozygous recessive). Note: created by the authors
Рис. 7. Агарозный гель (1,5 %), представляющий полиморфизм гена *IL-10* (rs1800872): полоса M – ДНК-лестница (100 п.н.); полоса NC – отрицательный контроль; полосы 1 и 2 – CC (гомозиготный доминантный), полосы 3, 4 и 6 – CA (гетерозиготный); полоса 5 – AA (гомозиготный рецессивный). Примечание: рисунок выполнен авторами

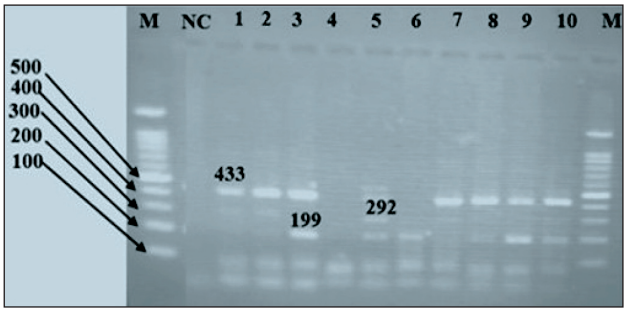


Fig. 8. Agarose gel (1.5 %) representing the *IL-10* gene polymorphism (rs1800896): M lane – DNA ladder (100 bp); NC lane –negative control; lane 3, 6, 8, 9 and 10 – GG (homozygous dominant); lane 5 AG (heterogeneous); lane 1, 2 and 7 – AA (homozygous recessive). Note: created by the authors
Рис. 8. Агарозный гель (1,5 %), представляющий полиморфизм гена *IL-10* (rs1800896): полоса M – ДНК-лестница (100 п.н.); полоса NC – отрицательный контроль; полосы 3, 6, 8, 9 и 10 – GG (гомозиготный доминантный); полоса 5 AG (гетерогенный); полосы 1, 2 и 7 – AA (гомозиготный рецессивный). Примечание: рисунок выполнен авторами

Risk factors

A multinomial logistic regression approach was employed to assess the relationships between various risk factors. The genotype was chosen as the dependent variable and divided into three categories. The *IL-10* gene variant (rs1800872) was classified into three genotype groups: CC, AA, and CA. The CA genotype was used as the reference. The *IL-10* gene variant (rs1800896) was classified into three genotype groups: GG, AA, and GA. The GA genotype was used as the reference. Additionally, dominant and recessive model analyses were conducted for each risk factor.

This study analyzed demographic factors concerning *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896). No significant correlation was observed between genotypes and age groups or menopause timing. However, for rs1800896, the Pashtoon ethnic group showed a significant association with the GG genotype (p=0.02), and menarche after age 13 was linked to the GG genotype (p=0.01). Detailed results are presented in Tables 4 and 5.

A comprehensive analysis of *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) revealed significant associations with lifestyle factors. For rs1800872, contraceptive drug use and smoking were strongly linked to the AA genotype (p=0.03). For rs1800896, a sedentary lifestyle showed a significant correlation with the AA genotype (p=0.03), while smoking was notably associated with the GG genotype (p=0.04). Detailed results are presented in Tables 6 and 7.

In addition to the general association model, we conducted dominant and recessive model analyses to further assess the genetic risk stratified by demographic and clinical parameters. For rs1800872, the dominant model (AA + CA *vs* CC) did not show significant associations across most subgroups. However, the recessive model (AA *vs* CA + CC) revealed significant associations with smoking status (p=0.0130, OR=4.00, 95 % CI=1.34–11.97) and contraceptive use (p=0.0262, OR=5.50, 95 % CI=1.23–24.81), suggesting that individuals with the AA genotype may have an increased risk of cervical cancer in the presence of these risk factors (Table 6).

Additionally, for rs1800896 in the exercise group (AA+AG *vs* GG), a significant association was observed (p=0.04, OR=0.86, 95 % CI=0.32–2.28). Similarly, in the smoking group (AA + AG *vs* GG), the association was statistically significant (p=0.02, OR=1.14, 95 % CI=0.36–3.65). Moreover, the menarche subgroup (p=0.01, OR=1.00, 95 % CI=2.00–3.00) also demonstrated a potential association (Table 7).

These results contribute to the growing body of literature on genetic predisposition to cervical cancer and highlight the potential modifying effects of environmental and lifestyle factors. Further investigations with larger sample sizes and diverse populations are needed to validate these findings.

Discussion

Deadly cervical cancer affects women of all ages in Pakistan [10]. The outcomes of the present study indicate that cervical cancer affects women of all age groups. Based on data spanning from 2015 to 2022, instances of cervical cancer were documented across various age demographics. Nevertheless, the age range of 40–49 accounted for the bulk of instances, representing around 29 % of the total number of cases (Table 1). The majority of women diagnosed with cervical cancer are inhabitants of developing nations [11]. The exact occurrence and frequency rates are uncertain in Pakistan due to the lack of regular screening and preventive measures for cervical cancer. Many studies have unreliable epidemiological data due to limited populations, small-scale investigations, and a focus solely on registered cases [12].

Human papillomavirus (HPV) is a significant public health concern in Pakistan, particularly with cervical cancer. Studies have reported varying prevalence rates of HPV among Pakistani women. Approximately 0.5 % of women in the general population harbor cervical HPV-16/18 infections, with 88.1 % of invasive cervical cancers attributed to these types. Research indicates that 87.5 % of invasive cervical cancer cases are HPV-DNA positive, with HPV16 being the most common type (67.3 %), followed by HPV18 (10.2 %) [13].

Another study reported that 94.81 % of cervical lesions were positive for HPV, with single infections of HPV16 detected in 24.68 % of total samples and HPV18 in 25.97 %, while 40.26 % of samples showed co-infection with both HPV16 and 18. A systematic review found an overall HPV prevalence of 23.1 % among Pakistani women, with the highest prevalence observed among cervical cancer cases (80.4 %). Additionally, high-risk HPV DNA was detected in 16.9 % of cases, with a strong correlation between HPV positivity and neoplasia in women tested in Pakistan. These findings highlight the critical need for robust HPV vaccination and screening programs in Pakistan to mitigate the burden of cervical cancer [14].

The diagnosis of cervical cancer can be made through the use of a Pap smear and by conducting biopsies on the cervical tissues. Conization, also known as a cone biopsy, is employed to assess invasiveness when a cervical biopsy fails to ascertain the presence of the disease. Adenocarcinoma in situ, which specifically impacts hard-to-sample areas of the cervix, reduces the effectiveness of cervical cytologic screening methods in detecting the illness [15].

In our study, vaginal bleeding was the most common initial symptom (46 %), followed by post-menopausal bleeding, pelvic pain, and vaginal discharge, highlighting the need for early symptom recognition (Fig. 3). Another study suggests that around 80–90 % of individuals diagnosed with cervical cancer encounter some type of unusual vaginal bleeding, such as bleeding after menopause, irregular menstrual cycles, heavy periods, painless bleeding between periods, or bleeding after sexual intercourse. Approximately 10 % of patients

Table 4/Таблица 4

Analysis of the *IL-10* gene polymorphism (rs1800872), age, ethnicity, age at menarche, and menopause of cases and controls

Анализ полиморфизма гена *IL-10* (rs1800872) в зависимости от возраста, этнической принадлежности, сроков наступления менархе и менопаузы

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value	OR (95 %CI)
Age, years/Возраст, лет						
Above 45 years/ Старше 45	CC	12 (33 %)	10 (43 %)	0.89	0.34^{ns}	1.46 (0.38–3.13)
	AA	15 (42 %)	8 (35 %)	0.59	0.44^{ns}	1.36 (0.63–2.97)
	CA	9 (25 %)	5 (22 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	24 (67 %)	13 (57 %)	0.77	0.38^{ns}	1.52 (0.60–3.85)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	21 (58 %)	15 (65 %)	0.05	0.83^{ns}	1.12 (0.41–3.10)
Below 45 years/ моложе 45	CC	5 (36 %)	11 (41 %)	0.91	0.35^{ns}	1.57 (0.61–4.05)
	AA	6 (43 %)	10 (37 %)	0.60	0.47^{ns}	1.43 (0.54–3.75)
	CA	3 (21 %)	6 (22 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	9 (64 %)	16 (59 %)	0.14	1.00^{ns}	1.24 (0.33–4.71)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	8 (57 %)	17 (63 %)	0.51	0.32^{ns}	2.27 (0.47–10.92)
Ethnicity/Этническая принадлежность						
Pashtoon/ Пуштуны	CC	6 (32 %)	4 (31 %)	0.60	0.44^{ns}	1.50 (0.54–4.21)
	AA	7 (36 %)	6 (46 %)	1.46	0.23^{ns}	1.83 (0.68–4.96)
	CA	6 (32 %)	3 (23 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	13 (68 %)	9 (69 %)	0.07	1.00^{ns}	0.96 (0.21–4.42)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	12 (63 %)	7 (54 %)	0.34	0.57^{ns}	1.50 (0.45–5.02)
Baloch/ Белуджи	CC	2 (28 %)	3 (44 %)	0.08	1.00^{ns}	1.00 (0.53–4.21)
	AA	3 (44 %)	2 (28 %)		0.71^{ns}	1.83 (0.78–4.96)
	CA	2 (28 %)	2 (28 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	5 (72 %)	4 (56 %)	0.14	1.00^{ns}	1.00 (0.20–5.07)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	4 (44 %)	5 (72 %)	0.16	1.00^{ns}	0.64 (0.10–4.11)
Brahvi/ Брахви	CC	3 (33 %)	5 (45 %)	1.65	0.12^{ns}	3.50 (0.73–16.85)
	AA	4 (44 %)	2 (18 %)	1.30	0.18^{ns}	3.00 (0.61–14.86)
	CA	2 (23 %)	4 (37 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	6 (67 %)	6 (55 %)	0.08	0.67^{ns}	1.67 (0.54–5.17)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	5 (36 %)	9 (64 %)	0.10	1.00^{ns}	0.43 (0.10–1.89)
Punjabi/ Пенджаби	CC	4 (44 %)	5 (50 %)	0.38	0.42^{ns}	2.00 (0.37–10.92)
	AA	3 (33 %)	3 (30 %)	0,27	0.57^{ns}	0.50 (0.05–5.51)
	CA	2 (23 %)	2 (20 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	5 (56 %)	5 (50 %)	0.25	1.00^{ns}	1.25 (0.21–7.62)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	6 (67 %)	7 (70 %)	0.23	1.00^{ns}	1.17 (0.17–8.09)

End of Table 4/Окончание таблицы 4

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value	OR (95 %CI)
Any other/ Другие	CC	3 (50 %)	3 (33 %)	0.11	0.74^{ns}	0.80 (0.22–2.98)
	AA	2 (33 %)	2 (23 %)	0.49	0.48^{ns}	0.60 (0.14–2.51)
	CA	1 (17 %)	4 (44 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	3 (50 %)	6 (67 %)	0.24	0.62^{ns}	0.50 (0.21–2.35)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	4 (67 %)	7 (78 %)	0.29	1.00^{ns}	1.75 (0.18–10.63)
Menarche/Менархе						
Above 13 years/ Старше 13 лет	CC	10 (33 %)	14 (42 %)	1.32	0.39^{ns}	1.36 (0.68–2.71)
	AA	12 (40 %)	9 (26 %)	1.41	0.59^{ns}	1.21 (0.59–2.46)
	CA	8 (27 %)	11 (32 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	20 (67 %)	20 (58 %)	0.26	0.61^{ns}	1.40 (0.66 – 1.92)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	18 (60 %)	25 (74 %)	1.10	0.29^{ns}	1.85 (0.57 – 3.95)
Below 13 years/ Моложе 13 лет	CC	9 (47 %)	4 (25 %)	0.67	0.26^{ns}	2.00 (0.60–6.64)
	AA	7 (37 %)	7 (44 %)	0.67	0.26^{ns}	2.00 (0.60–6.64)
	CA	3 (16 %)	5 (31 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	10 (53 %)	12 (75 %)	1.13	0.29^{ns}	0.37 (0.35–1.45)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	12 (63 %)	9 (56 %)	0.11	0.74^{ns}	0.75 (0.29 – 2.58)
Menopause/Менопауза						
Below 55 years/ Моложе 55 лет	CC	5 (38 %)	3 (33 %)	0.29	0.59^{ns}	1.33 (0.46–3.84)
	AA	6 (47 %)	2 (22 %)	0.60	0.44^{ns}	1.50 (0.53–4.21)
	CA	2 (15 %)	4 (45 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	8 (62 %)	6 (67 %)	0.09	1.00^{ns}	0.80 (0.13–4.75)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	7 (54 %)	7 (78 %)	0.07	1.00^{ns}	1.00 (0.23–4.40)
Above 55 years/ Старше 55 лет	CC	4 (24 %)	5 (50 %)	0.11	0.74^{ns}	1.25 (0.34–4.66)
	AA	8 (47 %)	3 (30 %)	0.11	0.74^{ns}	1.25 (0.34–4.66)
	CA	5 (29 %)	2 (20 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	13 (76 %)	5 (50 %)	1.50	0.22^{ns}	3.25 (0.61–17.28)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CA + CC)	9 (53 %)	7 (70 %)	0.90	1.00^{ns}	1.00 (0.25–4.04)

Notes: p-value=0.05, ^{ns} – non-significant; created by the authors.

Примечания: p-value=0,05, ^{ns} – незначимые различия; таблица составлена авторами.

Table 5/Таблица 5

Analysis of the *IL-10* gene polymorphism (rs1800896), age, ethnicity, age at menarche, and menopause of cases and controls

Анализ полиморфизма гена *IL-10* (rs1800896) в зависимости от возраста, этнической принадлежности, возраста наступления менархе и менопаузы

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value	OR (95 %CI)
Age/Возраст						
Above 45 years/ Старше 45 лет	GG	16 (44 %)	12 (46 %)	0.09	0.09^{ns}	2.00 (0.89–4.45)
	AA	14 (39 %)	8 (31 %)	0.45	0.23^{ns}	1.67 (0.73–3.81)
	AG	6 (17 %)	6 (23 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	20 (56 %)	14 (54 %)	0.19	1.00^{ns}	1.07 (0.39–2.95)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	22 (61 %)	18 (69 %)	1.41	1.00^{ns}	1.00 (0.41–2.41)
Below 45 years/ Моложе 45 лет	GG	5 (36 %)	8 (33 %)	0.39	0.39^{ns}	1.44 (0.62–3.38)
	AA	4 (28 %)	7 (29 %)	0.59	0.44^{ns}	0.67 (0.24–1.88)
	AG	5 (36 %)	9 (30 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	9 (64 %)	16 (67 %)	0.19	1.00^{ns}	0.90 (0.23–3.59)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	10 (71 %)	17 (71 %)	0.12	1.00^{ns}	1.00 (0.33–3.02)
Ethnicity/Этническая принадлежность						
Pashtoon/ Пуштуны	GG	11 (69 %)	6 (40 %)	5.68	0.02*	9.50 (2.21–40.78)
	AA	3 (19 %)	4 (27 %)	3.27	0.07^{ns}	2.50 (0.48–12.89)
	AG	2 (12 %)	5 (33 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	5 (31 %)	9 (60 %)	0.16	0.16^{ns}	0.30 (0.07–1.33)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	13 (81 %)	11 (73 %)	0.18	1.00^{ns}	1.00 (0.32–3.11)
Baloch/ Белуджи	GG	3 (38 %)	5 (56 %)	0.10	0.71^{ns}	1.33 (0.29–5.96)
	AA	2 (24 %)	2 (22 %)	0.37	1.00^{ns}	1.00 (0.20–4.95)
	AG	3 (38 %)	2 (22 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	5 (62 %)	4 (44 %)	0.09	0.43^{ns}	2.08 (0.31–13.9)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	6 (75 %)	7 (78 %)	0.31	0.89^{ns}	1.18 (0.13–10.2)
Brahvi/ Брахви	GG	3 (38 %)	6 (55 %)	0.54	0.74^{ns}	1.25 (0.34–4.65)
	AA	3 (38 %)	3 (27 %)	0.41	0.53^{ns}	1.50 (0.42–5.31)
	AG	2 (24 %)	2 (18 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	5 (63 %)	5 (46 %)	0.54	0.65^{ns}	2.00 (0.31–12.84)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	5 (63 %)	8 (73 %)	0.22	1.00^{ns}	1.00 (0.21–4.86)
Punjabi/ Пенджаби	GG	2 (29 %)	2 (29 %)	0.40	0.34^{ns}	0.33 (0.03–3.20)
	AA	3 (42 %)	2 (29 %)	0.90	1.00^{ns}	1.00 (0.20–4.95)
	AG	2 (29 %)	3 (42 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	5 (71 %)	5 (71 %)	0.30	1.00^{ns}	1.00 (0.10–10.08)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	4 (57 %)	5 (71 %)	0.32	0.61^{ns}	1.88 (0.20–16.90)
Any other/ Другое	GG	3 (27 %)	3 (38 %)	1.79	0.18^{ns}	0.33 (0.07–1.65)
	AA	5 (46 %)	2 (24 %)	0.39	0.53^{ns}	0.67 (0.19–2.36)
	AG	3 (27 %)	3 (38 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	8 (73 %)	5 (62 %)	0.30	0.58^{ns}	1.64 (0.28–9.41)

End of Table 5/Окончание таблицы 5

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value	OR (95 %CI)
Menarche/Менархе						
Above 13 years/ Старше 13 лет	GG	15 (50 %)	16 (44 %)	6.63	0.01*	1.00 (2.00–3.00)
	AA	10 (33 %)	12 (32 %)	3.42	0.06^{ns}	2.25 (0.98–5.17)
	AG	5 (17 %)	9 (24 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	15 (50 %)	21 (68 %)	6.63	0.01*	1.44 (1.16–1.22)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	20 (67 %)	25 (68 %)	0.09	0.91^{ns}	1.06 (0.39–2.86)
Below 13 years/ Моложе 13 лет	GG	9 (23 %)	3 (23 %)	0.10	0.47^{ns}	0.70 (0.27–1.84)
	AA	6 (31 %)	4 (31 %)	0.09	0.07^{ns}	0.30 (0.09–1.09)
	AG	5 (46 %)	6 (46 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	11 (69 %)	10 (77 %)	0.31	0.59^{ns}	0.67 (0.15–2.94)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	14 (69 %)	9 (69 %)	0.43	1.00^{ns}	1.00 (0.21–4.66)
Menopause/Менопауза						
Above 55 years/ Старше 55 лет	GG	11 (41 %)	12 (41 %)	0.29	0.59^{ns}	1.33 (0.46–3.84)
	AA	7 (26 %)	8 (28 %)	0.60	0.44^{ns}	1.50 (0.53–4.221)
	AG	9 (33 %)	9 (31 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	16 (59 %)	17 (59 %)	0.40	1.00^{ns}	1.00 (0.38–2.65)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	20 (74 %)	21 (72 %)	0.07	0.85^{ns}	0.90 (0.30–2.69)
Below 55 years/ Моложе 55 лет	GG	4 (36 %)	4 (33 %)	0.11	0.74^{ns}	1.25 (0.34–4.65)
	AA	4 (36 %)	3 (25 %)	0.11	0.74^{ns}	1.25 (0.34–4.65
	AG	3 (28 %)	5 (42 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + AG *vs* GG)	7 (64 %)	8 (67 %)	0.06	0.89^{ns}	0.87 (0.14–5.26)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* GG + AG)	7 (64 %)	9 (75 %)	0.33	0.57^{ns}	1.67 (0.29–9.64)

Notes: p-value=0.05; ^{ns} – non-significant; * – significant association; created by the authors.

Примечания: p-value=0,05; ^{ns} – незначимые различия; * – значимые различия; таблица составлена авторами.

Table 6/Таблица 6

Analysis of *IL-10* gene polymorphism (rs1800872), exercise, smoking status, number of children, and use of contraceptive drugs

Анализ полиморфизма гена *IL-10* (rs1800872) в зависимости от физической активности, статуса курения, количества детей и использования противозачаточных препаратов

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value	OR (95 %CI)
Exercise/Физическая активность						
Yes/Да	CC	6 (43 %)	10 (38 %)	0.52	0.47^{ns}	1.43 (0.54–3.75)
	AA	5 (36 %)	9 (35 %)	0.25	0.62^{ns}	1.29 (0.48–3.45)
	CA	3 (21 %)	7 (27 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	8 (57 %)	16 (62 %)	0.10	0.75^{ns}	0.80 (0.20–3.10)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	9 (64 %)	17 (65 %)	0.21	0.95^{ns}	1.04 (0.26–4.11)
No/Нет	CC	15 (42 %)	10 (42 %)	1.27	0.26^{ns}	1.55 (0.72–3.29)
	AA	14 (39 %)	6 (25 %)	0.93	0.34^{ns}	1.46 (0.66–3.13)
	CA	7 (19 %)	8 (33 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	21 (58 %)	14 (58 %)	0.30	1.00^{ns}	1.00 (0.40–2.52)

End of Table 6/Окончание таблицы 6

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value	OR (95 %CI)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	22 (61 %)	18 (75 %)	1.46	0.23^{ns}	1.94 (0.64–5.88)
Smoking status/Статус курения						
Smokers/ Курящие	CC	8 (28 %)	6 (35 %)	1.27	0.26^{ns}	2.00 (0.60–6.64)
	AA	15 (52 %)	8 (47 %)	6.63	0.01*	4.00 (1.34–11.97)
	CA	6 (20 %)	3 (18 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	21 (72 %)	11 (65 %)	0.22	0.64^{ns}	1.36 (0.38–4.82)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	14 (48 %)	9 (53 %)	6.63	0.01*	4.00 (1.34–11.97)
Non-smokers/ Некурящие	CC	9 (43 %)	15 (46 %)	0.39	0.39^{ns}	1.36 (0.68–2.71)
	AA	7 (33 %)	9 (27 %)	1.07	0.30^{ns}	0.64 (0.28–1.48)
	CA	5 (24 %)	9 (27 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	12 (57 %)	18 (54 %)	0.06	0.81^{ns}	1.13 (0.40–3.23)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	14 (67 %)	24 (73 %)	0.25	0.62^{ns}	1.33 (0.42–4.17)
Children/Дети						
More than 5/ Больше 5	CC	12 (33 %)	11 (46 %)	1.56	0.21^{ns}	1.58 (0.77–3.26)
	AA	15 (42 %)	9 (37 %)	0.29	0.59^{ns}	1.33 (0.46–3.84)
	CA	9 (25 %)	4 (17 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	24 (67 %)	13 (54 %)	1.23	0.27^{ns}	1.77 (0.63–4.92)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	21 (58 %)	15 (63 %)	0.16	0.69^{ns}	1.22 (0.45–3.30)
Less than 5/ Меньше 5	CC	6 (43 %)	15 (58 %)	0.29	0.59^{ns}	1.33 (0.46–3.84)
	AA	5 (36 %)	6 (23 %)	0.08	0.76^{ns}	0.83 (0.25–2.73)
	CA	3 (21 %)	5 (19 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	8 (57 %)	11 (42 %)	0.84	0.36^{ns}	1.83 (0.49–6.86)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	9 (64 %)	20 (77 %)	0.81	0.37^{ns}	1.89 (0.47–7.50)
Contraceptive drugs/Контрацептивные препараты						
Yes/Да	CC	5 (29 %)	6 (35 %)	0.27	0.27^{ns}	2.50 (0.46–12.89)
	AA	9 (53 %)	7 (41 %)	4.64	0.03*	5.50 (1.23–24.81)
	CA	3 (18 %)	4 (24 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	12 (71 %)	11 (65 %)	0.75	0.75^{ns}	1.27 (0.29–5.61)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	8 (47 %)	10 (59 %)	5.68	0.02*	5.50 (1.23–24.81)
No/Нет	CC	15 (44 %)	14 (43 %)	0.21	0.33^{ns}	1.36 (0.72–2.62)
	AA	10 (32 %)	9 (27 %)	0.42	0.72^{ns}	0.86 (0.43–1.79)
	CA	8 (24 %)	10 (30 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	18 (56 %)	19 (57 %)	0.45	0.91^{ns}	0.95 (0.37–2.44)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	23 (68 %)	24 (73 %)	0.91	0.67^{ns}	1.27 (0.44–3.64)

Notes: p-value=0.05; ^{ns} – non-significant; * – significant association; created by the authors.

Примечания: p-value=0,05; ^{ns} – незначимые различия; * – значимые различия; таблица составлена авторами.

Table 7/Таблица 7

Analysis of *IL-10* gene polymorphism (rs1800896), exercise, smoking status, number of children, and use of contraceptive drugs

Анализ полиморфизма гена *IL-10* (rs1800896) в зависимости от физических упражнений, статуса курения, количества

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value/	OR (95 % CI)
Exercise/Физическая активность						
Yes/Да	CC	6 (43 %)	10 (38 %)	0.52	0.47^{ns}	1.43 (0.54–3.75)
	AA	5 (36 %)	9 (35 %)	0.25	0.62^{ns}	1.29 (0.48–3.45)
	CA	3 (21 %)	7 (27 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	8 (57 %)	16 (62 %)	0.10	0.75^{ns}	0.80 (0.20–3.10)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	9 (64 %)	17 (65 %)	0.21	0.95^{ns}	1.04 (0.26–4.11)
No/Нет	CC	15 (42 %)	10 (42 %)	1.27	0.26^{ns}	1.55 (0.72–3.29)
	AA	14 (39 %)	6 (25 %)	0.93	0.34^{ns}	1.46 (0.66–3.13)
	CA	7 (19 %)	8 (33 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	21 (58 %)	14 (58 %)	0.30	1.00^{ns}	1.00 (0.40–2.52)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	22 (61 %)	18 (75 %)	1.46	0.23^{ns}	1.94 (0.64–5.88)
Smoking status/Статус курения						
Smokers/ Курящие	CC	8 (28 %)	6 (35 %)	1.27	0.26^{ns}	2.00 (0.60–6.64)
	AA	15 (52 %)	8 (47 %)	6.63	0.01*	4.00 (1.34–11.97)
	CA	6 (20 %)	3 (18 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	21 (72 %)	11 (65 %)	0.22	0.64^{ns}	1.36 (0.38–4.82)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	14 (48 %)	9 (53 %)	6.63	0.01*	4.00 (1.34–11.97)
Non-smokers/ Некурящие	CC	9 (43 %)	15 (46 %)	0.39	0.39^{ns}	1.36 (0.68–2.71)
	AA	7 (33 %)	9 (27 %)	1.07	0.30^{ns}	0.64 (0.28–1.48)
	CA	5 (24 %)	9 (27 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	12 (57 %)	18 (54 %)	0.06	0.81^{ns}	1.13 (0.40–3.23)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	14 (67 %)	24 (73 %)	0.25	0.62^{ns}	1.33 (0.42–4.17)
Children/Дети						
More than 5/ Более 5	CC	12 (33 %)	11 (46 %)	1.56	0.21^{ns}	1.58 (0.77–3.26)
	AA	15 (42 %)	9 (37 %)	0.29	0.59^{ns}	1.33 (0.46–3.84)
	CA	9 (25 %)	4 (17 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	24 (67 %)	13 (54 %)	1.23	0.27^{ns}	1.77 (0.63–4.92)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	21 (58 %)	15 (63 %)	0.16	0.69^{ns}	1.22 (0.45–3.30)
Less than 5/ Меньше 5	CC	6 (43 %)	15 (58 %)	0.29	0.59^{ns}	1.33 (0.46–3.84)
	AA	5 (36 %)	6 (23 %)	0.08	0.76^{ns}	0.83 (0.25–2.73)
	CA	3 (21 %)	5 (19 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	8 (57 %)	11 (42 %)	0.84	0.36^{ns}	1.83 (0.49–6.86)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	9 (64 %)	20 (77 %)	0.81	0.37^{ns}	1.89 (0.47–7.50)

End of Table 7/Окончание таблицы 7

Parameters/ Параметры	Genotype/ Генотип	Cases/ Количество больных	Controls/ Количество лиц в контрольной группе	χ^2	p-value/	OR (95 % CI)
Contraceptive drugs/Контрацептивные препараты						
Yes/Да	CC	5 (29 %)	6 (35 %)	0.27	0.27^{ns}	2.50 (0.46–12.89)
	AA	9 (53 %)	7 (41 %)	4.64	0.03*	5.50 (1.23–24.81)
	CA	3 (18 %)	4 (24 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	12 (71 %)	11 (65 %)	0.75	0.75^{ns}	1.27 (0.29–5.61)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	8 (47 %)	10 (59 %)	5.68	0.02*	5.50 (1.23–24.81)
No/Нет	CC	15 (44 %)	14 (43 %)	0.21	0.33^{ns}	1.36 (0.72–2.62)
	AA	10 (32 %)	9 (27 %)	0.42	0.72^{ns}	0.86 (0.43–1.79)
	CA	8 (24 %)	10 (30 %)		–	1.00 (Ref)
Dominant Model/ Доминантная модель	(AA + CA *vs* CC)	18 (56 %)	19 (57 %)	0.45	0.91^{ns}	0.95 (0.37–2.44)
Recessive Model/ Рецессивная модель	(AA *vs* CC + CA)	23 (68 %)	24 (73 %)	0.91	0.67^{ns}	1.27 (0.44–3.64)

Notes: p-value=0.05; ns – non-significant; * – significant association; created by the authors.

Примечания: p-value=0,05; ns – незначимые различия; * – значимые различия; таблица составлена авторами.

experience abnormal vaginal discharge as a primary symptom. This discharge can be characterized as watery, purulent, or mucoid. Advanced instances are characterized by pelvic or abdominal pain as well as urinary or rectal symptoms. Pelvic discomfort can occur due to a disease that invades the local area or as a result of a concurrent pelvic inflammatory illness [16].

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has approved colposcopy, biopsy, cervix conization, cystoscopy, and proctosigmoidoscopy as the only evaluation methods for staging. During the initial phases of a disease, the uterus may experience an impact, such as in stages IA, IB1, and IIA1. Individuals diagnosed with stage IIB-IVA disease are classified as having advanced disease. As per multiple oncologists, the advanced illness group now includes patients with IB2 and IIA2 disease [17]. No patients in this study were diagnosed at stage I, suggesting that limited awareness and inadequate screening contribute to delayed detection and reduced survival chances. Additionally, squamous cell carcinoma was the most prevalent type, observed in 75 % of cases (Fig. 6).

Globally, and particularly in developing countries, cervical cancer is a major contributor to female mortality. Approximately 78 % of cervical cancer cases are seen in developing and economically underdeveloped nations [18].

A study found that starting menstruation at the age of 13–14 is a substantial risk factor for developing cervical cancer, with an odds ratio of 2.91 (95 % confidence interval: 1.18–7.20). A chi-square analysis revealed a significant correlation between the onset of cervical cancer and the age at which menstruation begins (p-value 0.001) [19]. In this study, SNP (rs1800872) did not show a significant association between cervical cancer and the age of menarche (Table 4). However, SNP (rs1800896) was significantly associated with menarche (Table 5). While menopause is known to be a risk factor for cervical cancer [20], our findings did not show a significant correlation between menopause and cervical malignancy (Tables 4 and 5).

According to a study, there were no statistically significant correlations between smoking and patient-reported outcomes. However, another study provides evidence of the correlation between tobacco use and the development of cervical cancer and highlights the substantial benefits of stopping smoking in preventing cancer [21]. Recent research indicates a significant correlation between smoking and the likelihood of acquiring cervical cancer (Tables 6 and 7). The use of oral contraceptive pills was significantly linked to an increased risk of developing cervical cancer. The use of oral contraceptives is associated with an elevated risk of developing cervical cancer [22]. The present study further validates the strong significant correlation between the utilization of contraceptive medications and the occurrence of cervical cancer (Table 6).

Examining the correlation between various genetic variations in several cytokine genes has shown that the presence of polymorphisms is associated with an elevated risk of cervical cancer. Cytokines, crucial signaling molecules, are produced by various cells in the body. *IL-10,* a vital cytokine, can decrease inflammation and also exhibit antiangiogenic and immunosuppressive effects. Research has shown that genetic variants in the *IL-10* gene have an impact on the production levels of this cytokine. Thus, *IL-10* may exhibit both tumor-protective and tumor-promoting effects. Several studies have examined the levels of

IL-10, both high and low, in cervical cancer. Our study found no such link in the Pakistani population of Quetta (Tables 2 and 3).

A meta-analysis of 1498 cases and 1608 healthy controls has revealed that the presence of *IL-10* gene variants enhances the chance of developing cervical cancer. Another meta-analysis has similarly validated the connection of the *IL-10* gene (OR=1.17, p=0.012), with 2183 cases and 1188 controls. A case-control investigation in the Indian population further validated the association between cervical cancer and *IL-10* gene polymorphism. However, certain studies have discovered that there is no connection between *IL-10* gene polymorphisms and cervical cancer in various groups [23].

Study limitations

Our study had a small sample size because there were only 50 patients available at CENAR Hospital in Quetta over two years. In addition, the data collected from the past eight years showed a low occurrence rate in the city, which limited the sample size to only 112 cases. The limited sample size may restrict the applicability of our findings to larger populations. Although we faced the difficulty of having a small sample size, our study is notable for being a unique inquiry into the correlation between *IL-10* gene polymorphisms and cervical cancer specifically in the Quetta region. Our study contributes new insights into the field of cervical cancer genetics by conducting a thorough analysis of the available data in a hitherto underexplored area of inquiry. By specifically analyzing two single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the *IL-10* gene, we were able to perform a comprehensive examination of these particular genetic variants. Our focused methodology guarantees accuracy in detecting possible connections between these SNPs and the risk of cervical cancer, establishing a basis for future investigations into supplementary genetic variables.

Conclusion

The purpose of this study was to investigate the prevalence and potential risk factors of cervical cancer, as well as examine the relationship between cervical cancer and specific polymorphisms in the *IL-10* gene (rs1800872 and rs1800896) within the population of Quetta City. Over the last eight years, a total of 112 instances of cervical cancer were documented in various cities within the region of Balochistan, with a small number of cases also being reported in other provinces of Pakistan. This study's findings indicate that the genetic analysis has verified the absence of any significant association between *IL-10* gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) and cervical cancer in the Pakistani population of Quetta City.

Upon doing a statistical analysis of the data, it was verified that factors such as the age at which menstruation begins, insufficient physical activity, smoking, and the use of contraceptive medicines are linked to the occurrence of cervical cancer. It is recommended that additional studies be undertaken in various regions of Pakistan to broaden these findings. The government should disseminate knowledge at the national level, within educational institutions, using various types of media such as print, electronic, and social platforms. It is necessary to organize seminars on the etiology, predisposing factors, clinical manifestations, and accessibility of the HPV vaccine for cervical cancer. Every healthcare establishment must have screening tests readily accessible for the timely identification of cervical cancer.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *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): 834. doi: 10.1186/s12889-023-15531-z.
2. *Luvián-Morales J., Gutiérrez-Enríquez S.O., Granados-García V., Torres-Poveda K.* Risk factors for the development of cervical cancer: analysis of the evidence. Front Oncol. 2024; 14: 1378549. doi: 10.3389/fonc.2024.1378549.
3. *Idrees R., Fatima S., Abdul-Ghafar J., Raheem A., Ahmad Z.* Cancer prevalence in Pakistan: meta-analysis of various published studies to determine variation in cancer figures resulting from marked population heterogeneity in different parts of the country. World J Surg Oncol. 2018; 16(1): 129. doi: 10.1186/s12957-018-1429-z.
4. *Yusuf A.* Cancer care in Pakistan. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43(8): 771–75. doi: 10.1093/jjco/hyt078.
5. *Batool S.A., Sajjad S., Malik H.* Cervical cancer in Pakistan: A review. J Pak Med Assoc. 2017; 67(7): 1074–77.
6. *Shahnaz S., Fricovsky E., Anwar R., Arain M.I.* Cervical Cancer Awareness and Attitude Towards Cervical Cancer Screening and Human Papillomavirus Vaccines Among Urban Women of Karachi, Pakistan. Cureus. 2023; 15(8): e42970. doi: 10.7759/cureus.42970.
7. *Guo C., Wen L., Song J.K., Zeng W.J., Dan C., Niu Y.M., Shen M.* Significant association between interleukin-10 gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. Oncotarget. 2018; 9(15): 12365–75. doi: 10.18632/oncotarget.24193.
8. *Chiarella P., Capone P., Sisto R.* Contribution of genetic polymorphisms in human health. Int J Environ Res Public Health. 2023; 20(2): 912. doi: 10.3390/ijerph20020912.
9. *Pereira A.P.L., Trugilo K.P., Okuyama N.C.M., Sena M.M., Couto-Filho J.D., Watanabe M.A.E., de Oliveira K.B.* IL-10 c.-592C>A (rs1800872) polymorphism is associated with cervical cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2020; 146(8): 1971–78. doi: 10.1007/s00432-020-03256-0.
10. *Vakili M., Shirinzadeh-Dastgiri A., Ershadi R., Dastgheib S.A., Shiri A., Aghasipour M., Barahman M., Manzourolhojeh M., Aghili K., Neamatzadeh H., Akbarian E.* Correlation between rs1800871, rs1800872 and rs1800896 Polymorphisms at IL-10 Gene and Lung Cancer Risk. Asian Pac J Cancer Prev. 2024; 25(1): 287–98. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.1.287.
11. *Bønløkke S., Blaakær J., Steiniche T., Iachina M.* Social factors and age play a significant role in cervical cancer and advanced-stage disease among Danish women. BMC Cancer. 2024; 24(1): 259. doi: 10.1186/s12885-024-11994-4.
12. *Sabeena S., Ravishankar N., Kalpana M.M.* Implementation strategies of cervical cancer screening in South Asia: A systematic review. Int J Gynaecol Obstet. 2024; 166(2): 483–93. doi: 10.1002/ijgo.15366.
13. *ICO/IARC Information Centre* on HPV and Cancer. Pakistan: Human papillomavirus and related cancers, fact sheet 2023. ICO/IARC HPV Information Centre. [Internet]. [cited 01.08.2024]. URL: https://hpvcentre.net/statistics/reports/PAK_FS.pdf.
14. *Raza S.A., Franceschi S., Pallardy S., Malik F.R., Avan B.I., Zafar A., Ali S.H., Pervez S., Serajuddaula S., Snijders P.J., van Kemenade F.J., Meijer C.J., Shershah S., Clifford G.M.* Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Karachi, Pakistan. Br J Cancer. 2010; 102(11): 1657–60. doi: 10.1038/sj.bjc.6605664.
15. *Kousar K., Ahmad T., Naseer F., Kakar S., Anjum S.* Review Article: Immune Landscape and Immunotherapy Options in Cervical Carcinoma. Cancers (Basel). 2022; 14(18): 4458. doi: 10.3390/cancers14184458.
16. *Yadav R., Chauhan M.B., Yadav C., Ranga S., Ahuja P., Tanwar M., Balhara N., Kadian L., Chauhan P., Tanwar N., Ahlawat C.* Awareness data

on cervical cancer among females of rural and urban areas of Haryana, India. Data Brief. 2024; 53: 110168. doi: 10.1016/j.dib.2024.110168.

17. *Khorrami S., Zamani H., Hasanzadeh M., Mehramiz M., Soleimani A., Zare Marzouni H., Ferns G.A., Esmaeili H., Avan A.* Association of a genetic variant in Interleukin-10 gene with increased risk and inflammation associated with cervical cancer. Gene. 2022; 807: 145933. doi: 10.1016/j.gene.2021.145933.

18. *Vu T.Q/C, Truong T.G., Tran Q.D., Bui* The prevalence and factors related to late-stage among cervical cancer patients in Southeast Asian countries: A systematic review and meta-analysis. Indian J Gynecol Oncol. 2024; 22(1): 32.

19. *Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M., Téllez-Sosa J., Martínez-Barnetche J., Cortina-Ceballos B., López-Estrada G., Delgado-Romero K., Burguete-García A.I., Cantú D., García-Carrancá A., Madrid-Marina V.* Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. PLoS One. 2016; 11(4): e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.

20. *Rubina Mukhtar, Rubaida Mehmood, Shahida Parveen, Mukhtar Hussain, M. Arif* Prevalence of cervical cancer in developing country: Pakistan. Glob J Med Res. 2015; 15(3): 2249–4618.

21. *Sharma P., Pattanshetty S.M.* A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study. Clin Epidemiol Glob Health. 2018; 6(2): 83–87. doi: 10.1016/j.cegh.2017.10.001.

22. *Datta A., Tuz Zahora F., Abdul Aziz M., Sarowar Uddin M., Ferdous M., Shalahuddin Millat M., Shahid Sarwar M., Abdul Barek M., Jafrin S., Nahar S., Safiqul Islam M.* Association study of IL10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer in the Bangladeshi women. Int Immunopharmacol. 2020; 89(Pt B): 107091. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107091.

23. *Ding Q., Shi Y., Fan B., Fan Z., Ding L., Li F., Tu W., Jin X., Wang J.* The interleukin-10 promoter polymorphism rs1800872 (-592C>A), contributes to cancer susceptibility: meta-analysis of 16,785 cases and 19,713 controls. PLoS One. 2013; 8(2): e57246. doi: 10.1371/journal.pone.0057246.

Поступила/Received 13.08.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 19.05.2025
Принята к публикации/Accepted 19.06.2025

ABOUT THE AUTHORS

Mohammad Nadia, M. Phil., Researcher, Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University (Quetta, Pakistan). ORCID: 0009-0007-0430-5126.

Khan Maria, M. Phil., Researcher, Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University (Quetta, Pakistan). ORCID: 0009-0002-4117-8780.

Maqsood Maryam, PhD (Medical Microbiology), Assistant Professor, Department of Zoology, Faculty of Life Sciences, Sardar Bahadur Khan Women's University (Quetta, Pakistan). ORCID: 0000-0001-6870-2904.

Hafiz Khush Naseeb Ahmed, MBBS, FCPS, Nuclear Medicine Physician, Director, Center for Nuclear Medicine and Radiotherapy (CENAR) (Quetta, Pakistan). ORCID: 0009-0002-3543-0425.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mohammad Nadia: study conception and design, literature review, data collection, sampling, and manuscript writing and drafting.
Khan Maria: assisted in data collection, sampling, literature review, and manuscript editing.
Maqsood Maryam: study conception and design, supervision, critical revision of the manuscript with significant intellectual input.
Hafiz Khush Naseeb Ahmed: 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 interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval

The study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the declaration of Helsinki and was approved by the departmental research committee (DRC) of Sardar Bahadur Khan Women's University, Quetta, Pakistan (Approval No. Ref. No. 12/Zoo deptt:/SBK WU/23/529, dated November 21, 2023).

Voluntary informed consent

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

Acknowledgments

We express our gratitude to the whole personnel of CENAR hospital for their collaboration in gathering data.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Mohammad Nadia, M. Phil., научный сотрудник кафедры зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0009-0007-0430-5126.

Khan Maria, M. Phil., научный сотрудник кафедры зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0009-0002-4117-8780.

Maqsood Maryam, PhD (медицинская микробиология), доцент кафедры зоологии, факультет естественных наук, Женский университет им. Сардара Бахадура Хана (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0000-0001-6870-2904.

Hafiz Khush Naseeb Ahmed, MBBS, FCPS, радиолог, директор, Центр ядерной медицины и радиотерапии (CENAR) (г. Кветта, Пакистан). ORCID: 0009-0002-3543-0425.

ВКЛАД АВТОРОВ

Mohammad Nadia: концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор данных, отбор проб, написание статьи.
Khan Maria: сбор данных, обзор литературы, редактирование рукописи статьи.
Maqsood Maryam: концепция и дизайн исследования, руководство исследованием, критическая доработка рукописи статьи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.
Hafiz Khush Naseeb Ahmed: концепция исследования, контроль и критический пересмотр рукописи с существенным интеллектуальным вкладом.
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 Женского университета им. Сардара Бахадура Хана (Пакистан, 87300, г. Кветта, Brewery Road), протокол № 12/Zoo deptt:/SBK WU/23/529 от 21.11.23.

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

Благодарности
Выражаем благодарность всему персоналу больницы CENAR за сотрудничество в сборе данных.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102
УДК: 616.33-006.6-08:615.28+615.37

CC BY 4.0

Для цитирования: *Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Хатьков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А.* Результаты применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) Пембролизумаб и Ниволумаб в III линии лечения у пациентов с метастатическим раком желудка. Опыт онкологической службы г. Москвы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102
For citation: *Semenov N.N., Fedyanin M.Y., Zhukova L.G., Khatkov I.E., Stroyakovsky D.L., Pokataev I.A.* Results of using Pembrolizumab and Nivolumab, immune checkpoint inhibitors (ICIs), in third-line therapy for patients with metastatic gastric cancer. Experience of Moscow oncology service. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-93-102

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК (ИКТ) ПЕМБРОЛИЗУМАБ И НИВОЛУМАБ В III ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА. ОПЫТ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ Г. МОСКВЫ

Н.Н. Семёнов[1,2], М.Ю. Федянин[3,4,5], Л.Г. Жукова[1], И.Е. Хатьков[1,6], Д.Л. Строяковский[7], И.А. Покатаев[8]

[1]ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1
[2]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1
[3]ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ
Россия, 108814, г. Москва, вн. тер. г. поселение Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8
[4]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24
[5]ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
[6]ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4
[7]ГБУЗ «ГКОБ № 62» ДЗМ
Россия, 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, 27, строения 1–30
[8]ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, строение 7

Аннотация

Введение. Данные по эффективности ингибиторов контрольных точек (ИКТ) в III линии лечения метастатического рака желудка малочисленны и противоречивы. **Цель исследования** – сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с метастатическим раком желудка, получавших иммунотерапию или химиотерапию в III линии лечения. **Материал и методы.** Ретроспективно оценены отдаленные результаты (ВБП и ОВ) применения ИКТ (n=93) или химиотерапии (n=77) в III линии лечения пациентов с метастатическим раком желудка. В анализ вошли данные о 170 пациентах (мужчины – 63,4 %, женщины – 53,2 %). Средний возраст пациентов в группах ИТ и ХТ составил 65,5 и 63,7 года, ECOG 2 – 22,6 и 16,9 % соответственно. В группе ИКТ отмечались худшая ВБП на II линии лечения (2,8 и 4,8 мес, p=0,0014) и меньшее число пациентов, продолживших лечение после прогрессирования (14 и 39 %, p=0,002). В группе химиотерапии в IV и последующих линиях 80 % получали ИКТ. **Результаты.** Анализ показал, что ВБП было лучше в группе химиотерапии, чем в группе ИКТ (4,3 *vs* 2,4 мес, p=0,12, ОР 1,28, 95 % ДИ 0,94–1,76), общая выживаемость также была лучше в группе химиотерапии (7,8 *vs* 4,8 мес, p=0,064, ОР 1,35, 95 % ДИ 0,98–1,85), хотя и не значимо. Влияния уровня CPS (0–9/неизвестно и ≥10) в группе ИКТ также не установлено: ВБП 2,1 и 2,4 мес (p=0,75), ОВ 4,1 и 4,4 мес (p=0,62). При сравнении ВБП и ОВ у пациентов с MSI/dMMR, получавших ИКТ (n=6) и химиотерапию (n=5), преимущества применения ИКТ показать не удалось (ВБП – 3,4 и 9,7 мес,

Семёнов Николай Николаевич, niksemenov1969@yandex.ru

p=0,75, а ОВ – 11,9 и 13,0 мес, p=0,56). При первом контроле динамики заболевания стабилизация болезни отмечена у 26 и 44,2 % пациентов соответственно (p=0,015 %). **Заключение.** Применение ИКТ в III линии лечения метастатического рака желудка уступило по ВБП и ОВ стандартным схемам лечения (независимо от уровня CPS и наличия MSI). Учитывая риски быстрого прогрессирования на фоне ИКТ, наличие небольшой подгруппы пациентов (не более 10 %), которые выигрывают у классических подходов лечения при длительных сроках наблюдения, необходимо продолжить поиск факторов, ассоциированных с эффективностью ИТ.

Ключевые слова: рак желудка, иммунотерапия, III линия, химиотерапия, микросателлитная нестабильность, время без прогрессирования, общая выживаемость.

RESULTS OF USING PEMBROLIZUMAB AND NIVOLUMAB, IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICIs), IN THIRD-LINE THRERAPY FOR PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER. EXPERIENCE OF MOSCOW ONCOLOGY SERVICE

N.N. Semenov[1,2], M.Y. Fedyanin[3,4,5], L.G. Zhukova[1], I.E. Khatkov[1,6], D.L. Stroyakovsky[7], I.A. Pokataev[8]

[1]A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department
1, Novogireevskaya St., Moscow, 117513, Russia
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia
6, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia
[3]City Budgetary Hospital “MMCC “Kommunarka”, Moscow City Health Department
8, Sosenskiy stan St., Sosenskoye settlement, Kommunarka village, Moscow, 108814, Russia
[4]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia
[5]N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia
70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia
[6]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia
4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia
[7]City Clinical Oncology Hospital № 62, Moscow City Health Department
27, Istra village, Krasnogorsk city district, Moscow region, 143515, Russia
[8]S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department
18A, Zagorodnoye shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Background. There is limited data on the effectiveness of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in third-line therapy for metastatic gastric cancer. **The aim of the study** was to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic gastric cancer receiving third-line immunotherapy or chemotherapy. **Material and Methods.** In third-line treatment for metastatic gastric cancer, the long-term outcomes (PFS and OS) of ICI (n=93) or chemotherapy (n=77) were retrospectively evaluated. The study group comprised 170 patients; 63.4 % were males and 53.2 % were females. The median age was 65.5 and 63.7 years in ICN and chemotherapy groups, respectively. ECOG 2 was 22.6 % and 16.9 %, respectively. The ICI group had worse PFS in second-line therapy (2.8 and 4.8 months, p=0.0014), and fewer patients continued treatment after progression (14 % and 39 %, p=0.002). In the chemotherapy group, 80 % of patients received ICIs in fourth- and later lines of treatment. **Results.** The analysis showed that PFS was better in the chemotherapy group than in the ICI group (4.3 *vs* 2.4 months, p=0.12, HR 1.28, 95 % CI 0.94–1.76), OS was also better in the chemotherapy group than in the ICI group (7.8 *vs* 4.8 months, p=0.064, HR 1.35, 95 %CI 0.98–1.85). The influence of the CPS level (0–9/unknown and ≥10) in the ICI group was not found: PFS 2.1 and 2.4 months (p=0.75), OS 4.1 and 4.4 months (p=0.62). When comparing PFS and OS in patients with MSI/dMMR who received ICI (n=6) and chemotherapy (n=5), no benefits of using ICT was shown (PFS 3.4 and 9.7 months, p=0.75, and OS 11.9 and 13.0 months, p=0.56). During the first follow-up, disease stabilization was observed in 26 % and 44.2 % of patients, respectively (p=0.015 %). **Conclusion.** The use of ICT in third-line treatment for metastatic gastric cancer was inferior to standard treatment regimens in terms of PFS and OS (regardless of CPS level and presence of MSI). Given the risks of rapid progression in ICI-treated patients, the presence of a small subgroup of patients (no more than 10 %) who benefit from classical treatment approaches with long follow-up periods, it is necessary to continue the search for factors associated with the effectiveness of ICI.

Key words: gastric cancer, immunotherapy, 3rd line, chemotherapy, microsatellite instability, progression free survival, overall survival.

Введение

Развитие противоопухолевой терапии, связанное с введением в клиническую практику новых цитостатиков, препаратов «таргетной» терапии, иммунотерапии, позволило обоснованно обсуждать целесообразность проведения противоопухолевого лечения у пациентов с метастатическим раком желудка при прогрессировании после 2 линий лечения. Без противоопухолевого лечения общая выживаемость пациентов с метастатическим раком желудка за пределами II линии терапии колеблется от 3 до 4 мес. Использование цитостатиков (доцетаксел, паклитаксел, иринотекан) в III линии позволило улучшить общую выживаемость до 4,1–8 мес [1–9]. Отдельно можно упомянуть результаты применения трифлуридин/типирацила в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией (исследование TAGS). Показано увеличение общей выживаемости с 3,6 до 5,7 мес (p=0,0058) [10]. Также во II–III линиях лечения оценена эффективность и тирозин-киназного ингибитора регорафениба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) (исследование INTEGRATE I [11] и II [12]). Показано, что терапия регорафенибом увеличивает общую выживаемость по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией с 4,0 до 4,5 мес (ОР 0,68, 95 % ДИ, 0,52–0,90; p=0,006).

В связи с успешным применением нового класса препаратов, направленных на активацию противоопухолевого иммунитета (ингибиторы контрольных точек, ИКТ) при различных опухолях, их эффективность была оценена и при поздних линиях лечения рака желудка. Однако результаты лечения данным классом препаратов в химиорефрактерном состоянии при раке желудка трудно назвать впечатляющими. Так, применение ниволумаба в исследовании ATTRACTION-2 [13] привело к увеличению медианы общей выживаемости с 4,14 до 5,26 мес. Результаты исследований с пембролизумабом и авелумабом вообще признаны негативными, и в ряде стран данные препараты не рекомендованы к применению при химиорефрактерном раке желудка.

Таким образом, становится обоснованной необходимость оценки эффективности иммунотерапии в сравнении со стандартными противоопухолевыми режимами в рамках III линии лечения распространенного рака желудка с определением факторов, ассоциированных с ее эффективностью. Этому и посвящена данная работа, проведенная в онкологических ЛПУ г. Москвы.

Цель исследования – сравнить время без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с метастатическим раком желудка, получавших иммунотерапию, с когортой больных, получавших химиотерапию или химиотерапию в комбинации с рамуцирумабом в III линии лечения метастатического рака желудка.

Проведено ретроспективное, многоцентровое, когортное исследование. Критерии включения: пациенты с метастатическим или местнораспространенным раком желудка или кардио-эзофагеального перехода (КЭП), которым начата III линия терапии; отсутствие иммунотерапии в первых 2 линиях лечения; проведение терапии с 2019 по 2023 г. в муниципальных клиниках г. Москвы; общее состояние по ECOG 0–2; наличие доступной информации о характеристиках пациента и заболевания и данных по общей выживаемости; наличие доступной информации по CPS и MSI.

Материал и методы

В анализ включено 170 пациентов (93 получали монотерапию ИКТ и 77 – химиотерапию (n=33) ± рамуцирумаб (n=34)). В связи с отсутствием различий в показателях ОВ в группах с химиотерапией и химиотерапией + рамуцирумаб (ОВ – 7,5 и 9,6 мес, p=0,28) для дальнейшего сравнительного анализа было принято решение объединить этих пациентов в общую группу – ХТ. Медиана времени наблюдения составила 37,9 мес (15,8–98,3 мес) Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пембролизумаб получали 43 пациента, ниволумаб – 50 пациентов.

При оценке основных характеристик оказалось, что группы были сопоставимы по основным показателям, за исключением анамнестических данных (в группе ИКТ в I–II линии чаще использовался рамуцирумаб, худшее ВБП II линии), и по последующему лечению (значимо больше пациентов в группе химиотерапии получили 4 и более линии, и почти все далее получали ИКТ).

Статистический анализ

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics версия 26. Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank тестом, многофакторный анализ проводился с использованием регрессии Кокса; для медианы выживаемости определялся 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Время без прогрессирования (ВБП) исчислялось как время от начала III линии противоопухолевого лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, а ОВ – до даты смерти или последнего наблюдения. Проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния признаков на ВБП и ОВ с последующим сравнением выживаемости пациентов в соответствии с лечебным режимом и корректировкой по независимым факторам прогноза.

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов
Patients' characteristics

Характеристика/Characteristics	Иммунотерапия/ Immunotherapy (n=93)	Химиотерапия/ Chemotherapy (n=77)	p
Мужчины/Men	61 (63,4 %)	42 (53,2 %)	0,16
Возраст (лет)/Age (years)	65,5 (28,8–85,7)	63,7 (35,7–82)	0,74
ECOG			
0	2 (2,5 %)	4 (5,2 %)	0,41
1	70 (75,3 %)	59 (76,6 %)	0,86
2	21 (22,6 %)	13 (16,9 %)	0,44
Первичная опухоль/Primary tumor			
Желудок/Stomach	72 (88,9 %)	64 (85,1 %)	0,44
Синхронные метастазы/Synchronous metastases	70 (75,3 %)	61 (83,6 %)	0,59
Локализация метастазов/Metastasis location			
Печень/Liver	46 (49,5 %)	27 (37,7 %)	0,06
Брюшина/Peritoneum	24 (25,8 %)	31 (40,3 %)	0,049
Печень + Брюшина/Liver + Peritoneum	6 (6,5 %)	7 (9,1 %)	0,57
Другое/Others	17 (18,3 %)	12 (15,6 %)	0,69
Число органов с метастазами (±первичная опухоль)/Number of organs with metastases (± primary tumor)			
1	19 (20,4 %)	13 (16,9 %)	0,69
2	54 (58,1 %)	52 (67,5 %)	0,1
3 и более/3 and more	20 (21,5 %)	12 (15,6 %)	0,43
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	82 (88,9 %)	60 (77,9 %)	0,09
HER2/neu			
Положительный/Positive	12 (18,2 %)	9 (13,2 %)	0,64
Неизвестно/Unknown	25 (29,0 %)	9 (14,3 %)	0,002
MSI/dMMR	7 (13,7 %)	5 (11,6 %)	1
Неизвестно/Unknown	38 (45,1 %)	34 (48,0 %)	0,12
CPS			
0	14 (21,5 %)	16 (34,0 %)	0,28
1–9	30 (46,2 %)	18 (38,3 %)	0,33
≥10	21 (32,3 %)	13 (27,7 %)	0,53
Неизвестно/Unknown	28 (30,1 %)	30 (39,0 %)	0,25
«Таргетная» терапия в I–II линии/First-and second-line targeted therapy			
Трастузумаб/Trastuzumab	7 (7,0 %)	5 (6,6 %)	1
ИКТ/ICIs	0	10 (13,2 %)	0,002
Рамуцирумаб/Ramucirumab	31 (33,7 %)	17 (21,7 %)	0,03
ВДП/PFS			
I линия/First-line	5,1 мес/months	6,6 мес/months	0,26
II линия/Second-line	3,8 мес/months	4,8 мес/months	0,014
IV и более линии/Fourth-and later lines	13 (14,0 %)	30 (39 %)	0,002
Химиотерапия/Chemotherapy	13 (92,9 %)	14 (46,7 %)	0,006
Рамуцирумаб/Ramucirumab	4 (28,6 %)	5 (16,7 %)	0,43
ИКТ/ICIs	0	24 (80,0 %)	0,0001
Другое (Трастузумаб-эмтанзин, Регорафениб)/ Other (Trastuzumab-emtansine, Regorafenib)	0	2 (6,7 %)	0,56

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

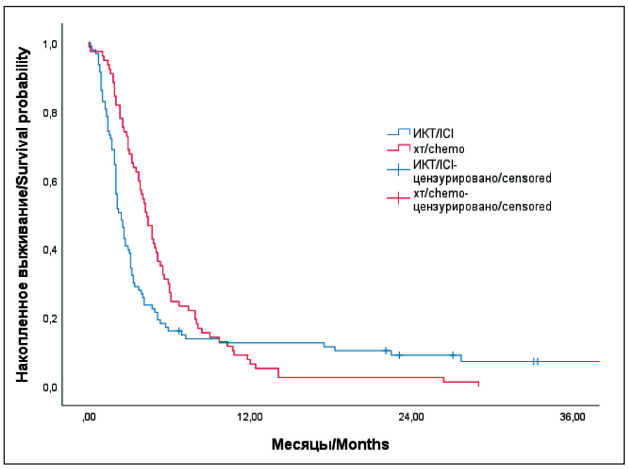


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших ИКТ или химиотерапию.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. PFS of patients treated with ICT or chemotherapy.
Note: created by the authors

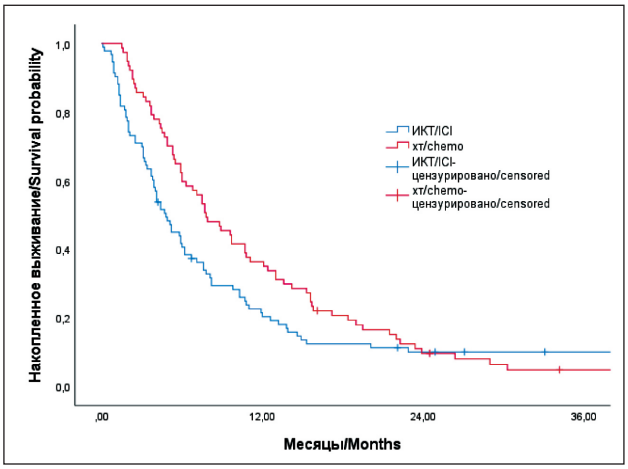


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов, получавших ИКТ или химиотерапию.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. OS of patients treated with ICIs or chemotherapy.
Note: created by the authors

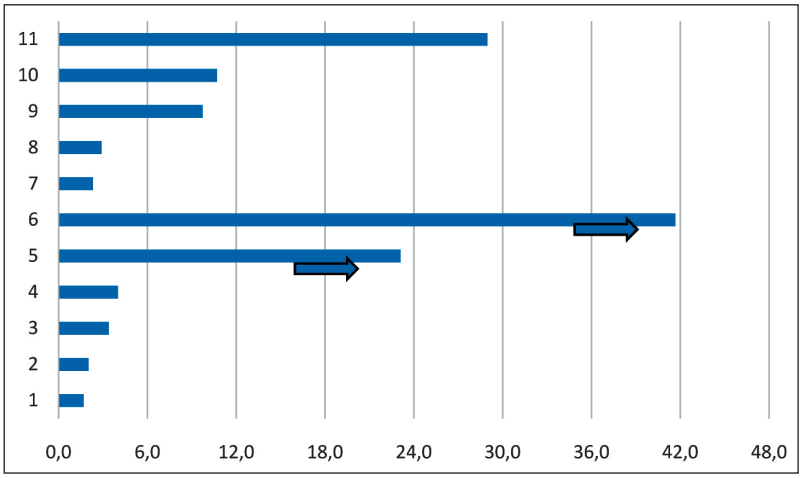


Рис. 3. Время без прогрессирования в III линии у пациентов с MSI, получавших ИКТ или химиотерапию. Примечания: пациенты 1–6 получали ИКТ, 7–11 – только химиотерапию. Пациентов с CPS>10 не было, стрелка – отсутствие прогрессирования на момент последнего наблюдения; рисунок выполнен авторами.
Fig. 3. PFS in third-line therapy in patients with MSI who received ICIs or chemotherapy. Notes: patients 1–6 received ICIs and 7–11 received only chemotherapy. There were no patients with CPS>10, the arrow means the absence of progression at the time of the last follow-up; created by the authors

Результаты

Анализ эффективности лечения во всей группе пациентов

В связи с тем, что при назначении терапии ИКТ в 3 и более линиях уровень CPS может не учитываться, мы оценили ВБП и ОВ в общей группе. Анализ показал, что ВБП было лучше в группе химиотерапии, чем в группе ИКТ (4,3 *vs* 2,4 мес, p=0,12, ОР 1,28, 95 % ДИ 0,94–1,76), и в отношении ОВ лучшие результаты также были отмечены у пациентов, получавших химиотерапию (7,8 *vs* 4,8 мес, p=0,064, ОР 1,35, 95 % ДИ 0,98–1,85), хотя и не значимо (рис. 1, 2).

Нами был проведен однофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ (табл. 2), при котором негативное влияние на ОВ имели: наличие метастазов в печень и/или брюшину, перстневидноклеточный рак, ВБП на II линии менее 4 мес и MSS.

При многофакторном анализе было показано, что значение имели наличие перстневидноклеточного рака (ОР 0,56, 95 % ДИ 0,35–0,9, p=0,017) и метастазы в печень и/или брюшину (ОР 0,63, 95 % ДИ 0,4–0,998, p=0,049). В соответствии с результатами многофакторного анализа были выделены 3 прогностические группы, в которых была оценена эффективность ИКТ в сравнении с химиотерапией (табл. 3). В результате показано, что наличие хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза обусловливало неэффективность использования ИКТ.

Анализ эффективности лечения в зависимости от экспрессии PDL у пациентов с MSS или неизвестным статусом микросателлитной нестабильности

Анализируя эффективность применения ИКТ или химиотерапии в зависимости от уровня CPS, было установлено, что уровень CPS никак не отражал эффективность применения ИКТ в III линии терапии рака желудка (табл. 4). Оценка результатов лечения при первом контроле по данным КТ показала, что у 74 % пациентов, получавших ИКТ, было зафиксировано прогрессирование (46 % умерли до первого обследования), в то время как

Таблица 2/Table 2

Однофакторный анализ признаков, влияющих на общую выживаемость

Univariate analysis of factors affecting overall survival

Характеристика/Characteristics	n	ОВ, мес/OS, months	p
Пол/Gender			
Мужчины/Man	103	6,2	0,77
Женщины/Woman	67	6,0	
Возраст/Age			
<60	48	7,6	0,69
≥60	122	5,9	
ECOG			
0–1	135	6,7	0,74
2	34	4,1	
Первичная опухоль/Primary tumor			
Желудок/Stomach	136	6,2	0,54
КЭП/GEJ	20	3,7	
Метастазы/Metastases			
Синхронные/Synchronous	131	5,4	0,12
Метахронные/Metachronous	39	8,8	
Локализация метастазов/Location of metastases			
Печень/Liver	73	5,9	0,004
Брюшина/Peritoneum	55	5,5	0,08
Печень + Брюшина/Liver + Peritoneum	13	7,7	0,09
Другое/Others	29	9,7	Реф
Число органов с метастазами (±первичная опухоль)/Number of organs with metastases (±primary tumor)			
1–2	138	6,7	0,45
3 и более/3 and more	32	3,9	
Гистотип опухоли/Histotype of tumor			
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	147	7,1	0,004
Перстневидноклеточный рак/Signet-ring cell carcinoma	23	4,1	
HER2/neu			
Положительный/Positive	21	4,9	0,31
Отрицательный/Negative	115	7,1	
MSI/dMMR MSS/pMMR			
MSI/dMMR	12	11,9	0,07
MSS/pMMR	86	6,2	
CPS			
0–9	78	6,7	0,88
≥10	34	4,9	
ВБП II линии/PFS, second-line therapy			
≤4 мес/months	79	4,9	0,039
>4 мес/months	91	7,7	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

среди пациентов, получавших химиотерапию, прогрессирование отмечалось значительно реже (55,8 % пациентов, p=0,015) (табл. 5). Таким образом, и по показателю эффективности при первом контроле использование ИКТ демонстрировало значимо худшие результаты, чем при проведении химиотерапии.

Анализ эффективности терапии при MSI

Наличие MSI фенотипа установлено у 11 пациентов (6 – в группе ИКТ и 5 – в группе химиотерапии). В группе пациентов, получавших химиотерапию, лишь 1 далее получал ИКТ. Оценка MSI фенотипа с использованием ПЦР в группе ИКТ выполнена у 4, в группе химиотерапии – у 3 пациентов. Более наглядно, в связи с небольшим числом наблюдений, результаты представлены в виде диаграммы (рис. 3). В качестве критерия эффективности было выбрано время без прогрессирования, для исключения влияния последующего лечения. Медиана ВБП в общей группе составила 4 мес. При сравнении ВБП и ОВ у пациентов с MSI/

Таблица 3/Table 3

Эффективность ИКТ и химиотерапии в зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза

The effectiveness of ICIs and chemotherapy, depending on the presence of unfavorable prognosis factors

Метод лечения/Therapy	n	ВБП (мес)/ PFS (months)	p	ОВ (мес)/ OS (months)	p
Нет факторов риска/No risk factors					
ИКТ/ICIs	16	5,9	0,45 ОР[1] 1,37 95 % ДИ[2] 0,6–3,2	8,1	0,63 ОР 1,23 95 % ДИ 0,52–2,91
Химиотерапия/Chemotherapy	11	6,1		10,7	
1 фактор риска/1 risk factor					
ИКТ/ICIs	68	2,4	0,024 ОР 0,65 95 % ДИ 0,45–0,95	4,4	0,01 ОР 0,61 95 % ДИ 0,42–0,89
Химиотерапия/Chemotherapy	55	4,2		7,8	
2 фактора риска/2 risk factors					
ИКТ/ICIs	9	1,4	0,033 ОР 0,35 95 % ДИ 0,14–0,92	3,1	0,14 ОР 0,46 95 % ДИ 0,19–1,27
Химиотерапия/Chemotherapy	11	4,7		4,7	

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: ОР = HR (hazard ratio); ДИ = CI (confidence interval); created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Эффективность применения ИКТ или химиотерапии в зависимости от уровня CPS

The effectiveness of the use of ICIs or chemotherapy depending on the level of CPS

Метод лечения/Therapy	n	ВДП (мес)/ PFS (months)	p	ОВ (мес)/ OS (months)	p
CPS 0–9/Неизвестно/Unknown					
ИКТ/ICIs	66	2,1	0,097 ОР[1] 0,73 95 % ДИ[2] 0,51–1,06	4,1	0,066 ОР 0,71 95 % ДИ 0,49–1,02
Химиотерапия/Chemotherapy	60	4,2		7,7	
CPS ≥10					
ИКТ/ICIs	20	2,4	0,304 ОР 0,68 95 % ДИ 0,33–1,42	4,4	0,275 ОР 0,65 95 % ДИ 0,3– 1,41
Химиотерапия/Chemotherapy	12	4,3		6,0	

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: ОР = HR (hazard ratio); ДИ = CI (confidence interval); created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Оценка эффективности по КТ при первом обследовании

CT assessment of effectiveness during the first follow-up

Метод лечения/ Therapy	1st follow-up		p	Умерли до первого контроля/ Died before 1st follow-up	p
	Прогрессирование/ Progression	Без прогрессирования/ No progression			
ИКТ/ICIs (n=93)	74 %	26 %	0,015	46 %	0,04
Химиотерапия/ Chemotherapy (n=77)	55,8 %	44,2 %		31,2 %	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

dMMR, получавших ИКТ (n=6) и химиотерапию (n=5), преимущества применения ИКТ показать не удалось (ВБП – 3,4 и 9,7 мес, p= 0,75, ОВ – 11,9 и 13,0 мес, p=0,56).

Обсуждение

В настоящее время в рекомендациях РФ присутствует возможность применения пембролизумаба в III и последующих линиях лечения у пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0–2 и экспрессией PDL1 CPS≥1 [14]. По рекомендациям RUSSCO только в 2024 г. применение ИКТ в III и последующих линиях не обсуждается [15]. В США возможно применение во II и последующих линиях ниволумаба/ипилимумаба у пациентов с MSI/dMMR или пембролизумаба с высокой TMB (≥10 мутаций), рекомендации ESMO не предусматривают применения ИКТ у этой категории пациентов.

Несмотря на то, что после прогрессирования на 2 линиях лечения у пациентов с метастатическим раком желудка продолжение противоопухолевой терапии в части случаев является оправданным, эта точка зрения не утвердилась окончательно. Наглядным примером этому является большое количество исследований, в которых группа сравнения получала только оптимальную поддерживающую терапию, и это являлось этически оправданным (однако надо иметь в виду, что в основном исследования проводились в странах Юго-Восточной Азии).

С целью выявления категории пациентов, значительная часть которых могла бы получить пользу от продолжения противоопухолевого лечения, в разное время определялись факторы прогноза. К негативным факторам могли относиться статус по ECOG ≥2, альбумин <40 г/л, время до прогрессирования на II линии лечения <2,7 мес, низкодифференцированные опухоли [16] или статус по ECOG ≥2, 3 зоны метастазирования, уровень гемоглобина <10 г/л, время на предшествовавших линиях лечения <10 мес [4]. Оценка факторов неблагоприятного прогноза в российской популяции также выявила сходные факторы: статус по ECOG ≥2, уровень гемоглобина <10 г/л и время до прогрессирования на I линии <5 мес [17].

Тем не менее, как показывает опыт, в лучшем случае при решении о проведении противоопухолевого лечения врачи ориентируются в основном на общее состояние и значительно реже на уровень гемоглобина, практически никогда на время до прогрессирования на предшествующих линиях и другие факторы, и это объясняет наше наблюдение, что от трети до половины пациентов не доживали до первого контрольного обследования. Даже с учетом этих противоречий проведенная оценка эффективности продемонстрировала полное отсутствие преимуществ ИКТ по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию.

Анализ эффективности внутри группы, получавшей ИКТ, показал, что к III линии предсказательная возможность CPS становится незначимой. Равным образом и наличие признаков микросателлитной нестабильности опухоли не продемонстрировало преимуществ по сравнению с химиотерапией (учитывая, несомненно, малое количество наблюдений).

Суммируя сказанное, группа пациентов, получавшая ИКТ, вероятнее всего, была более прогностически неблагоприятной (исходя из худшего ВБП II линии), несмотря на сбалансированность по основным характеристикам перед началом III линии химиотерапии, и в этой связи остается открытым вопрос, было бы им назначено какое-либо противоопухолевое лечение при отсутствии класса препаратов «ингибиторы контрольных точек»? В то же время при оценке ВБП отмечается некоторое преимущество после 12 мес наблюдения у пациентов, получавших ИКТ и преодолевших порог 1 года наблюдения.

Заключение

Применение ИКТ в III линии лечения метастатического рака желудка уступило по ВБП и ОВ стандартным схемам лечения. Учитывая риски быстрого прогрессирования на фоне ИТ, наличие небольшой подгруппы пациентов (не более 10 %), которые выигрывают у классических подходов лечения при длительных сроках наблюдения, необходимо продолжить поиск факторов, ассоциированных с эффективностью ИТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Shin S.J., Jeung H.C., Ahn J.B., Choi H.J., Cho B.C., Rha S.Y., Yoo N.C., Roh J.K., Chung H.C.* Capecitabine and doxorubicin combination chemotherapy as salvage therapy in pretreated advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 61(1): 157–65. doi: 10.1007/s00280-007-0470-3.

2. *Lee J.H., Kim S.H., Oh S.Y., Lee S., Lee H., Lee H.J., Kim H.J.* Third-line docetaxel chemotherapy for recurrent and metastatic gastric cancer. Korean J Intern Med. 2013; 28(3): 314–21. doi: 10.3904/kjim.2013.28.3.314.

3. *Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C., Hwang I.G., Lee S.C., Nam E., Shin D.B., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Kang W.K., Park S.H.* Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012; 30(13): 1513–18. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585. Erratum in: J Clin Oncol. 2012; 30(24): 3035.

4. *Kang E.J., Im S.A., Oh D.Y., Han S.W., Kim J.S., Choi I.S., Kim J.W., Kim Y.J., Kim J.H., Kim T.Y., Lee J.S., Bang Y.J., Lee K.W.* Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin third-line chemotherapy after failure of fluoropyrimidine, platinum, and taxane in gastric cancer: treatment outcomes and a prognostic model to predict survival. Gastric Cancer. 2013; 16(4): 581–89. doi: 10.1007/s10120-012-0227-5.

5. *Kawakami T., Machida N., Yasui H., Kawahira M., Kawai S., Kito Y., Yoshida Y., Hamauchi S., Tsushima T., Todaka A., Yokota T., Yamazaki K., Fukutomi A., Onozawa Y.* Efficacy and safety of irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(4): 809–14. doi: 10.1007/s00280-016-3138-z.

6. *Pasquini G., Vasile E., Caparello C., Vivaldi C., Musettini G., Lencioni M., Petrini I., Fornaro L., Falcone A.* Third-Line Chemotherapy with Irinotecan plus 5-Fluorouracil in Caucasian Metastatic Gastric Cancer Patients. Oncology. 2016; 91(6): 311–16. doi: 10.1159/000443962.

7. *Yamaguchi K., Nakagawa S., Yabusaki H., Nashimoto A.* Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel for

pretreated patients with advanced gastric cancer. Anticancer Res. 2007; 27(5B): 3535–39.

8. *Fushida S., Kinoshita J., Kaji M., Oyama K., Hirono Y., Tsukada T., Fujimura T., Ohta T.* Paclitaxel plus valproic acid versus paclitaxel alone as second- or third-line therapy for advanced gastric cancer: a randomized Phase II trial. Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 2353–58. doi: 10.2147/DDDT.S110425.

9. *Moehler M., Gepfner-Tuma I., Maderer A., Thuss-Patience P.C., Ruessel J., Hegewisch-Becker S., Wilke H., Al-Batran S.E., Rafiyan M.R., Weißinger F., Schmoll H.J., Kullmann F., von Weikersthal L.F., Siveke J.T., Weusmann J., Kanzler S., Schimanski C.C., Otte M., Schollenberger L., Koenig J., Galle P.R.* Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. BMC Cancer. 2016; 16(1): 699. doi: 10.1186/s12885-016-2736-9.

10. *Shitara K., Doi T., Dvorkin M., Mansoor W., Arkenau H.T., Prokharau A., Alsina M., Ghidini M., Faustino C., Gorbunova V., Zhavrid E., Nishikawa K., Hosokawa A., Yalçın Ş., Fujitani K., Beretta G.D., Cutsem E.V., Winkler R.E., Makris L., Ilson D.H., Tabernero J.* Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(11): 1437–48. doi: 10.1016/S1470-2045-(18)30739-3. Erratum in: Lancet Oncol. 2018; 19(12): e668. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30843-X.

11. *Pavlakis N., Sjoquist K.M., Martin A.J., Tsobanis E., Yip S., Kang Y.K., Bang Y.J., Alcindor T., O'Callaghan C.J., Burnell M.J., Tebbutt N.C., Rha S.Y., Lee J., Cho J.Y., Lipton L.R., Wong M., Strickland A., Kim J.W., Zalcberg J.R., Simes J., Goldstein D.* Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. J Clin Oncol. 2016; 34(23): 2728–35. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1901.

12. *Pavlakis N., Shitara K., Sjoquist K., Martin A., Jaworski A., Tebbutt N., Bang Y.J., Alcindor T., O'Callaghan C., Strickland A., Rha S.Y., Lee K.W., Kim J.S., Bai L.Y., Hara H., Oh D.Y., Yip S., Zalcberg J., Price T., Simes J., Goldstein D.* INTEGRATE IIa Phase III Study: Regorafenib for Refractory Advanced Gastric Cancer. J Clin Oncol. 2025; 43(4): 453–63. doi: 10.1200/JCO.24.00055.

13. *Kang Y.K., Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C., Chen J.S., Muro K., Kang W.K., Yeh K.H., Yoshikawa T., Oh S.C., Bai L.Y., Tamura T., Lee K.W., Hamamoto Y., Kim J.G., Chin K., Oh D.Y., Minashi K., Cho J.Y., Tsuda M., Chen L.T.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390(10111): 2461–71. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

14. *Рак желудка:* клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2020. [*Gastric cancer:* clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (in Russian)]. [Internet]. [cited 11.04.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/574_1.

15. *Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А., Неред С.Н., Пирогов С.С., Проценко С.А., Стилиди И.С., Телетаева Г.М., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М., Черных М.В.* Рак желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 241–62. [*Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V., Kalinin A.E., Kozlov N.A., Malikhova O.A., Nered S.N., Pirogov S.S., Protsenko S.A., Stilidi I.S., Teletaeva G.M., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M., Chernykh M.V.* Gastric cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1.1. Malignant Tumors. 2024; 14(3s2): 241–62. (in Russian)]. EDN: RXJTCA.

16. *Shim H.J., Yun J.Y., Hwang J.E., Bae W.K., Cho S.H., Chung I.J.* Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2011; 14(3): 249–56. doi: 10.1007/s10120-011-0032-6.

17. *Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Bazin I.S., Narimanov M.N., Yakovleva E.S., Garin A.M., Tjulandin S.A.* A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. Ann Oncol. 2010; 21(9): 1779–85. doi: 10.1093/annonc/mdq032.

Поступила/Received 06.12.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 24.02.2025
Принята к публикации/Accepted 06.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семёнов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; ведущий научный сотрудник отдела абдоминальной онкологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8696-2556. ORCID: 0000-0003-4691-7490.

Федянин Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения, ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; руководитель департамента науки, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии института постдипломного образования, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5615-7806.

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Строяковский Даниил Львович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «ГКОБ № 62» ДЗМ (пос. Истра, Россия). ORCID: 0000-0003-1973-1092.

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7338-9428. ORCID: 0000-0001-9864-3837.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семёнов Николай Николаевич: общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, обработка результатов исследования, написание статьи, работа с графическим материалом, статистическая обработка данных, оформление статьи.

Федянин Михаил Юрьевич: разработка концепции и дизайна научной работы, сбор материала исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жукова Людмила Григорьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хатьков Игорь Евгеньевич: общее руководство проектом.

Строяковский Даниил Львович: сбор и обработка данных.

Покатаев Илья Анатольевич: 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.
Информированное согласие
Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay N. Semenov, MD, DSc, Leading Researcher, Chemotherapy Department, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department; Leading Researcher, Abdominal Oncology Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4691-7490.
Mikhail Y. Fedyanin, MD, DSc, Head of Chemotherapy Treatment Service, City Budgetary Hospital "MMCC "Kommunarka", Moscow City Health Department; Head of Science Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of Oncology Department, Institute of Postgraduate Education, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5615-7806.
Lyudmila G. Zhukova, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Oncology, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4848-6938.
Igor E. Khatkov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center, Moscow City Health Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4088-8118.
Daniil L. Stroyakovsky, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, City Clinical Oncology Hospital № 62, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1973-1092.
Ilya A. Pokataev, MD, DSc, Head of the Chemotherapy Treatment Service, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9864-3837.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikolay N. Semenov: general project management, development of the concept and design of scientific work, data collection and processing, selection and analysis of literary sources, literature review, processing of research results, writing of the manuscript, work with graphic material, statistical data processing, design of the article.
Mikhail Y. Fedyanin: development of the concept and design of scientific work, collection of research material, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Lyudmila G. Zhukova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Igor E. Khatkov: general project management.
Daniil L. Stroyakovsky: data collection and processing.
Ilya A. Pokataev: collecting 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.
Voluntary informed consent
Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113
УДК: 616.329-006.6-08:615.28+615.849.1

CC BY 4.0

Для цитирования: *Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., Мартынов А.А., Куликов В.Д., Гальчин А.В., Староконь П.М., Благовестнов Д.А., Шабаев Р.М., Чощиев А., Прохоров Д.Д., Макаров М.П.* Результаты химиолучевого лечения рака грудного отдела пищевода в режиме CROSS. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 103–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113
For citation: *Toneev E.A., Dengina N.V., Anokhina E.P., Martynov A.A., Kulikov V.D., Galchin A.V., Starokon P.M., Blagovestnov D.A., Shabaev R.M., Choshiev A., Prokhorov D.D., Makarov P.M.* Results of chemoradiotherapy with CROSS regimen for middle third esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 103–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА В РЕЖИМЕ CROSS

Е.А. Тонеев[1,2], Н.В. Деньгина[1], Е.П. Анохина[1], А.А. Мартынов[1], В.Д. Куликов[1], А.В. Гальчин[1], П.М. Староконь[3], Д.А. Благовестнов[4], Р.М. Шабаев[3,4], А. Чощиев[2], Д.Д. Прохоров[2], М.П. Макаров[5]

[1]ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90
[2]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
[3]Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
[4]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» им. проф. А.С. Ермолова
Россия, 107045, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, 3
[5]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Аннотация

Актуальность. Рак пищевода (РП) является одним из наиболее агрессивных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта с неблагоприятным прогнозом. Для лечения РП грудного отдела стандартом является химиолучевое лечение. При локализованной форме опухоли оптимальным считается мультимодальный подход, включающий на первом этапе неоадъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ), с последующим хирургическим вмешательством, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и обеспечить лучший локальный контроль. Наиболее распространенной схемой химиолучевого лечения РП в Европе и России является режим CROSS. **Цель исследования** – изучить эффективность химиолучевой терапии в режиме CROSS как в качестве предоперационного этапа, так и в самостоятельном варианте, оценить отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены пациенты с I–III стадией рака грудного отдела пищевода, прошедшие лечение в условиях ГУЗ ОКОД г. Ульяновска в период с 1.01.19 по 31.12.23, всего 94 больных, которым было начато химиолучевое лечение в режиме CROSS. В окончательное обсуждение включено 80 (85,1 %) пациентов, которые завершили всю программу лечения. Сбор данных осуществлялся по единому протоколу. **Результаты.** Частота полного патоморфологического ответа (TRG 1) по данным операционного материала составила 10/26 (38,5 %). Однолетняя общая выживаемость среди оперированных пациентов составила 83,3 %, тогда как у неоперированных пациентов – 71,7 %. Трехлетняя общая выживаемость у оперированных пациентов составила 58,3 %, у неоперированных – 50,9 %. Однолетняя безрецидивная выживаемость среди оперированных пациентов составила 76,9 %, у неоперированных – 63,5 %. Трехлетняя безрецидивная выживаемость среди оперированных пациентов составила 53,9 %, в то время как у неоперированных пациентов – 44,2 %. **Заключение.** Использование ХЛТ в режиме CROSS позволяет достичь полного ответа более чем у трети пациентов. Показатели выживаемости выше при использовании трехмодального подхода.

Ключевые слова: рак пищевода, химиолучевое лечение, торакальная хирургия, режим CROSS.

Тонеев Евгений Александрович, e.toneev@inbox.ru

RESULTS OF CHEMORADIOTHERAPY WITH CROSS REGIMEN FOR MIDDLE THIRD ESOPHAGEAL CANCER

E.A. Toneev[1,2], N.V. Dengina[1], E.P. Anokhina[1], A.A. Martynov[1], V.D. Kulikov[1], A.V. Galchin[1], P.M. Starokon[3], D.A. Blagovestnov[4], R.M. Shabaev[3,4], A. Choshiev[2], D.D. Prokhorov[2], P.M. Makarov[5]

[1]Ulyanovsk Regional Oncology Center
90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia
[2]Ulyanovsk State University
42, Leo Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia
[3]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg, 194044, Russia
[4]Prof. A.S. Ermolov Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 107045, Russia
[5]Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia
89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Background. Esophageal cancer (EC) is one of the most aggressive gastrointestinal malignancies with a poor prognosis. The standard treatment for thoracic EC involves chemoradiotherapy (CRT). For localized tumors, a multimodal approach, including neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery, is considered optimal. This approach can improve long-term treatment outcomes and provide better local control. The CROSS regimen is a commonly used chemoradiotherapy regimen for EC in Europe and Russia. **Objective:** to evaluate the effectiveness of chemoradiotherapy with the CROSS regimen administered both preoperatively and alone, as well as to assess long-term overall and recurrence-free survival rates. **Material and Methods.** This retrospective study included patients with stage I–III thoracic esophageal cancer treated at the Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center from January 1, 2019, to December 31, 2023. A total of 94 patients began chemoradiotherapy in the CROSS regimen. The final analysis included 80 (85.1 %) patients who completed the entire treatment program. Data collection was performed according to a unified protocol. **Results.** The rate of complete pathological response (TRG 1) was 10/26 (38.5 %). The 1-year overall survival rates in patients undergoing surgery and in patients not undergoing surgery were 83.3 % and 71.7 %, respectively. The 3-year overall survival rates in patients undergoing surgery and in patients not undergoing surgery were 58.3 % and 50.9 %, respectively. The 1-year and 3-year recurrence-free survival rates were higher in patients who received CRT followed by surgery compared to those who received CRT alone (76.9 % versus 63.5 % and 53.9 % versus 44.2 %). **Conclusion.** Chemoradiotherapy with the CROSS regimen was shown to achieve a complete response in more than a third of EC patients. Survival rates were higher in patients undergoing a three-modality approach.

Key words: esophageal cancer, chemoradiotherapy, thoracic surgery, CROSS regimen.

Введение

Рак пищевода (РП) является одним из самых агрессивных и прогностически неблагоприятных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В РФ заболеваемость РП в 2022 г. составила 5 956 новых случаев, или 5,28 на 100 000 населения, средний возраст заболевших – 65,4 года [1]. В России, как и в других развитых странах, в последнее время наблюдается рост случаев аденокарциномы пищевода. Это может быть связано с увеличением числа пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением [2]. Прогноз для метастатического рака пищевода остается крайне неблагоприятным, а выживаемость при неметастатическом заболевании также неудовлетворительна, несмотря на достижения в лекарственном и комбинированном лечении [3]. Лечение неметастатического, потенциально резектабельного рака пищевода по-прежнему является сложной междисциплинарной задачей [4].

С момента публикации исследования CROSS в 2012 г. стандартным подходом к лечению неметастатического резектабельного рака пищевода стала неоадъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) с дозой облучения 41,4 Гр в течение 4,5 нед и параллельным введением карбоплатина (AUC) 2 мг/мл/мин и паклитаксела 50 мг/м, в 1, 8, 15, 22 и 29-й дни (режим CROSS). Результаты исследования CROSS, подтвержденные через 5 и 10 лет, показывают общую выживаемость через 1, 2, 3, 5 и 10 лет, равную 82, 67, 58, 47 и 38 % соответственно, по сравнению с 70, 50, 44, 34 и 25 % в контрольной группе [5]. Однако результаты проведенных международных исследований не всегда в реальности совпадают с первоначальным исследованием. Существуют неудовлетворительные результаты применения

схемы CROSS, несмотря на тщательный отбор пациентов на данный вид лечения.

Цель исследования – представить собственные результаты применения схемы лечения CROSS у больных раком пищевода в условиях ГУЗ ОКОД г. Ульяновска за 5-летний период.

Материал и методы

В период с 1.01.19 по 31.12.23 мультидисциплинарным консилиумом, в составе химиотерапевта, радиотерапевта и торакального хирурга, 94 пациента с неметастатическим раком грудного отдела пищевода были направлены на химиолучевое лечение в режиме CROSS, с решением об операции после завершения лечения (табл. 1). Диагноз установлен на основании ФГДС с биопсией, мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением (МСКТ), по показаниям выполнялась ФГДС с ЭУС для оценки поражения лимфоузлов средостения, ПЭТ-КТ для уточнения распространенности опухолевого процесса и исключения отдаленных метастазов. Стадирование приведено согласно 8-й редакции The American Joint Committee on Cancer (AJCC). На фоне проводимого лечения 14 (14,9 %) пациентов не смогли завершить курс по объективным причинам (табл. 2), а 80 (85,1 %) – завершили лечение в полном объеме.

Всем больным проводили неоадъювантное химиолучевое лечение: дистанционная радиотерапия в разовой дозе 1,8 Гр за фракцию, СОД 50,4 Гр, на фоне еженедельной химиотерапии. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) плюс равномерное расширение PTV на 0,5–1,0 см (в зависимости от выбранного аппарата) с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций, до 50,4 Гр. Режим полихимиотерапии включал в себя следующую схему: паклитаксел 50 мг/м^2 + карбоплатин AUC 2 еженедельно во время лучевой терапии. Анализ нежелательных явлений проводился согласно шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), разработанной Национальным институтом рака (NCI).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Выживаемость оценивали с использованием метода Каплана–Мейера.

Результаты

На фоне химиолучевого лечения у 56/80 (70 %) пациентов отмечена острая гематологическая токсичность (табл. 3), которую удалось скорректировать, не прекращая лечение. Анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии, зафиксирована у 1 (1,2 %) пациента, в дальнейшем на фоне лечения у данного пациента сохранялась анемия легкой степени. Лейкопения на фоне лечения отмечена у 27 пациентов, что тем не менее не привело к отсрочке проведения курса химиотерапии, данное осложнение купировано назначением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора («лейкостим»), глюкокортикостероидов. У 51,2 % пациентов выявлены сочетанные осложнения, которые были скорректированы. Развитие лейкопении IV степени с фебрильной нейтропенией было отмечено у 4 пациентов, что стало причиной прерывания лечения с целью медикаментозной коррекции (табл. 2).

Структура негематологических осложнений представлена в табл. 4. Купирование вышеуказанных симптомов проводилось согласно рекомендациям АОР (Ассоциации онкологов России).

Явления прогрессирования дисфагии на фоне лечения отмечены у 63 (78,7 %) пациентов, у 17 (21,3 %) нарастания дисфагии не было. Следует отметить, что через 2–3 нед по завершении лечения 34 (42,5 %) больных отмечали регрессию выраженности дисфагии. У 4 пациентов с дисфагией IV степени возникли показания для формирования питательной гастростомы, и они были сняты с лечения (табл. 2).

После ХЛТ, в сроки от 4 до 6–7 нед, проводили комплексное исследование для оценки эффективности лечения, которое включало МСКТ с внутривенным контрастным усилением и ФГДС с браш-биопсией для подтверждения наличия

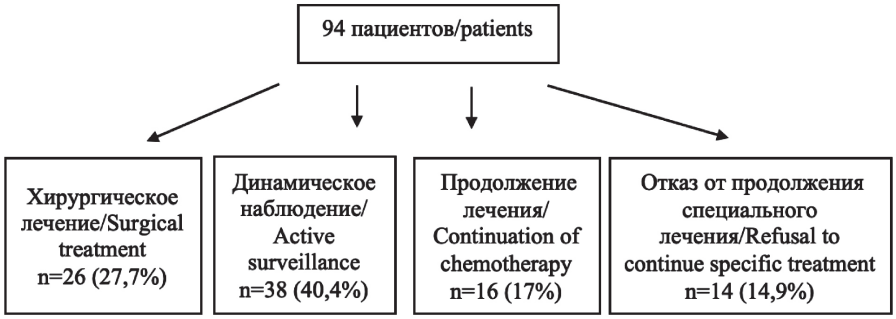


Рис. 1. Распределение больных по группам в зависимости от дальнейшего лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Distribution of patients by groups depending on further treatment.
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Клинические данные пациентов, завершивших лечение

Clinical data of patients who completed treatment

Показатели/Parameteres	Категории/Category	
Пол/Gender	Женский/Female	17 (21,2 %)
	Мужской/Male	63 (78,8 %)
Возраст, лет/Age, years	61,08 ± 7,22	
Гистологический тип/Histological type	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	9 (11,2 %)
	Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	71 (88,8 %)
Протяженность опухоли, мм/Tumor size, mm	60,75 ± 24,12	
ИМТ/BMI, Me	22,39 [20,09; 24,46]	
Стадия/Stage	I	2 (2,5 %)
	II	34 (42,5 %)
	III	43 (53,8 %)
	IV	1 (1,2 %)
cT	cT1	2 (2,5 %)
	cT2	36 (45,0 %)
	cT3	42 (52,5 %)
cN	cN0	33 (41,2 %)
	cN1	25 (31,2 %)
	cN2	21 (26,2 %)
	cN3	1 (1,2 %)
Локализация опухоли/Tumor location	Средняя треть/Middle third of esophagus	48 (60,0 %)
	Нижняя треть/Lower third of esophagus	32 (40,0 %)
Дисфагия/Dysphagia	Нет/None	16 (20,0 %)
	Дисфагия I–II/Grade 1–2	41 (51,2 %)
	Дисфагия III/Grade 3	20 (25,0 %)
	Дисфагия IV/Grade 4	3 (3,8 %)
Сопутствующая патология/Concominant diseases		
ГБ/Hypertension	Нет/No	26 (32,5 %)
	Да/Yes	54 (67,5 %)
ХСН/CHF	ХСН0/CHF0	46 (57,5 %)
	ХСН1/CHF1	22 (27,5 %)
	ХСН2/CHF2	12 (15,0 %)
ИБС/IHD	Нет/No	59 (73,8 %)
	Да/Yes	21 (26,2 %)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ГБ – гипертоническая болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; таблица составлена авторами.

Note: BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; IHD – ischemic heart disease; created by the authors.

резидуальной опухоли. При наличии подозрения на поражение медиастинальных лимфоузлов, по данным ранее выполненных исследований, выполнялись ФГДС с ЭУС и транс-пищеводная биопсия параэзофагеальных лимфоузлов.

Все пациенты после завершения ХЛТ были разделены на следующие группы (рис. 1):

- I группа – пациенты, которым выполнено радикальное хирургическое лечение;

- II группа – пациенты, у которых по данным обследования (МСКТ с внутривенным контрастным усилением и ФГДС с обязательной биопсией, при получении сомнительных данных для более точного исключения наличия резидуальной опухоли проводилась ПЭТ/КТ всего тела) были получены данные о полном клиническом ответе; больным этой группы было предложено оперативное лечение, с предупреждением о возможных послеоперационных осложнениях и рисках, после чего данная категория отказалась от оперативного лечения в пользу строго динамического наблюдения в условиях ГУЗ ОКОД;

- III группа – пациенты, у которых по клиническим исследованиям получены данные за наличие резидуальной опухоли (и наличие клинических и анестезиологических противопоказаний для радикального хирургического лечения) или прогрессирование опухолевого процесса; этим больным назначена системная терапия в соответствии с существующими клиническими рекомендациями;

- IV группа – пациенты, снятые с лечения на фоне проводимой ХЛТ ввиду развития некорригируемой токсичности (табл. 2).

Выбор объема хирургического вмешательства (операция Льюиса или Мак-Кьюэна) зависел от локализации опухоли в пищеводе: при локализации

Таблица 2/Table 2

Анализ причин прекращения/приостановки лечения
Analysis of reasons for treatment discontinuation/interruption

Причина/Reason	Количество больных (n=14)/Number of patients (n=14)
Дисфагия IV степени/Grade 4 dysphagia	4 (28,5 %)
Стоматит III–IV степени/Grade 3–4 stomatitis	1 (7,2 %)
Гематологические осложнения/Hematological complications	4 (28,5 %)
Нефротоксические осложнения/Nephrotoxic complications	3 (21,5 %)
Гепатологические осложнения/Hepatological complications	1 (7,2 %)
Кровотечение из опухоли/Tumor bleeding	1 (7,2 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Гематологические осложнения
Hematological complications

Показатели/Parameteres	Количество больных/Number of patients
Анемия до лечения/Anemia before treatment	
Нет анемии/No anemia	64 (80,0 %)
Анемия легкой степени/Mild anemia	14 (17,5 %)
Анемия средней степени/Moderate anemia	1 (1,2 %)
Анемия тяжелой степени/Severe anemia	1 (1,2 %)
Анемия на фоне лечения/Anemia during treatment	
Нет анемии/No anemia	45 (56,2 %)
Легкой степени/Mild	28 (35,0 %)
Средней степени/Moderate	6 (7,5 %)
Тяжелая/Severe	1 (1,2 %)
Лейкопения/Leukopenia	
Нет лейкопении/No leukopenia	25 (31,2 %)
I степень/Grade 1	10 (12,5 %)
II степень/Grade 2	18 (22,5 %)
III степень/Grade 3	27 (33,8 %)
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	
Нет тромбоцитопении/	61 (76,2 %)
I степени/Grade 1	18 (22,5 %)
II степени/Grade 2	1 (1,2 %)
Сочетанные осложнения/Combined complications	
Да/Yes	41 (51,2 %)
Нет/No	39 (49,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

в нижней трети пищевода выполнялось вмешательство в объеме операции Льюиса (n=8), при раке среднегрудного отдела выбор делали в пользу операции Мак-Кьюэна (n=18). При этом у всех пациентов, которым выполнена операция Льюиса, была диагностирована аденокарцинома.

Частота полного ответа по Tumor regression grading (TRG) по данным планового морфологического исследования составила: полный ответ I степени по Mandard – 10 (38,5 %), II степени – 3 (11,5 %), III–IV степени – 13 (50 %) пациентов. Отсутствие эффекта от проведенного лечения не отмечено. Следует отметить, что из 13 пациентов с неполным ответом на лечение было 6 (23 %) больных с наличием полного регресса опухоли в пищеводе (ypT0) и микрометастазами в параэзофагеальных лимфоузлах (ypN+).

Для оценки отдаленной эффективности пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа проводимого лечения: тримодальной терапии (химиолучевое лечение и операция) или бимодального консервативного лечения (только ХЛТ). Из анализа были исключены пациенты, которые не завершили химиолучевое лечение, а также пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде.

Однолетняя общая выживаемость у оперированных пациентов равнялась 83,3 %, у неопе-

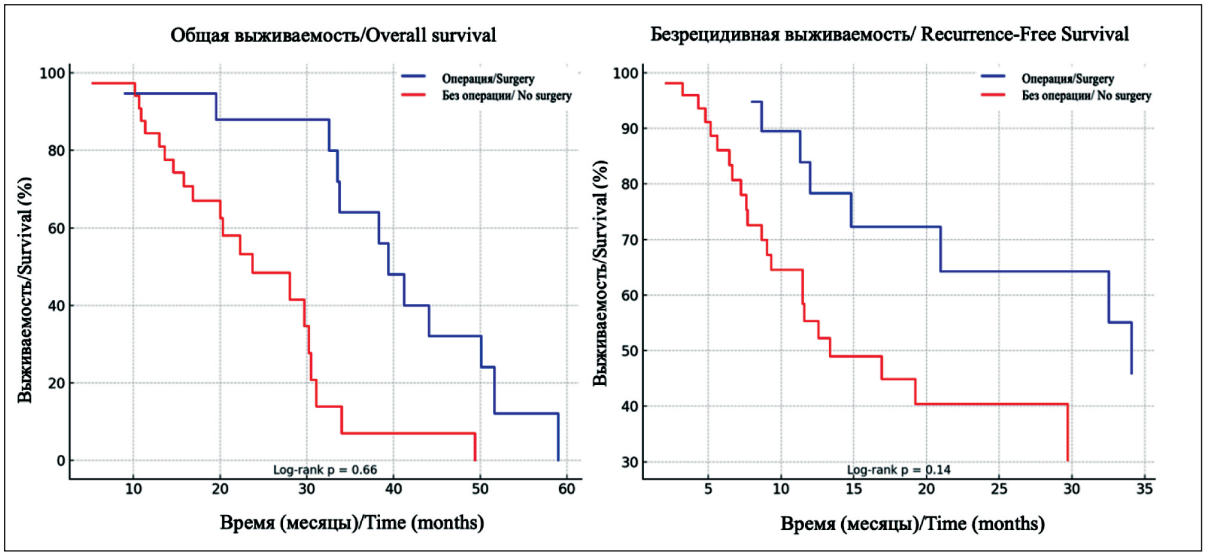


Рис. 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от вида лечения.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Overall and recurrence-free survival rates depending on the type of treatment. Note: created by the authors

Таблица 4/Table 4

Структура негематологических осложнений
Structure of non-hematological complications

Показатели/Parameteres	Количество больных/Number of patients
Нефротоксичность/Nephrotoxicity	
Нет/No	66 (82,5 %)
1 степени/Grade 1	14 (17,5 %)
Гепатотоксичность/Hepatotoxicity	
Нет/No	52 (65,0 %)
1 степени/Grade 1	25 (31,2 %)
2 степени/Grade 2	3 (3,8 %)
Тошнота I–II степени/Nausea (Grade I–II)	
Нет/No	49 (73,1 %)
Да/Yes	18 (26,9 %)
Рвота I–II степени/Vomiting (Grade I–II)	
Нет/No	62 (77,5 %)
Да/Yes	18 (22,5 %)
Одинофагия I–II степени/Odynophagia (Grade I–II)	
Нет/No	58 (72,5 %)
Да/Yes	22 (27,5 %)
Стоматит I–II степени/Stomatitis (Grade I–II)	
Нет/No	64 (80,0 %)
Да/Yes	16 (20,0 %)
Эзофагит I–II степени/Esophagitis (Grade I–II)	
Нет/No	49 (61,3 %)
Да/Yes	31 (38,8 %)
Эпидермит I–II степени/Dermatitis (Grade I–II)	
Нет/No	59 (73,8 %)
Да/Yes	21 (26,2 %)
Сочетанные осложнения/Combined complications	
Нет/No	36 (45,0 %)
Да/Yes	44 (55,0 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

рированных пациентов – 71,7 %. Трехлетняя общая выживаемость составила 58,3 и 50,9 % соответственно (рис. 2). Аналогичные результаты наблюдаются и в отношении безрецидивной выживаемости. Однолетняя безрецидивная выживаемость у оперированных пациентов равнялась 76,9 %, у неоперированных пациентов – 63,5 %. Трехлетняя безрецидивная выживаемость – 53,9 и 44,2 % соответственно (рис. 2). При этом анализ выживаемости с использованием log-rank теста не показал значимых различий между оперированными и неоперированными пациентами. Значение χ^2 для общей выживаемости составило 0,189 (p=0,664), что указывает на отсутствие значимых различий между группами. Для безрецидивной выживаемости значение χ^2 составило 2,184 (p=0,139), что также не свидетельствует о наличии значимых различий. Таким образом, несмотря на различия в абсолютных значениях показателей выживаемости, статистический анализ не подтвердил значимость этих различий.

Обсуждение

В анализируемой когорте пациентов из 94 начавших лечение только 80 удалось завершить полностью весь цикл лечения, включающий в себя курс лучевой терапии СОД 50,4 Гр и 5 еженедельных курсов химиотерапии. Четырнадцать (14,9 %) пациентов были сняты с лечения ввиду развившихся нежелательных явлений. Количество завершивших лечение по сравнению с данными отечественных и зарубежных авторов является сопоставимым. В исследовании L. Cooper et al. [6] показано, что из 165 пациентов, начавших лечение, закончили всю программу только 82 %, 17 (8 %) пациентов прекратили терапию и 19 (9 %) потребовалось снижение дозы ввиду выраженной непереносимости. Показатели завершения лечения значимо не различались между возрастными группами (p>0,05) .

В когорте пациентов, завершивших ХЛТ и которым в последующем выполнена операция, 1-летняя общая выживаемость составила 83,3 %, 3-летняя общая выживаемость – 58,3 %, что является сопоставимым результатом в исследовании CROSS, в котором показатель 3-летней общей выживаемости составил 58 %. [7]. При сравнении характеристик пациентов нашей когорты и исследования CROSS можно заметить значительные различия в сторону худших параметров. Возраст пациентов составил 61,08 ± 7,22 года, тогда как в оригинальном исследовании средний возраст больных составлял 60 лет. С учетом ранее опубликованных данных известно, что пожилой возраст и, следовательно, более худшие функциональные характеристики негативно влияют на показатели выживаемости больных РП [8]. Также следует учесть, что в представленном исследовании у 21 (26,2 %) пациента отмечен cN2 статус, у 1 (1,2 %) – N3, тогда как в исследование CROSS были включены только пациенты с N1. Однако следует учесть, что в оригинальном исследовании стратификация лимфоузлов выполнялась согласно классификации TNM 6-го пересмотра, и сложно сделать вывод, сколько бы было пациентов с N2, если выполнить пересмотр исследования согласно новой классификации TNM.

Доза лучевой терапии при РП варьирует, по данным разных авторов, от 41,4 Гр в исследовании CROSS до 46 Гр в исследовании фазы II NEOSCOPE [9, 10]. В метаанализе Y. Liou et al. [11] показано, что повышение дозы до 60 Гр улучшает выживаемость при плоскоклеточном раке пищевода, тогда как при аденокарциноме значимых преимуществ не наблюдалось.

В рандомизированном исследовании III фазы ARTDECO, посвященном лечению неоперабельного рака пищевода, сравнивались дозы 50,4 Гр на первичную опухоль и прилегающие лимфатические сосуды за 28 фракций с 61,6 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ [12]. Авторы показали, что увеличение дозы не улучшило выживаемость без локорегионарного прогрессирования при плоскоклеточном раке и аденокарциноме. Также не выявлено общего улучшения выживаемости. Однако 3-летняя выживаемость без локорегионарного прогрессирования составила 52 % в стандартной группе и 59 % в группе 61,6 Гр (p=0,08), что указывает на тенденцию к улучшению местного контроля при повышении дозы. Этот результат подразумевает, что небольшое увеличение бустер-дозы может значительно улучшить локорегионарный контроль. В другом рандомизированном исследовании III фазы, CONCORDE, сравнивались дозы 50 Гр за 25 фракций и 66 Гр за 33 фракции на опухоль и 40 Гр – на пораженные лимфоузлы. Исследование не показало преимуществ в выживаемости без локального прогрессирования, медиана локорегионарной выживаемости без прогрессирования составила 16,2 и 18,4 мес соответственно (p=0,88). Примечательно, что в группе больных, получивших высокие дозы, наблюдалась повышенная токсичность [13]. Таким образом, по данным зарубежных авторов и нашим данным, оптимальная доза облучения не превышает 50,4 Гр, это позволяет добиваться приемлемых результатов локального контроля, без повышения токсичности, приводящей к прекращению лечения. Также следует учитывать тот факт, что при планировании лечения потенциально резектабельных пациентов и подведении меньших доз лучевой терапии (41,4 Гр) в случае отказа пациента от операции или наличия противопоказаний к оперативному лечению локальный контроль и отдаленные результаты могут быть хуже.

После лечения у 50 % из 26 оперированных больных отмечена полная регрессия опухоли (pCR). Результат сопоставим с данными других исследований, например, в исследовании CROSS частота pCR у пациентов с плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода составила 49 и 23 %

соответственно [14]. В исследовании S. Nusrath et al. [15] при анализе результатов тримодального лечения больных РП отмечено 49 % полных патоморфологических ответов. Мы не проводили анализ по гистологическому типу между группами ввиду небольшого числа исследуемых пациентов с аденокарциномой пищевода.

При анализе выживаемости пациентов обращает на себя внимание отсутствие значимой разницы между отдаленными результатами в группах с двухмодальным и тримодальным лечением. У пациентов, которые находились под динамическим наблюдением, местный рецидив зарегистрирован в 8 случаях из 38 (21 %), у 13 (34,2 %) рецидив заболевания был генерализованным, с наличием отдаленных метастазов. Среди оперированных пациентов локорегионарные рецидивы возникли в 2 (7,7 %) случаях, у пациентов с T3 и R1-краем резекции после операции Мак-Кьюэна – у 1 больного. В остальных 10 (38,4 %) случаях рецидив заболевания также носил генерализованный характер. Следует отметить, что при наличии полного ответа на химиолучевое лечение у 4 из 10 пациентов имелась генерализация процесса в отдаленный период в виде множественных метастазов в паренхиматозных органах. Представленные сведения коррелируют с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о том, что хирургическое лечение или активное динамическое наблюдение имеют сопоставимые отдаленные онкологические результаты [16]. Полученные данные демонстрируют, что стратегия «wait&watch» при РП требует дальнейшего изучения в проспективных рандомизированных исследованиях как возможная альтернатива у отобранных больных при наличии полного клинического ответа на химиолучевое лечение

Заключение

Неоадъювантная химиолучевая терапия в режиме CROSS позволяет достичь полного ответа более чем у трети больных раком пищевода. Показатели выживаемости выше при использовании трехмодального подхода. Консервативный подход при лечении больных раком грудного отдела пищевода требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Злокачественные новообразования в России* в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М., 2023. 275 с. [*Malignant tumors in Russia* in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow, 2023. 275 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-290-2.

2. *Shah M.A., Kennedy E.B., Catenacci D.V., Deighton D.C., Goodman K.A., Malhotra N.K., Willett C., Stiles B., Sharma P., Tang L., Wijnhoven B.P.L., Hofstetter W.L.* Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020; 38(23): 2677–94. doi: 10.1200/JCO.20.00866. Erratum in: J Clin Oncol. 2020; 38(33): 3976. doi: 10.1200/JCO.20.02987.

3. *Тонеев Е.А., Пикин О.В., Мартынов А.А., Фирстов А.А.* Хирургическое и комплексное лечение больных раком грудного отдела пищевода в региональном онкологическом центре. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 65(5): 579–88. [*Toneev E.A., Pikin O.V., Martynov A.A., Firstov A.A.* Surgical and multimodality treatment of patients with cancer of the thoracic esophagus in the regional oncology center. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023; 65(5): 579–88. (in Russian)]. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588. EDN: IAWKZU.

4. *Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., Рябов А.Б., Мартынов А.А., Гальчин А.В., Исаев Д.Н., Фирстов А.А., Прохоров Д.Д.* Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 84–95. [*Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., Ryabov A.B., Martynov A.A., Galchin A.V., Isaev D.N., Firstov A.A., Prohorov D.D.* Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 84–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95. EDN: CZVAAV.

5. *Eyck B.M., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van der Wilk B.J., Shapiro J., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., van Laarhoven H.W.M., Nieuwenhuijzen G.A.P., Hospers G.A.P., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.B., Busch O.R., Creemers G.M., Punt C.J.A., Plukker J.T.M., Verheul H.M.W., Spillenaar Bilgen E.J., van der Sangen M.J.C., Rozema T., Ten Kate F.J.W., Beukema J.C., Piet A.H.M., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS Study Group.* Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. J Clin Oncol. 2021; 39(18): 1995–2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614.

6. *Cooper L., Dezube A.R., De León L.E., Kucukak S., Mazzola E., Dumontier C., Mamon H., Enzinger P., Jaklitsch M.T., Frain L.N., Wee J.O.* Outcomes of trimodality CROSS regimen in older adults with locally advanced esophageal cancer. Eur J Surg Oncol. 2021; 47(10): 2667–74. doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.013.

7. *Shapiro J., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., van Laarhoven H.W.M., Nieuwenhuijzen G.A.P., Hospers G.A.P., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.B., Busch O.R.C., Ten Kate F.J.W., Creemers G.M., Punt C.J.A., Plukker J.T.M., Verheul H.M.W., Bilgen E.J.S., van Dekken H., van der Sangen M.J.C., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H.M., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16(9): 1090–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.

8. *van Deudekom F.J., Klop H.G., Hartgrink H.H., Boonstra J.J., Lips I.M., Slingerland M., Mooijaart S.P.* Functional and cognitive impairment, social functioning, frailty and adverse health outcomes in older patients with esophageal cancer, a systematic review. J Geriatr Oncol. 2018; 9(6): 560–68. doi: 10.1016/j.jgo.2018.03.019.

9. *Anker C.J., Dragovic J., Herman J.M., Bianchi N.A., Goodman K.A., Jones W.E. 3rd, Kennedy T.J., Kumar R., Lee P., Russo S., Sharma N., Small W., Suh W.W., Tchelebi L.T., Jabbour S.K.* Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria for Operable Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Systematic Review and Guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021; 109(1): 186–200. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.050.

10. *Mukherjee S., Hurt C.N., Gwynne S., Sebag-Montefiore D., Radhakrishna G., Gollins S., Hawkins M., Grabsch H.I., Jones G., Falk S., Sharma R., Bateman A., Roy R., Ray R., Canham J., Griffiths G., Maughan T., Crosby T.* NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma. Eur J Cancer. 2017; 74: 38–46. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.031.

11. *Liou Y., Lan T.L., Lan C.C.* A Meta-Analysis and Review of Radiation Dose Escalation in Definitive Radiation Therapy between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Esophageal Cancer. Cancers (Basel). 2024; 16(3): 658. doi: 10.3390/cancers16030658.

12. *Hulshof M.C.C.M., Geijsen E.D., Rozema T., Oppedijk V., Buijsen J., Neelis K.J., Nuyttens J.J.M.E., van der Sangen M.J.C., Jeene P.M., Reinders J.G., van Berge Henegouwen M.I., Thano A., van Hooft J.E., van Laarhoven H.W.M., van der Gaast A.* Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). J Clin Oncol. 2021; 39(25): 2816–24. doi: 10.1200/JCO.20.03697.

13. *Crehange G., M'vondo C., Bertaut A., Pereira R., Rio E., Peiffert D., Gnep K., Benezery K., Ronchin P., Noel G., Mineur L., Drouillard A., Blanc J., Rouffiac M., Boustani J.* Exclusive Chemoradiotherapy with

or Without Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer: Multicenter Phase 2/3 Randomized Trial CONCORDE (PRODIGE-26). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2021; 111(3s1): s5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.045.

14. *van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J., Steyerberg E.W., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., Richel D.J., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Spillenaar Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., van der Gaast A.; CROSS Group.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012; 366(22): 2074–84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.

15. *Nusrath S., Thammineedi S.R., Raju K.V.V.N., Patnaik S.C., Saksena A.R., Karthik J., Basude M., Kumar J.P., Shukla S., Rao V.B., Kumar C.K., Gujjuru S., Tewani R., Rushdie T., Sudhir R., Smith L.M., Are C.* Factors associated with pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiation and esophagectomy for carcinoma of esophagus and gastroesophageal junction. J Surg Oncol. 2023; 127(1): 48–55. doi: 10.1002/jso.27103.

16. *van der Wilk B.J., Eyck B.M., Hofstetter W.L., Ajani J.A., Piessen G., Castoro C., Alfieri R., Kim J.H., Kim S.B., Furlong H., Walsh T.N., Nieboer D., Wijnhoven B.P.L., Lagarde S.M., Lanschot J.J.B.V.* Chemoradiotherapy Followed by Active Surveillance Versus Standard Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Ann Surg. 2022; 275(3): 467–76. doi: 10.1097/SLA.0000000000004930.

Поступила/Received 21.12.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 16.05.2025
Принята к публикации/Accepted 27.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2236-3277. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Деньгина Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Анохина Екатерина Павловна, онколог отделения химиотерапии № 1, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7287-5667. ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Мартынов Александр Александрович, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6726-7147. ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Куликов Виктор Дмитриевич, главный врач, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0002-1091-1185.

Гальчин Андрей Викторович, радиотерапевт радиологического отделения, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-9350-6785.

Староконь Павел Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, старший преподаватель кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики, филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6512-9361.

Благовестнов Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной и общей хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» им. проф. А.С. Ермолова, клиническая база – ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2001-7421. ORCID: 0000-0001-5724-6034.

Шабаев Рамис Маратович, кандидат медицинских наук, хирург-онколог (маммолог), пластический хирург, врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник кафедры неотложной и общей хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» им. проф. А.С. Ермолова, клиническая база – ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; научный сотрудник кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики, Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6445-0472. ORCID: 0000-0002-0428-7454.

Чощиев Атамырат, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-6172-9212.

Прохоров Даниил Дмитриевич, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2111-2155. ORCID: 0000-0002-0827-0115.

Макаров Максим Павлович, студент лечебного факультета, Институт клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Самара, Россия). ORCID: 0009-0000-0207-4917.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: общее руководство проектом.
Деньгина Наталья Владимировна: разработка концепции научной работы.
Анохина Екатерина Павловна: сбор материала исследования.
Мартынов Александр Александрович: разработка дизайна исследования.
Куликов Виктор Дмитриевич: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Гальчин Андрей Викторович: сбор и обработка данных.
Староконь Павел Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Благовестнов Дмитрий Алексеевич: научное редактирование.

Шабаев Рамис Маратович: обработка результатов исследования.
Чощиев Атамырат: обзор литературы.
Прохоров Даниил Дмитриевич: подбор и анализ литературных источников.
Макаров Максим Павлович: работа с графическим материалом.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Областного клинического онкологического диспансера (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90), протокол № 8 от 05.09.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny A. Toneev, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Department of Thoracic Oncology, Ulyanovsk Regional Oncology Center; Associate Professor, Department of Faculty Surgery, T.Z. Biktimirov Faculty of Medicine, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8590-2350.
Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of the Department of Radiotherapy, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6608-2745.
Ekaterina P. Anokhina, MD, Oncologist, Department of Chemotherapy No. 1, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8121-4654.
Aleksandr A. Martynov, MD, Head of the Department of Thoracic Surgery, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.
Viktor D. Kulikov, Chief Physician, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0002-1091-1185.
Andrey V. Galchin, Radiation Oncologist, Department of Radiology, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9350-6785.
Pavel M. Starokon, MD, DSc, Professor, Senior Lecturer, Department of Surgery with Oncology and Radiology Course, Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6512-9361.
Dmitry A. Blagovestnov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Emergency and General Surgery, Prof. A.S. Ermolov Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Clinical base – N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5724-6034.
Ramis M. Shabaev, MD, PhD, Oncosurgeon (Mammologist), Plastic Surgeon, Ultrasound Diagnostics Specialist, Researcher, Department of Emergency and General Surgery, Prof. A.S. Ermolov Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Researcher, Department of Surgery with a course in Oncology and Diagnostic Imaging, Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-0428-7454.
Atamyrat Choshiev, MD, Clinical Resident, Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6172-9212.
Daniil D. Prokhorov, MD, Clinical Resident, Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0827-0115.
Maksim P. Makarov, Student, Faculty of Clinical Medicine, Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia (Samara, Russia). ORCID: 0009-0000-0207-4917.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeny A. Toneev: general project supervision.
Natalia V. Dengina: development of the scientific concept.
Ekaterina P. Anokhina: data collection.
Aleksandr A. Martynov: study design development.
Viktor D. Kulikov: article editing with valuable intellectual input.
Andrey V. Galchin: data collection and processing.
Pavel M. Starokon: critical revision with valuable intellectual input.
Dmitry A. Blagovestnov: scientific editing.
Ramis M. Shabaev: research results processing.

Atamyrat Choshiev: literature review.
Daniil D. Prokhorov: selection and analysis of literature sources.
Maksim P. Makarov: work with graphic 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.
Compliance with Ethical Standards
The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Ulyanovsk Regional Oncology Center (90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 8 dated September 5, 2024.
Voluntary informed consent
Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-114-123
УДК: 616.345-006.6-07-08

CC BY 4.0

Для цитирования: *Гаулика В.О., Парсаданян А.М., Костанян К.К.* Пути улучшения диагностики и лечения раннего рака толстой кишки: литературная справка и клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 114–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-114-123
For citation: *Gaulika V.O., Parsadanyan A.M., Kostanyan K.K.* Ways to improve the diagnosis and treatment of early colorectal cancer: a literature review and a clinical case study. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 114–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-114-123

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ: ЛИТЕРАТУРНАЯ СПРАВКА И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.О. Гаулика[1], А.М. Парсаданян[2], К.К. Костанян[1]

[1]Сургутская окружная клиническая больница
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14
[2]Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Аннотация

Разработка эффективных, высокочувствительных и высокоспецифичных подходов к ранней диагностике рака толстой кишки является основой для своевременного применения различного рода целенаправленных вмешательств, способных эффективно разрешить задачу с сохранением приемлемого качества жизни пациента. Эндоскопические методы диагностики и лечения по-прежнему играют решающую роль в улучшении онкологических исходов и постоянно совершенствуются для повышения выявляемости колоректального рака. **Цель исследования** – проанализировать и обобщить современную научную литературу, описывающую пути улучшения ранней диагностики и лечения рака толстой кишки; описать клинический случай из собственной практики, демонстрирующий важность качественной диагностики для подбора стратегии при лечении рака толстой кишки. **Материал и методы.** Для написания обзорной части статьи был произведен поиск публикаций в системе Pubmed, в базах Google Scholar, elibrary.ru по ключевым словам: колоректальный рак, рак толстой кишки, КТ-колонография, колоноскопия. Приоритет был отдан работам, описывающим совершенствование инструментальных методик выявления новообразований толстой кишки. Было изучено более 100 публикаций отечественных и зарубежных авторов за 2016–25 гг., из них 41 была отобрана для настоящего обзора. **Результаты.** В качестве наиболее перспективного подхода в современной литературе представляется точная оптическая диагностика, с возможностью информативного эндоскопического прогнозирования гистологии полипов в режиме реального времени, в том числе с высокой чувствительностью к выявлению новообразований малых размеров. Подобный подход позволит отказаться от щипцовой биопсии, снизив частоту ошибочных диагнозов (что продемонстрировано в описанном клиническом случае), в том числе по причине неправильного отбора образцов. **Заключение.** При разработке стратегий улучшения раннего выявления и лечения рака толстой кишки необходимо учитывать, что кадровый, диагностический и терапевтический потенциал в различных регионах России значительно различается. Отечественным исследователям необходимо формировать собственный опыт в проведении комплексных диагностических мероприятий, устранении экономических препятствий для эффективного выявления рака толстой кишки, а также разрабатывать рациональные пути улучшения терапевтических подходов, исходя из возможностей регионального здравоохранения.

Ключевые слова: рак толстой кишки, колоректальный рак, колоноскопия, щипцовая биопсия, искусственный интеллект, узкоспектральная эндоскопия.

Гаулика Владислав Олегович, Vlad.gaulika@list.ru

WAYS TO IMPROVE THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW AND A CLINICAL CASE STUDY

V.O. Gaulika[1], A.M. Parsadanyan[2], K.K. Kostanyan[1]

[1]Surgut District Clinical Hospital
14, Energetikov St., Surgut, 628408, Russia
[2]Khanty-Mansiysk State Medical Academy
40, Mira, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

The development of effective, highly sensitive and highly specific approaches to early detection of colorectal cancer is the basis for the timely use of various targeted interventions that can effectively solve patients' problems, minimizing the impact on their quality of life. Endoscopic diagnostic and therapeutic techniques continue to play a critical role in improving cancer outcomes and are continually being reviewed and improved to increase detection rates of colorectal cancer. **The aim of the study** was to analyze and summarize the current scientific literature describing promising developments in early diagnosis and treatment of colorectal cancer, as well as to describe a case report demonstrating the importance of high-quality diagnostics for selecting a therapeutic strategy for colorectal cancer. **Material and Methods.** The literature search was conducted in Pubmed, Google Scholar, and Elibrary.ru databases, focusing on articles published between 2016 and 2025, using the key words "colorectal cancer", "colorectal cancer", "CT-colonography", "colonoscopy". Priority was given to the studies describing the improvement of screening tools for detecting colorectal neoplasia. Of the 100 publications, 41 were selected for this review. **Results.** Precise optical diagnosis of colorectal polyps, including the ability to predict polyp histology in real time during colonoscopy, appears to be the most promising approach for detecting even small colorectal lesions. This approach can potentially allow for the abandonment of forceps biopsy reducing the incidence of misdiagnosis (as demonstrated in the described case report). **Conclusion.** To develop strategies for improving early detection and treatment of colorectal cancer, it is necessary to take into account the fact that the human, diagnostic and therapeutic potential in different regions of Russia varies significantly. Researchers should prioritize developing their own diagnostic experience, removing economic barriers to effective colorectal cancer detection, and developing rational ways to improve therapeutic approaches within regional health care settings.

Key words: colon cancer, colorectal cancer, colonoscopy, forceps biopsy, artificial intelligence, narrow-spectrum endoscopy.

Введение

Рак толстой кишки является одной из лидирующих патологий, на протяжении уже нескольких десятков лет показывающий значительный рост заболеваемости и смертности. Колоректальный рак (под этим термином подразумевается злокачественная опухоль всей толстой кишки, включая прямую) по распространенности среди онкологических заболеваний во всем мире занимает третье место у мужчин и второе место – у женщин [1]. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 1,93 млн случаев колоректального рака (КРР). В России распространенность заболевания демонстрирует неуклонный рост; с постепенным «омоложением» контингента онкологических больных [2]. При этом в развитых странах отмечается некоторая тенденция к снижению смертности от КРР, которую связывают с реализацией программ скрининга рака и разработкой более эффективных стратегий для лечения ранней стадии заболевания в виде удаления очагов КРР и аденоматозных полипов. Раннее обнаружение предраковых заболеваний и рака толстой кишки остается оптимальным методом снижения заболеваемости и улучшения онкологических исходов при КРР [3].

Для обнаружения ранних злокачественных изменений толстой кишки, выявления признаков инвазии и получения тканей для дополнительного гистологического исследования используется колоноскопия. Для повышения диагностической эффективности исследования внедряются в практику эндоскопы с высокой разрешающей способностью, с возможностью оптического увеличения, проведения осмотра в HD-качестве, применения узкоспектрального режима, аутофлуоресценции, хромоскопии или использования витальных красителей [4]. Сегодня сохраняется вариативность в определении наиболее предпочтительной диагностической стратегии раннего обнаружения КРР. Низкое качество ранней диагностики связано с повышенным риском развития запущенных случаев КРР и ростом смертности; при этом качество существенно варьирует в зависимости от индивидуального подхода к скрининговым обследованиям различных медицинских учреждений, опыта и квалификации эндоскопистов и полноты обследования [5].

Цель исследования – проанализировать современную научную литературу, посвященную улучшению ранней диагностики и лечения рака толстой кишки; и описать клинический случай из собственной практики, демонстрирующий важность качественной диагностики для подбора стратегии при лечении рака толстой кишки.

Материал и методы

Для написания обзорной части статьи был произведен поиск публикаций в системе Pubmed, в базах Google Scholar, elibrary.ru по ключевым словам: колоректальный рак, рак толстой кишки, КТ-колонография, колоноскопия. Приоритет был отдан работам, описывающим совершенствование инструментальных методик выявления новообразований толстой кишки.

Приложения на основе искусственного интеллекта в диагностике ноовообразований толстой кишки

Для ликвидации ограничений в работе врачей-эндоскопистов, числа пропущенных новообразований и оптимизации диагностического и терапевтического результатов, связанных с квалификацией и опытом врача, все чаще рассматриваются современные технологии. К ним относятся приложения искусственного интеллекта (ИИ), которые способны повышать точность выявления онкологических изменений толстой кишки путем автоматизированного обнаружения и характеристики поражений [6].

В недавней работе К.И. Кулаева и соавт. [2] предпринята попытка снизить частоту пропущенных случаев КРР при проведении диагностической колоноскопии путем привлечения возможностей искусственного интеллекта к детекции новообразований толстой кишки. Чувствительность детекции новообразований с помощью системы принятия решения на основе ИИ составила 80,7 %, при этом наибольшая эффективность детекции новообразований с помощью ИИ зарегистрирована при обнаружении новообразований менее 1,0 см в диаметре [2].

В крупном рандомизированном исследовании, включающем 3 059 бессимптомных пациентов, оценивали эффективность ИИ для улучшения результатов обследования толстой кишки опытными врачами-эндоскопистами и специалистами с ограниченным опытом работы. По результатам исследования колоноскопия с использованием ИИ продемонстрировала значительное преимущество в выявлении новообразований, вне зависимости от их локализации, размера (>10 мм или <5 мм) и опыта врача-эндоскописта. Помимо этого, колоноскопия с ИИ позволила несколько уменьшить влияние недостаточной подготовки кишечника на результат исследования. В качестве недостатка использования ИИ отмечается более длительное время интубации и извлечения эндоскопа, чем при обычной колоноскопии (вероятно, для подтверждения подозрений на полипы ИИ требуется больше времени, чем эндоскописту) [5].

В другой работе колоноскопия, дополненная ИИ, привела к 2-кратному снижению частоты пропущенных случаев при колоректальной неоплазии, в том числе небольших поражений (диаметром <10 мм), как в проксимальном, так и в дистальном отделах толстой кишки, не идентифицированных посредством стандартной колоноскопии [7]. Анализ нескольких аналогичных клинических исследований при колоноскопии с ИИ в отношении колоректальной неоплазии показал чувствительность, равную 95 %, специфичность – 88 % [8]. Эффективность машинного обучения показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований; использование ИИ привело к увеличению частоты выявления аденом на 44 % [9, 10].

В других исследованиях также продемонстрирована эффективность системы на основе ИИ, обученной обрабатывать изображения, полученные при колоноскопии, путем наложения эндоскопического изображения на предполагаемые поражения из базы данных в режиме реального времени [11]. Системы компьютерного обнаружения используются для гистологического прогнозирования колоректальных полипов без применения биопсии тканей. При этом машинный диагноз совпадал с диагнозом врача-эндоскописта в 97,5 %; а гистологический прогноз колоректального поражения системы распознавания изображений в режиме реального времени с гистологическим результатом – в 93,3 % случаев [12].

Определенно внедрение автоматизированных технологий в диагностику колоректальных новообразований может быть рассмотрено в качестве потенциального механизма стандартизации диагностического процесса и позволит оптимизировать результаты эндоскопического обследования, снижая количество диагностических ошибок. Низкий риск применения автоматизированных систем позволяет внедрить их в скрининговые программы либо использовать в качестве инструмента контроля качества или облегчения принятия решений. Системы компьютерного обнаружения новообразований на основе ИИ и гистологическое прогнозирование могут послужить безопасным инструментом, дополняющим рутинные обследования. Однако методика с применением ИИ требует оснащения современным эндоскопическим оборудованием, отличается высокой стоимостью и пока не способна заменить опытного врача-эндоскописта.

Совершенствование подходов к эндоскопической визуализации

Одним из эффективных направлений качественной диагностики колоректальных поражений является улучшение качества изображения совре-

менного оборудования. Передовой технологией эндоскопической визуализации является узкоспектральная эндоскопия (NBI), которая позволяет различать нормальные и аномальные ткани кишечника посредством улучшенной контрастности поверхностных структур слизистой оболочки, в том числе мелких кровеносных сосудов. Ранее было показано, что NBI-эндоскопия применяется для определения глубины инвазии новообразования толстой кишки путем оценки микрососудистой архитектуры и подходит для прогнозирования гистологического диагноза [13]. Новые поколения узкоспектральных эндоскопических аппаратов обеспечивают более широкий фокус с увеличением до 90 раз, что позволяет получить яркие изображения с высокой частотой кадров. Отличительной способностью новых моделей является совместимость с другими увеличительными приборами, а также с устройствами автоматического обнаружения колоректальных новообразований, в том числе на основе ИИ [14].

Для повышения эффективности оптической диагностики колоректальных полипов предлагается дополнять эндоскопию с узкополосной визуализацией увеличительной хромоэндоскопией, в особенности для участков с низкой степенью достоверности или для участков с глубокой инвазией [15]. Разработан алгоритм, объединяющий информацию, полученную путем узкополосной (NBI) и аутофлуоресцентной визуализации (AFI). Сообщается, что сочетание данных методов позволяет увеличить точность эндоскопической дифференциации аденом и неопластических полипов толстой кишки как опытным, так и начинающим эндоскопистам [16].

Другая методика расширения возможностей эндоскопической диагностики – система гибкой спектральной визуализации с улучшением цветопередачи (FICE) – также применяется в диагностике колоректальных новообразований путем распознавания и увеличения типов рисунка микрососудов. Недостатком технологии по сравнению с NBI считается невозможность гистологического прогнозирования [17].

Продолжается изучение диагностической точности молекулярной визуализации – метода, при котором для получения визуальной информации о состоянии слизистой оболочки в режиме реального времени используются флуоресцентно меченные антитела. Антитела позволяют визуализировать биохимические процессы в тканях, выделяя аномальные ткани и повышая диагностическую ценность эндоскопии при обнаружении полипов толстой кишки. Технология яркой флуоресценции новообразований толстой кишки отличается высокой стоимостью; распространению методики препятствуют длительный период полураспада антител и опасения относительно возможного иммунного ответа на их введение [18]. Однако в недавнем экспериментальном исследовании, в котором показана эффективность биоразлагаемых флуоресцентных наночастиц диоксида кремния при колоноскопии для выявления аденом толстой кишки, отмечается, что частицы являются биоразлагаемыми, хорошо переносятся и позволяют обнаружить аденомы размером до 0,5 мм^2 [19]. Помимо этого, изучается применение наночастиц на основе полимера с инкапсулированным флуоресцентным ингибитором ЦОГ-2 – флуорококсибом для улучшения эффективности флуоресцентной эндоскопии [20].

Активное развитие эндоскопической диагностики, вероятно, приведет к значительному улучшению выявления КРР путем повсеместного применения оборудования высокой четкости и разрешения; сочетания колоноскопии с другими прорывными методиками за счет использования возможностей ИИ или 3D-визуализации.

Компьютерная томография-колонография

Компьютерная томография-колонография также рассматривается в качестве сопоставимой альтернативы оптической колоноскопии, в том числе для скрининга колоректального рака. Данный неинвазивный визуализирующий тест толстой кишки не требует тщательной подготовки и позволяет оценить внекишечные структуры. Компьютерная томографическая колонография также предлагается в качестве чувствительного и точного инструмента наблюдения за пациентами, перенесшими оперативное вмешательство по поводу КРР [21]. Помимо этого, было показано, что при обнаружении полипов диаметром ≥10 мм КТ-диагностика превосходит колоноскопию; а также отличается большей безопасностью [22].

Потенциальное клиническое применение КТ-колонографии в скрининговых программах ограничено из-за ее недостаточной эффективности при выявлении отдельных очагов размером менее 5 мм или плоских очагов, которые также имеют риск малигнизации [23]. Отмечается, что чувствительность КТ-колонографии можно повысить путем диетической подготовки, применения слабительных препаратов и маркировки кишечного содержимого (прием водного контрастного препарата с йодом накануне исследования) [24]. Обследование рекомендуется дополнять применением контрастных веществ или эндоскопией, в том числе во избежание гипердиагностики колоректального рака, вызванной регистрацией внекишечных аномалий [22].

Данные об экономической эффективности скрининга посредством КТ-колонографии в научном дискурсе отличаются неоднородностью, т.к. исследования используют различные параметры оценки [25]. К примеру, КТ-колонография считается более рентабельной для скрининговых стратегий, предусматривающих более частые обследования; а колоноскопия была более экономически эффективной

для проведения 1–2 скрининговых обследований [26]. J. Sha et al. отмечают, что КТ-колонография стоила дешевле, чем колоноскопия; а также пациенты психологически более склонны перенести КТ, чем эндоскопическую диагностику [22].

Новые возможности в лечении колоректального рака

На протяжении нескольких десятилетий традиционное лечение новообразований толстой кишки основывалось на хирургических вмешательствах, лучевой или химиотерапии. Новые подходы направлены на снижение рецидивов заболевания и смертности после лечения и включают таргетную терапию, иммунотерапию и достижения в области наномедицины. В качестве основного конкурента традиционных методов лечения выступает иммунотерапия (ИТ), которая нацелена на иммунные клетки, она повышает их способность выявлять и уничтожать опухоль; либо непосредственно на опухолевые клетки, которые подавляют иммунную систему. К примеру, ингибиторы контрольных точек иммунитета блокируют пути, которые используются клетками опухоли, чтобы избежать распознавания иммунной системой. Метод является эффективным при лечении КРР, который прогрессирует после предыдущих терапевтических подходов; ИТ часто используется в комбинации с химиотерапией и таргетной терапией [27].

Все большее распространение в клинической практике получает CAR-T-клеточная терапия, которая подразумевает генетическую модификацию иммунных клеток больного. Культивированные *in vitro* лимфоциты, полученные из опухоли, вводятся обратно пациенту с целью нацеливания и уничтожения злокачественных клеток [28]. Другой многообещающий метод – онколитическая виротерапия (вирусное лечение). Применение вирусов позволяет использовать как врожденные, так и опухолеспецифические иммунные реакции для целенаправленного уничтожения опухоли. Метод также рассматривается для синергетического использования с цитокинами для усиления иммунотерапии при лечении КРР [29]. Для снижения частоты побочных эффектов системной химиотерапии разрабатываются платформы наноносителей для целенаправленной доставки препаратов. Наноносители стабильны в гипертермических условиях, в кислой среде, усиливают цитотоксический эффект препарата; а также способны длительно концентрироваться в органе-мишени [30].

Существующие препятствия в раннем выявлении КРР

Известно, что проведение скрининговых мероприятий по раннему выявлению колоректального рака сопровождается своевременной постановкой диагноза, что значительно экономит ресурсы здравоохранения. Затраты на проведение скрининговых исследований являются экономически оправданным мероприятием по сравнению с высокими затратами на диагностику и лечение запущенных случаев колоректального рака [31]. Несмотря на глобальную доступность скрининговых методик, страны с низким и средним уровнем развития, а также малообразованная часть населения развитых стран демонстрируют недостаточные показатели скрининга, соответственно, в этих группах наблюдается высокая частота рака толстой кишки [32].

Колоноскопия остается «золотым стандартом» обследования для выявления поражения толстой кишки. В России эндоскопические мероприятия по своевременной диагностике новообразований толстой кишки успешно реализуются в амбулаторных медицинских учреждениях как по системе ОМС, так и ДМС [31]. Определенно, качество обследования зависит как от опыта врача-эндоскописта, так и от оснащения эндоскопического подразделения. Отмечается, что эндоскопическими системами экспертного класса в стране оснащено лишь ограниченное количество учреждений; остальные проводят диагностическую оценку состояния толстой кишки с использованием эндоскопического оборудования «среднего» класса. Рутинное использование оборудования экспертного класса позволяет больше доверять результатам визуальной диагностики и существенно ограничить применение щипцовой биопсии [33]. Анализ отечественной литературы показывает, что скрининговые программы различаются технологией проведения и экономическими ресурсами. Нередко региональное здравоохранение пытается дополнять скрининговые программы проведением колоноскопии, при этом сдерживая нагрузку на эндоскопическую службу [34, 35]. Таким образом, успех стратегий по раннему выявлению КРР зависит не только от качества подобранных диагностических методик, но и от достаточной осведомленности населения в сочетании с адекватным ресурсным обеспечением [32].

В данном сообщении мы представляем результаты пятилетнего наблюдения и оценки состояния пациента с диагнозом: Карцинома *in situ* ректосигмоидного соединения толстой кишки.

Клинический случай

Пациент Х., 1956 г.р., мужского пола. Из анамнеза: длительное время работал в абиотических условиях (низкие температуры); у матери был рак желудка. При профосмотре в сентябре 2019 г. проведена колоноскопия и получена консультация хирурга. В связи с недостаточной информативностью проведенной колоноскопии пациент направлен в окружной центр колопроктологии для наблюдения специалистами колопроктологического профиля и видеоэндоскопии с щипцовой биопсией.

При видеоэндоскопии на расстоянии 28 см от анального сфинктера обнаружено полиповидное

образование. При этом установлены морфологические признаки аденамотозного полипа толстой кишки с признаками очаговой интраэпителиальной неоплазии низкой степени. В плановом порядке в ноябре 2019 г. в условиях стационара выполнена эндоскопическая полипэктомия. Перед операцией пациент получил двухэтапную подготовку с применением слабительного и ветрогонного средств (Фортранс, Эспумизан). Просвет кишки равномерный, в просвете содержалось большое количество мутной жидкости с хлопьями; слизистая оболочка розовая, блестящая, с гладкой поверхностью и четким сосудистым рисунком. Складки по форме соответствовали отделам, обычной высоты и ширины, с нормальным расстоянием между ними; петли подвижны и смещаемы; кишка имела нормальный тонус. Полиповидное образование на ножке (диаметр головки до 1,5 см, длина ножки до 0,8 см, ширина ножки до 0,5 см) удалено с помощью электрохирургической системы, после предварительной инфильтрации полипа 5 мл физиологического раствора и накидывания полипэктомической петли на ножку. Ложе удаленного новообразования без особенностей, кровотечение отсутствовало. Операционный материал помещен в 10 % раствор нейтрального формалина и отправлен на патологоанатомическое исследование (ПГИ). Осложнений после эндоскопической полипэктомии не отмечено.

При микроскопическом исследовании операционного материала установлена морфологическая картина, соответствующая тубулярной аденоме толстой кишки, с признаками тяжелой дисплазии в единичных участках с трансформацией в высокодифференцированный рак in situ. Материал имел фрагменты тубулярной аденомы толстой кишки; железы различной величины и формы; ядра железистого эпителия умеренно полиморфны, крупные, гиперхромные, с конденсированным хроматином, с нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением в пользу ядра, с нарушенной полярностью относительно базальной мембраны, в отдельных участках железы сливаются между собой с формированием криброзных структур. Образование резецировано в пределах здоровых тканей, инвазивного компонента не определяется, pTis ICD-0.

На основании полученных данных выставлен диагноз: Карцинома in situ ректосигмоидного соединения толстой кишки, TisN0M0 Стадия 0. Гистологический тип клеток – не плоскоклеточный. Пациент отказался от радикального лечения (резекция пораженного участка кишечника); выписан под наблюдение онколога и терапевта. Разработанный план наблюдения включал ежегодный прием онколога с оценкой состояния больного, физикальным обследованием; а также проведение фиброколоноскопии, УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов, рентгенографии органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопии, клинического и биохимического анализов крови.

По результатам ежегодных консультаций – в течение 5 лет состояние пациента удовлетворительное. Антропометрические показатели в стабильных пределах – рост 176 см, вес – 79–81 кг (ИМТ – 25,5–26,1). Периферические лимфоузлы не увеличены; по данным инструментального и лабораторного исследования – без признаков онкологической патологии. Пациент продолжает вести активную трудовую деятельность.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует несоответствие результатов морфологического исследования биоптата, полученного при щипцовой биопсии, и операционного материала после эндоскопического удаления полипа. В некоторых клинических ситуациях малигнизация полипа очевидна (рис. 1); в других, как в приведенном клиническом случае, ключевой фигурой, определяющей дальнейшую тактику, является врач-морфолог.

Эндоскопия на протяжении длительного времени используется для проведения диагностических и лечебных манипуляций при новообразованиях толстой кишки. Эндоскопическое вмешательство позволяет принимать решение о тактике ведения больного, исходя из результатов морфологического исследования биопсийного материала или изучения удаленного образования [36]. При этом расхождение между результатами морфологической оценки при щипцовой биопсии и патогистологическом исследовании может быть значительным [37].

Ряд авторов отмечают, что в 28 из 535 удаленных новообразований путем эндоскопической полипэктомии при гистологическом исследовании выявлена малигнизация. При этом полипэктомию при диагностической колоноскопии проводили только при отсутствии визуальных признаков малигнизации; а при наличии изъязвления с обиль-

Рис. 1. Рак *in situ* в полипе толстой кишки.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Carcinoma *in situ* in a colon polyp.
Note: created by the authors

ным покрытием фибрином и некротическими массами, выраженной кровоточивости проводили щипцовую или петлевую биопсию для определения дальнейшей тактики, исходя из результатов гистологического заключения [38].

В другом исследовании [39] изучили информативность морфологического исследования биопсийного материала и удаленных колоректальных полипов. В ходе работы выполнялись предварительная прицельная биопсия из колоректальных полипов и последующая эндоскопическая полипэктомия. В 10,4 % случаев выявлены малигнизированные полипы; при этом из 494 полипов в 19 малигнизация установлена с помощью прицельной биопсии, а ПГИ после полипэктомии позволило выявить 52 случая малигнизации (чувствительность прицельной биопсии в диагностике малигнизации – 36,5 %). Ранее другой коллектив заявил о необходимости пересмотра тактики рутинной биопсийной диагностики, особенно в случае заведомо неинвазивных образований толстой кишки. Заявление основано на крайне низкой чувствительности и негативной прогностической ценности метода в выявлении малигнизации полипов толстой кишки (16,6 %), а также в верификации зубчатых аденом. При анализе данных морфологического исследования 101 биоптата и операционного материала в 26 случаях малигнизация образования была распознана только после исследования удаленного образования [40].

В недавних рекомендациях по диагностике и лечению новообразований толстой кишки упоминается возможность не выполнять щипцовую биопсию новообразования толстой кишки размерами менее 20 мм при наличии признаков доброкачественности образования, установленных с помощью эндоскопической системы с функцией HD и цифрового/оптического контрастирования. В качестве дополнительного условия отмечаются соответствующий опыт врача в применении методик контрастирования и сопровождение эндоскопического обследования фото-/видеофиксацией изображения. При выявлении признаков доброкачественности рекомендуется одноэтапное эндоскопическое удаление новообразования в условиях профильного регионального или федерального центра [37].

В целом, развитие эндоскопии с возможностью получения усиленного изображения несколько изменило подход к гистологической характеристике колоректальных полипов и прогнозированию глубины инвазии колоректального рака. Медицинские учреждения, располагающие современным эндоскопическим оборудованием, стали отказываться от иссечения или удаления образований при всех скрининговых колоноскопиях, которые ранее рассматривались в качестве предшественников колоректального рака. В качестве дополнительных преимуществ оптической дифференциации подтипов полипов отмечаются сокращение времени, которое затрачивается на биопсию, а также частота ошибочных диагнозов по результатам оценки при щипцовой биопсии [17]. Однако существует мнение, что 10 % ошибок при морфологической оценке биоптатов допускается по причине несоблюдения эталонного стандарта при взятии образцов и при обнаружении полипов в рутинной клинической практике, эндоскопическая оптическая диагностика и морфологическая оценка с помощью биопсии могут иметь одинаковую точность [17, 41].

Заключение

Разработка эффективных, высокочувствительных и высокоспецифичных подходов к диагностике раннего опухолевого поражения является единственно верной стратегией в снижении заболеваемости и смертности населения от КРР. Своевременная диагностика является основой для применения различного рода малоинвазивных вмешательств, способных эффективно разрешить клиническую задачу с сохранением приемлемого качества жизни пациента. Раннее выявление и лечение опухолей толстой кишки остается задачей специалистов первичного звена, а также региональных онкологических центров. В современных публикациях, направленных на изучение методик раннего выявления новообразований толстой кишки, лидирующая роль отводится новым эндоскопическим методам. В качестве наиболее перспективного подхода представляется точная оптическая диагностика, с возможностью информативного эндоскопического прогнозирования гистологии полипов в режиме реального времени, в том числе с высокой чувствительностью к выявлению новообразований малых размеров. Необходимо отметить, что большая часть исследований, направленных на разработку комплексных диагностических программ, опубликована зарубежными авторами и акцентирует внимание на достаточной точности прогнозирования морфологической структуры новообразования толстой кишки с помощью визуальной диагностики, в частности, посредством методик цифрового контрастирования. Учитывая, что кадровый, диагностический и терапевтический потенциал в различных регионах России значительно различается, отечественным исследователям необходимо формировать собственный опыт в проведении комплексных диагностических мероприятий, устранении экономических препятствий для эффективного выявления КРР; а также разрабатывать рациональные пути улучшения лечения новообразований толстой кишки, исходя из возможностей регионального здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Федоров В.Э., Поделякин К.А.* Эпидемиологические аспекты колоректального рака. Медицинский альманах. 2017; 4: 145–48. [*Fedorov V.E., Podelyakin K.A.* Epidemiological aspects of colorectal cancer. Medical Almanac. 2017; 4: 145–48. (in Russian)]. EDN: ZIZZTR.

2. *Кулаев К.И., Важенин А.В., Ростовцев Д.М., Ким Я., Зайцев П.А., Привалов А.В., Валик А.В., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Попова И.А., Пушкарев Е.А.* Искусственный интеллект в диагностике новообразований толстого кишечника – разработка, внедрение технологии и первые результаты. Вопросы онкологии. 2023; 69(2): 292–99. [*Kulaev K.I., Vazhenin A.V., Rostovtsev D.M., Kim YA., Zaitsev P.A., Privalov A.V., Valik A.V., Zuykov K.S., Yusupov I.M., Popova I.A., Pushkarev E.A.* Artificial intelligence in colon neoplasm diagnosis: development, implementation of technology, and initial results. Problems in Oncology. 2023; 69(2): 292–99. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-292-299. EDN: OPTNWC.

3. *Гаулика В.О., Парсаданян А.М., Кузецов Е.В.* Роль фиброколоноскопической диагностики при оценке риска прогрессирования раннего колоректального рака. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2023; 5: 4–7. [*Gaulika V.O., Parsadanyan A.M., Kuznetsov E.V.* The role of fibrocolonoscopic diagnosis in assessing the risk of progression of early colorectal cancer. Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research. 2023; 5: 4–7. (in Russian)]. EDN: BKHTPD.

4. *Сидорова А.Н., Клименко В.Н., Щербаков А.М., Ткаченко О.Б.* Современная тактика в диагностике и лечении раннего рака толстой кишки (обзор литературы). Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2020; 27(4): 28–37. [*Sidorova A.N., Klimenko V.N., Sherbakov A.M., Tkachenko O.B.* Morden tactic in diagnosis and treatment of early colon cancer (review of literature). The Scientific Notes of Pavlov University. 2020; 27(4): 28–37. (in Russian)]. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-28-37. EDN: ZOKPKD.

5. *Xu H., Tang R.S.Y., Lam T.Y.T., Zhao G., Lau J.Y.W., Liu Y., Wu Q., Rong L., Xu W., Li X., Wong S.H., Cai S., Wang J., Liu G., Ma T., Liang X., Mak J.W.Y., Xu H., Yuan P., Cao T., Li F., Ye Z., Shutian Z., Sung J.J.Y.* Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 21(2): 337–46. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.006.

6. *Spadaccini M., Troya J., Khalaf K., Facciorusso A., Maselli R., Hann A., Repici A*. Artificial Intelligence-assisted colonoscopy and colorectal cancer screening: Where are we going? Dig Liver Dis. 2024; 56(7): 1148–55. doi: 10.1016/j.dld.2024.01.203.

7. *Wallace M.B., Sharma P., Bhandari P., East J., Antonelli G., Lorenzetti R., Vieth M., Speranza I., Spadaccini M., Desai M., Lukens F.J., Babameto G,. Batista D., Singh D., Palmer W., Ramirez F., Palmer R., Lunsford T., Ruff K., Bird-Liebermann E., Ciofoaia V., Arndtz S., Cangemi D., Puddick K., Derfus G., Johal A.S., Barawi M., Longo L., Moro L., Repici A., Hassan C.* Impact of Artificial Intelligence on Miss Rate of Colorectal Neoplasia. Gastroenterology. 2022; 163(1): 295–304. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.007.

8. *Lui T.K.L., Guo C.G., Leung W.K.* Accuracy of artificial intelligence on histology prediction and detection of colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2020; 92(1): 11–22. doi: 10.1016/j.gie.2020.02.033.

9. *Hassan C., Spadaccini M., Iannone A., Maselli R., Jovani M., Chandrasekar V.T., Antonelli G., Yu H., Areia M., Dinis-Ribeiro M., Bhandari P., Sharma P., Rex D.K., Rösch T., Wallace M., Repici A.* Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2021; 93(1): 77–85. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.059.

10. *Barua I., Vinsard D.G., Jodal H.C., Løberg M., Kalager M., Holme Ø., Misawa M., Bretthauer M., Mori Y.* Artificial intelligence for polyp detection during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2021; 53(3): 277–84. doi: 10.1055/a-1201-7165.

11. *Repici A., Spadaccini M., Antonelli G., Correale L., Maselli R., Galtieri P.A., Pellegatta G., Capogreco A., Milluzzo S.M., Lollo G., Di Paolo D., Badalamenti M., Ferrara E., Fugazza A., Carrara S., Anderloni A., Rondonotti E., Amato A., De Gottardi A., Spada C., Radaelli F., Savevski V., Wallace M.B., Sharma P., Rösch T., Hassan C.* Artificial intelligence and colonoscopy experience: lessons from two randomised trials. Gut. 2022; 71(4): 757–65. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324471.

12. *Forbes N.* Minimal Incremental Benefits of Computer-Aided Optical Diagnosis of Colorectal Polyp Histology in a Large Prospective Cohort. Gastroenterology. 2025; 168(2): 418–19. doi: 10.1053/j.gastro.2024.07.037.

13. *Kashihara T., Muguruma N., Fujimoto S., Miyamoto Y., Sato Y., Takayama T.* Recent Advances in Molecular Imaging of Colorectal Tumors. Digestion. 2021; 102(1): 57–64. doi: 10.1159/000512168.

14. *Teramoto A., Hamada S., Ogino B., Yasuda I., Sano Y.* Updates in narrow-band imaging for colorectal polyps: Narrow-band imaging generations, detection, diagnosis, and artificial intelligence. Dig Endosc. 2023; 35(4): 453–70. doi: 10.1111/den.14489.

15. *Matsumura T., Ebigbo A., Römmele C., Ikematsu H., Ishigami H., Suzuki T., Harada H., Yada T., Takatori Y., Takeuchi M., Okimoto K., Akizue N., Maruoka D., Kitagawa Y., Minamide T., Iwaki T., Amano Y., Matsusaka K., Nagashima K., Maehata T., Yahagi N., Messmann H., Kato N.* Diagnostic Value of Adding Magnifying Chromoendoscopy to Magnifying Narrow-Band Imaging Endoscopy for Colorectal Polyps. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 21(10): 2551–59. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.028.

16. *Houwen B.B.S.L., Hazewinkel Y., Giotis I., Vleugels J.L.A., Mostafavi N.S., van Putten P., Fockens P., Dekker E.; POLAR Study Group.* Computer-aided diagnosis for optical diagnosis of diminutive colorectal polyps including sessile serrated lesions: a real-time comparison with screening endoscopists. Endoscopy. 2023; 55(8): 756–65. doi: 10.1055/a-2009-3990.

17. *Khalaf K., Fujiyoshi M.R.A., Spadaccini M., Rizkala T., Ramai D., Colombo M., Fugazza A., Facciorusso A., Carrara S., Hassan C., Repici A.* From Staining Techniques to Artificial Intelligence: A Review of Colorectal Polyps Characterization. Medicina (Kaunas). 2024; 60(1): 89. doi: 10.3390/medicina60010089.

18. *Glover B., Teare J., Patel N.* The Status of Advanced Imaging Techniques for Optical Biopsy of Colonic Polyps. Clin Transl Gastroenterol. 2020; 11(3): e00130. doi: 10.14309/ctg.0000000000000130.

19. *Rogalla S., Flisikowski K., Gorpas D., Mayer A.T., Flisikowska T., Mandella M.J., Ma X., Casey K.M., Felt S.A., Saur D., Ntziachristos V., Schnieke A., Contag C.H., Gambhir S.S., Harmsen S.* Biodegradable fluorescent nanoparticles for endoscopic detection of colorectal carcinogenesis. Adv Funct Mater. 2019; 29(51): 1904992. doi: 10.1002/adfm.201904992.

20. *Uddin M.J., Niitsu H., Coffey R.J., Marnett L.J.* Development of Pluoronic nanoparticles of fluorocoxib A for endoscopic fluorescence imaging of colonic adenomas. J Biomed Opt. 2023; 28(4): 040501. doi: 10.1117/1.JBO.28.4.040501.

21. *He L., Guo L., Hu C.* Computed Tomography Colonography Versus Standard Optical Colonoscopy for the Detection of Colorectal Polyp in Patients Who Faced Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Diagnostic Performance Study. Cancer Invest. 2020; 38(6): 339–48. doi: 10.1080/07357907.2020.1771724.

22. *Sha J., Chen J., Lv X., Liu S., Chen R., Zhang Z.* Computed tomography colonography versus colonoscopy for detection of colorectal cancer: a diagnostic performance study. BMC Med Imaging. 2020; 20(1): 51. doi: 10.1186/s12880-020-00446-7.

23. *Chini A., Manigrasso M., Cantore G., Maione R., Milone M., Maione F., De Palma G.D.* Can Computed Tomography Colonography Replace Optical Colonoscopy in Detecting Colorectal Lesions?: State of the Art. Clin Endosc. 2022; 55(2): 183–90. doi: 10.5946/ce.2021.254.

24. *Мещеряков А.И., Гурова Н.Ю., Бурков С.Г., Пугачева О.Г., Балашов А.В., Золина А.С.* Сравнительная эффективность компьютерной колонографии (виртуальной колоноскопии) в диагностике новообразований толстой кишки при использовании и без использования маркировки остаточного кишечного содержимого. Анналы хирургии. 2018; 23 (1): 33–41. [*Meshcheryakov A.I., Gurova N.Yu., Burkov S.G., Pugacheva O.G.L., Balashov A.V., Zolina A.S.* Comparison of computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) efficacy in detecting colorectal lesions using two schemes of preparation: with fecal tagging and without it. Annals of Surgery. 2018; 23 (1): 33–41. (in Russian)]. doi: 10.18821/1560-9502-2018-23-1-33-41. EDN: LAOQCL.

25. *Hanly P., Skally M., Fenlon H., Sharp L.* Cost-effectiveness of computed tomography colonography in colorectal cancer screening: a systematic review. Int J Technol Assess Health Care. 2012; 28(4): 415–23. doi: 10.1017/S0266462312000542.

26. *van der Meulen M.P., Lansdorp-Vogelaar I., Goede S.L., Kuipers E.J., Dekker E., Stoker J., van Ballegooijen M.* Colorectal Cancer: Cost-effectiveness of Colonoscopy versus CT Colonography Screening with Participation Rates and Costs. Radiology. 2018; 287(3): 901–11. doi: 10.1148/radiol.2017162359.

27. *Kamrani A., Nasiri H., Hassanzadeh A., Ahmadian Heris J., Mohammadinasab R., Sadeghvand S., Sadeghi M., Valedkarimi Z., Hosseinzadeh R., Shomali N., Akbari M.* New immunotherapy approaches for colorectal cancer: focusing on CAR-T cell, BiTE, and oncolytic viruses. Cell Commun Signal. 2024; 22(1): 56. doi: 10.1186/s12964-023-01430-8.

28. *Zhao Y., Deng J., Rao S., Guo S., Shen J., Du F., Wu X., Chen Y., Li M., Chen M., Li X., Li W., Gu L., Sun Y., Zhang Z., Wen Q., Xiao Z., Li J.* Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy for Solid Tumor Treatment: Progressions and Challenges. Cancers (Basel). 2022; 14(17): 4160. doi: 10.3390/cancers14174160.

29. *Hu Z., Li Y., Yang J., Liu J., Zhou H., Sun C., Tian C., Zhu C., Shao M., Wang S., Wei L., Liu M., Li S., Wang J., Xu H., Zhu W., Li X., Li J.* Improved antitumor effectiveness of oncolytic HSV-1 viruses engineered with IL-15/IL-15Rα complex combined with oncolytic HSV-1-aPD1 targets colon cancer. Sci Rep. 2024; 14(1): 23671. doi: 10.1038/s41598-024-72888-w.

30. *Jabalera Y., Garcia-Pinel B., Ortiz R., Iglesias G., Cabeza L., Prados J., Jimenez-Lopez C., Melguizo C.* Oxaliplatin-Biomimetic Magnetic Nanoparticle Assemblies for Colon Cancer-Targeted Chemotherapy: An In Vitro Study. Pharmaceutics. 2019; 11(8): 395. doi: 10.3390/pharmaceutics11080395.

31. *Полянская Е.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А.* Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. Онкологическая колопроктология. 2018; 8(4): 11–29. [*Polyanskaya E.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A.* Colorectal cancer, screening: achievements и opportunities. Oncologic Coloproctology. 2018; 8(4): 11–29. (in Russia)]. doi: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29. EDN: YRNZCH.

32. *Rozani S., Lykoudis P.M.* Overcoming geographical and socioeconomic limitations in colorectal cancer screening. World J Gastrointest Oncol. 2024; 16(5): 1683–89. doi: 10.4251/wjgo.v16.i5.1683.

33. *Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С., Серкова М.Ю.* Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. Профилактическая медицина. 2023; 26(12): 1218. [*Bakulin I.G., Zharkov A.V., Zhuravleva M.S., Serkova M.Yu.* Colorectal cancer screening: current status and future prospects. Russian Journal of Preventive Medicine. 2023; 26(12): 1218. (in Russian)]. doi: 10.17116/profmed20232612112. EDN: CKWLNQ.

34. *Ануфриева Е.В., Демидов Д.А., Чекасина Е.С.* Проектный подход к организации скрининга колоректального рака как основа улучшения общественного здоровья населения. Здоровье населения и среда обитания. 2023; 31(11): 7–14. [*Anufrieva E.V., Demidov D.A., Chekasina E.S.* Project approach to organizing colorectal cancer screening as a basis for improving public health. Public Health and Life Environment. 2023; 31(11): 7–14. (in Russian)]. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-7-14. EDN: VRUYDA.

35. *Состояние онкологической помощи* населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 239 с. [*The state of oncological care* to the population of Russia in 2022. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 239 p. (In Russian)]. ISBN: 978-5-85502-283-4.

36. *Митраков А.А., Кряжов В.А., Смирнова Р.С., Железин О.В., Пегов Р.Г., Терехов В.М.* Тактика эндоскопического лечения новообразований толстой кишки. Поволжский онкологический вестник. 2018; 3(35): 57–61. [*Mitrakov A.A., Kryazhov V.A., Smirnova R.S., Zhelezin O.V., Pegov R.G., Terekhov V.M.* Endoscopic methods for treatment of colorectal neoplasia. Oncology Bulletin of the Volga region. 2018; 3(35): 57–61. (in Russian)]. EDN: VMMIDY.

37. *Малихова О.А., Завьялов Д.В., Кашин С.В., Шишин К.В., Ильяшенко М.Г., Киреев Ш.У., Михин А.И., Сидорова А.Н., Малихов А.Г.* Рекомендации по эндоскопической диагностике, лечению и наблюдению пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки. 2022 год. Современная Онкология. 2023; 25(1): 5–14. [*Malikhova O.A., Zavyalov D.V., Kashin S.V., Shishin K.V., Ilyashenko M.G., Kireev S.U., Mikhin A.I., Sidorova A.N., Malikhov A.G.* Guidelines for the endoscopic diagnosis, treatment and follow-up of patients with epithelial neoplasms of the colon. 2022. Modern Oncology. 2023; 25(1): 5–14. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2023.1.201972. EDN: XJXYNC.

38. *Федоренко А.А., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Тертычный А.С.* Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукоэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023; 33(4): 14–23. [*Fedorenko A.A., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Tertychnyy A.S.* Immediate Results of Colonic Flat Epithelial Neoplasms Removal Using Diathermic Snare Endoscopic Mucosal Resection and Mucosectomy Combined with Dissection in the Submucosal Layer: Comparative Assessment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023; 33(4): 14–23. (in Russian)]. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-14-23. EDN: KLTGYQ.

39. *Dumoulin F.L., Hildenbrand R.* Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. World J Gastroenterol. 2019; 25(3): 300–307. doi: 10.3748/wjg.v25.i3.300.

40. *Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В.* Диагностическая ценность предоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 1: 41–43. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.41-43. [*Khalin K.D., Agapov M.Yu., Zvereva L.V.* Diagnostic value of preoperative biopsy in differential diagnosis of epithelial colorectal tumors. Pacific Medical Journal. 2018; 1: 41–43. (in Russian)]. EDN: NTTYPJ.

41. *Rath T., Tontini G.E., Vieth M., Nägel A., Neurath M.F., Neumann H.* *In vivo* real-time assessment of colorectal polyp histology using an optical biopsy forceps system based on laser-induced fluorescence spectroscopy. Endoscopy. 2016; 48(6): 557–62. doi: 10.1055/s-0042-102251.

Поступила/Received 28.10.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 02.04.2025
Принята к публикации/Accepted 04.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаулика Владислав Олегович, онколог, Сургутская окружная клиническая больница (г. Сургут, Россия). ORCID: 0009-0007-2108-5209.

Парсаданян Арарат Микичевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и онкологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия (г. Ханты-Мансийск, Россия). ORCID: 0009-0005-4183-6191.

Костанян Карен Карапетович, онколог, Сургутская окружная клиническая больница (г. Сургут, Россия). ORCID: 0009-0004-5329-1363.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гаулика Владислав Олегович: написание текста статьи, сбор информации.

Парсаданян Арарат Микичевич: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Костанян Карен Карапетович: анализ научной работы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 06.09.24).

ABOUT THE AUTHORS

Vladislav O. Gaulika, MD, Oncologist, Surgut District Clinical Hospital (Surgut, Russia). ORCID: 0009-0007-2108-5209.
Ararat M. Parsadanyan, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk, Russia). ORCID: 0009-0005-4183-6191.
Karen K. Kostanyan, MD, Oncologist, Surgut District Clinical Hospital (Surgut, Russia). ORCID: 0009-0004-5329-1363.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladislav O. Gaulika: writing of the manuscript, data collection.
Ararat M. Parsadanyan: study conception, general management of the project, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Karen K. Kostanyan: data analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Voluntary informed consent
Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 06/09/2024).

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-124-134
УДК: 616.345-006.6-007.272-089

CC BY 4.0

Для цитирования: *Солиджанова Х.Т., Семененко И.А., Шахбанов М.Э., Алиева Н.* Стентирование толстой кишки при острой обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 124–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-124-134
For citation: *Solijonova Kh.T., Semenenko I.A., Shakhbanov M.E., Aliyeva N.* Colon stenting in acute colorectal obstruction caused by tumor. Literature review. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 124–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-124-134

СТЕНТИРОВАНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Х.Т. Солиджанова[1], И.А. Семененко[1,2], М.Э. Шахбанов[1,3], Н. Алиева[1]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
[2]ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ
Россия, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, 4
[3]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»
Россия, 119435, г. Москва, пер. Абрикосовский, 2

Аннотация

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) сохраняет позиции одной из наиболее значимых проблем современной онкологии как в глобальном масштабе, так и на территории Российской Федерации. Согласно данным ВОЗ, КРР занимает третье место по распространенности и характеризуется тенденцией к росту заболеваемости. В России КРР также входит в число лидеров онкопатологии, занимая, по данным 2022 г., пятое место по заболеваемости и второе – по смертности. Одним из частых и грозных осложнений КРР является острая обтурационная кишечная непроходимость (ООКН), требующая неотложного лечения. Стентирование толстой кишки представляет собой современную малоинвазивную альтернативу экстренной хирургии при ООКН, однако вопросы его эффективности, безопасности, а также вариабельность отдаленных результатов и риск осложнений обусловливают необходимость детального анализа и систематизации накопленных данных. **Цель исследования** – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об эффективности, безопасности и отдаленных результатах стентирования толстой кишки как метода лечения острой обтурационной кишечной непроходимости у пациентов с колоректальным раком. **Материал и методы.** Проведен поиск научных публикаций по теме исследования в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, CyberLeninka за последние 10 лет, а также данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и специализированных онкологических порталов. **Результаты.** Анализ литературы продемонстрировал, что стентирование толстой кишки является эффективной малоинвазивной стратегией для разрешения ООКН при КРР, позволяя в ряде случаев избежать экстренного хирургического вмешательства или использовать его как «мост» к плановой операции. Установлено, что методика ассоциирована с определенным спектром осложнений (например, перфорация, миграция стента, реобструкция), возникающих как интраоперационно, так и в различные сроки послеоперационного периода. Отмечена значительная вариабельность данных об отдаленных результатах лечения, что подчеркивает отсутствие единых подходов и необходимость дальнейшей стандартизации показаний и техники выполнения данной методики. **Заключение.** Стентирование толстой кишки является эффективным методом лечения ООКН при КРР, предлагая значимые преимущества по сравнению с экстренной операцией для определенной категории пациентов. Однако наличие осложнений и неоднозначность отдаленных результатов диктуют необходимость дальнейшего изучения данной методики, совершенствования критериев отбора пациентов, технических аспектов стентирования и разработки четких алгоритмов ведения больных для улучшения исходов лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, саморасширяющийся металлический стент, толстокишечное стентирование, опухолевая толстокишечная непроходимость.

Солиджанова Хосият Толибовна, dr.tolibovna@mail.ru

COLON STENTING IN ACUTE COLORECTAL OBSTRUCTION CAUSED BY TUMOR. LITERATURE REVIEW

Kh.T. Solijonova[1], I.A. Semenenko[1,2], M.E. Shakhbanov[1,3], N. Aliyeva[1]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
8-2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[2]S.S. Yudin City Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia
4, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russia
[3]B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery
2, Abricosovskiy pereulok, Moscow, 119435, Russia

Abstract

Background. Colorectal cancer (CRC) remains a major global health concern both in Russia and worldwide. According to WHO data, CRC ranks as the third most common cancer and has a tendency to increase both morbidity and mortality. According to 2022 data, CRC is the fifth most common malignancy and the second leading cause of cancer death in Russia. Acute colorectal obstruction (ACRO) is one of the most frequent and threatening complications of CRC, necessitating urgent treatment. Colonic stenting is a modern minimally invasive alternative to emergency surgery for ACRO. However, a detailed analysis and systematization of the accumulated data are required to assess its efficacy and safety as well as the variability of long-term results and the risk of complications. **Aim of the study:** to conduct a systematic analysis of the data available in modern literature on efficacy, safety and long-term results of colonic stenting as a method of ACRO treatment in patients with CRC. **Material and Methods.** Scientific publications from PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, CyberLeninka databases published over the last 10 years, as well as data from the World Health Organization (WHO) and specialized oncology portals on the topic of the study were analyzed. **Results.** The literature review demonstrated that colorectal stenting is an effective minimally invasive strategy for the ACRO treatment in CRC patients, allowing in some cases to avoid emergency surgery or to be used as a “bridge” to planned surgery. The technique has been found to be associated with a certain spectrum of complications arising both during surgery and in the postoperative period (e.g. perforation, stent migration, reobstruction). Significant variability in long-term outcomes was observed, highlighting the lack of uniformity and the need for further standardisation of indications and technique. **Conclusion.** Colorectal stenting is an important and effective method for the treatment of ACRO caused by CRC, offering significant advantages over emergency surgery for a certain category of patients. However, the presence of complications and the ambiguity of long-term outcomes require further study of this technique, improvement of patient selection criteria, technical aspects of stenting, and development of clear patient management algorithms to improve treatment outcomes.

Key words: colorectal cancer, self-expandable metallic stent, colon stenting, tumor-associated colorectal obstruction.

Введение

Онкологические заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения, занимая второе место среди причин смертности, в том числе и в России. Пандемия COVID-19, согласно данным ВОЗ, привела к масштабным сбоям в медицинской системе, вызвав задержки диагностики и лечения рака. Это, в свою очередь, повлияло на выявляемость онкологических заболеваний и смертность от них, что подтверждается статистикой последующих лет. Предполагается, что это приведет к увеличению смертности от пяти наиболее распространенных видов рака в период с 2022 по 2030 г., при этом наибольший рост смертности ожидается среди пациентов с колоректальным раком (КРР) [1]. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) за 2022 г., в мире зарегистрировано около 20 млн новых случаев онкологических заболеваний и 9,7 млн смертей от рака. При этом КРР занял третье место по частоте заболеваемости и второе – по смертности [2, 3]. В России в 2022 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями составила около 2 800 случаев на 100 000 населения, КРР занял пятое место по частоте заболеваемости и второе – по смертности [4, 5]. Осложнения КРР составляют около 30 % всех неотложных хирургических состояний, из которых в 80 % случаев они проявляются как острая обтурационная кишечная непроходимость (ООКН) [6, 7]. Острая обтурационная кишечная непроходимость – опасное осложнение, требующее немедленного лечения во избежание тяжелых последствий, вплоть до летального исхода [8–10]. До появления саморасширяющихся металлических стентов традиционным методом лечения ООКН было экстренное оперативное вмешательство. Однако экстренная операция (ЭО) по сравнению с плановой, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопряжена с высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности, а также невозмож-

ности соблюдения принципов онкологического радикализма [8, 11]. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в Европейском журнале хирургической онкологии, исследователи провели сравнительный анализ хирургических исходов применения саморасширяющихся металлических стентов в качестве «моста» к оперативному вмешательству/«bridge to surgery» (BTS) и ЭО при злокачественной обструкции толстой кишки. В группе пациентов, подвергшихся ЭО, смертность в течение 30 дней была несколько выше (8,1 %), чем у пациентов, которым была выполнена плановая операция после стентирования в качестве BTS (6,5 %) [12]. Экстренные операции часто проводятся открытым способом, что в сочетании с выведением кишечной стомы негативно влияет на качество жизни пациентов. В связи с этим стентирование толстой кишки представляет собой актуальную область исследований, направленных на изучение краткосрочных и долгосрочных результатов применения саморасширяющегося стента (СРС).

Стентирование толстой кишки – это метод эндоскопической установки СРС для восстановления проходимости кишечника в области опухолевой стриктуры. Стентирование при лечении ООКН опухолевого генеза может служить «мостом» к хирургическому вмешательству/«bridge to surgery» (BTS), а также проводится с целью паллиативной помощи. Стентирование позволяет перевести экстренное оперативное вмешательство в плановое или срочное, обеспечивая стабилизацию состояния пациента (коррекция дегидратации и электролитных нарушений), восстановление функции кишечника, оптимизацию сопутствующих заболеваний, дополнительное обследование и планирование объема хирургического вмешательства. Плановая операция, в свою очередь, характеризуется лучшими краткосрочными результатами: снижением заболеваемости и смертности, частоты выведения стомы, длительности госпитализации и 30-дневной летальности [12–17]. Однако эффективность стентирования не абсолютна, и в некоторых случаях наблюдаются серьезные осложнения. Идентификация предикторов неэффективности стентирования при ООКН является ключевым фактором повышения эффективности лечения ООКН при КРР. Разработка клинических рекомендаций на основе этих предикторов позволит снизить риск осложнений, послеоперационную летальность и, как следствие, улучшить общую выживаемость пациентов.

С целью анализа эффективности стентирования при лечении ООКН опухолевого генеза проведен анализ источников, проиндексированных в базах данных PubMed, ResearchGate, Web of Science, Medscape, Google Scholar, опубликованных на английском и русском языках с 2010 по 2024 г. Поиск осуществлялся по ключевым словам «colorectal cancer», «self-expandable metallic stent», «colon stenting», «bts», «colon obstruction».

Проблемы здравоохранения в мировом масштабе. Колоректальный рак: осложнения и актуальность проблемы в России

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2024 г. во всем мире ожидается более 19,7 млн новых случаев онкологических заболеваний, что является рекордным показателем и указывает на настораживающую тенденцию к росту заболеваемости [3]. К наиболее распространенным типам рака, которые в совокупности составляют более 50 % от общего числа новых диагнозов, относятся рак легких, молочной железы, колоректальный рак и рак предстательной железы [18]. Прогнозы по смертности от онкологических заболеваний вызывают серьезную обеспокоенность. Ожидается, что в 2024 г. число случаев летального исхода от рака во всем мире составит приблизительно 10,2 млн человек, что на 2 % больше, чем в 2023 г. [3]. Основными факторами, способствующими высокому уровню смертности от злокачественных новообразований, являются позднее обращение за медицинской помощью, ограниченный доступ к качественной диагностике и лечению, а также недостаточная информированность населения о необходимости своевременного обследования [3]. Факторы риска, такие как нездоровый образ жизни, ожирение, курение и воздействие вредных веществ из окружающей среды, продолжают представлять серьезную проблему, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [19, 20].

Согласно данным за 2022 г., злокачественные заболевания заняли второе место в структуре смертности населения России, составив 276 878 случаев. В тот же период от доброкачественных новообразований и рака *in situ* умерло 4 180 человек [4]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, рак легких является наиболее частой причиной смерти от злокачественных опухолей, за ним следуют рак молочной железы и колоректальный рак.

Ежегодно в мире фиксируется приблизительно 1,4 млн новых случаев КРР, причем 60–70 % из них относятся к запущенным стадиям (III–IV). Это приводит к смерти около 40 % пациентов в первый год после постановки диагноза. Заболеваемость КРР возрастает у людей старше 45 лет, причем более 70 % таких пациентов – старше 60 лет. Кроме того, у мужчин колоректальный рак диагностируется в 1,2–1,4 раза чаще, чем у женщин [2, 10, 21, 22]. Распространенность этого заболевания варьируется в зависимости от региона, что связано с особенностями питания, курением, образом жизни и эффективностью скрининговых программ [2, 3, 5, 19, 20, 22–28]. Рост заболеваемости КРР представляет собой серьезную проблему здравоохранения, особенно в развивающихся странах, где наблюдается также увеличение числа случаев заболевания среди лиц молодого возраста [29].

Острая обтурационная кишечная непроходимость, будучи одним из самых грозных осложнений КРР, требует незамедлительного вмешательства, т. к. может привести к тяжелым последствиям, в том числе к летальному исходу. После выявления обструкции на первом этапе лечения незамедлительно следует выполнить декомпрессию. Выбор способа декомпрессии решается индивидуально для каждого пациента, основывается на особенностях его заболевания, опыте лечебного учреждения и оперирующего хирурга [6, 8, 9, 11, 21, 23, 30–33]. Острая обтурационная кишечная непроходимость может быть вызвана закрытием просвета кишечной трубки первичной опухолью либо сдавливанием рецидивирующими опухолями извне. Обструкция толстой кишки вызывает нарушение всех ее функций, включая моторику, что приводит к развитию кишечного стаза. Замедление эвакуации содержимого кишечника и развивающийся кишечный стаз обусловливают повышение внутрипросветного давления, нарушение перфузии, снижение абсорбции и накопление жидкости в просвете толстой кишки [27]. Наиболее часто обструкция локализуется в сигмовидной кишке, далее по частоте случаев следуют опухоли в области селезеночного изгиба, в 25 % – в нисходящем отделе толстой кишки и в 6 % – в ректосигмоидном отделе. Опухоли правых отделов толстой кишки чаще характеризуются более быстрым развитием симптомов непроходимости и риском декомпенсации. Однако осложнения чаще (до 70 %) наблюдаются при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки, что обусловлено особенностями роста опухоли, интрамуральным лимфооттоком, меньшим диаметром и более высокой плотностью кишечной стенки в этих отделах [25, 34–38].

Острая обтурационная кишечная непроходимость: клинические аспекты и стратегии ведения

Ввиду, как правило, бессимптомного течения рака толстой кишки на ранних стадиях скрининговые исследования играют важную роль в ранней диагностике излечимых онкологических и предраковых заболеваний толстой кишки. Снижение заболеваемости и смертности от КРР в последние десятилетия во многом обусловлено широким внедрением скрининговых программ [5, 26, 28, 39–41]. Поэтому во многих странах применяется двухэтапная стратегия скрининга, предусматривающая первичный анализ кала на скрытую кровь с последующим назначением колоноскопии только при положительном результате [26, 28, 32, 41]. Данный подход позволяет выявить скрытые кровотечения, связанные с опухолью, которые могут быть незаметны на ранних стадиях. Положительный результат анализа кала на скрытую кровь, хотя и неспецифичен (возможны ложноположительные результаты при полипах, воспалительных заболеваниях кишечника, геморрое), позволяет провести колоноскопию и своевременно удалить полипы, предотвращая тем самым развитие рака толстой кишки [42]. Рентгенологическое исследование, в частности обзорная рентгенография органов брюшной полости, является одним из наиболее доступных и распространенных методов, позволяющим выявить характерные признаки, такие как уровни жидкости и воздушные арки [40]. При недостаточной информативности обзорной рентгенографии применяется контрастная рентгенография или ирригография для точной локализации обструкции. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости обеспечивают более детальную визуализацию причины непроходимости, состояния органов, оценки их перфузии и выявления признаков перитонита, а также позволяют визуализировать опухоль [7, 33, 43]; КТ, как правило, предпочтительнее УЗИ. Колоноскопия позволяет визуализировать пораженный участок кишечника, точно установить причину обтурации и в отдельных случаях провести лечебные манипуляции. Это особенно актуально при обтурации копролитами, когда возможно эндоскопическое удаление или фрагментация каловых камней. На ранних стадиях кишечной непроходимости, обусловленной опухолями толстой кишки, при отсутствии выраженной симптоматики возможно консервативное лечение [33, 43]. Согласно рекомендациям Российского общества хирургов, показанием к консервативной терапии служит установление диагноза ООКН до развития перфорации или других осложнений. Консервативное лечение включает: абсолютный голод и постельный режим; декомпрессию верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью назогастрального зонда (при подтверждении признаков тонкокишечной непроходимости); парентеральное введение спазмолитиков и инфузионную терапию кристаллоидными и коллоидными растворами; очистительные или сифонные клизмы [43]. Отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 6–12 ч служит показанием к оперативному вмешательству. Выбор хирургической тактики определяется состоянием больного, локализацией и распространенностью опухоли, степенью выраженности обтурации и наличием осложнений [33, 43].

Выбор хирургического метода при ООКН остается предметом дискуссии. Применяются различные подходы, включая одно-, двух- и трехэтапные операции, а также малоинвазивные вмешательства с использованием СРС. В последние годы существенное развитие получили малоинвазивные эндоскопические методы декомпрессии при декомпенсированной ООКН, применяемые в случаях, когда радикальное хирургическое вмешательство противопоказано из-за распространенности онкологического процесса или наличия

тяжелой сопутствующей патологии у пациентов с высоким операционным риском. Эндоскопическая реканализация опухолевой стриктуры толстой кишки с помощью СРС вписывается в концепцию «fast-track surgery» (хирургии ускоренного восстановления), ориентированную на применение малоинвазивных технологий для оптимизации результатов хирургического лечения и реабилитации, а также для ускорения восстановления качества жизни пациентов. Впервые СРС были предложены в 1991 г. в качестве паллиативного метода лечения пациентов с нерезектабельным или метастатическим раком прямой кишки, а позднее было продемонстрировано успешное применение СРС в качестве «моста» к операции/«bridge-to-surgery» (BTS) [44]. При выполнении стентирования необходимо оценить диаметр стриктуры и возможность установки СРС, учитывая необходимость выполнения биопсии опухоли для гистологического исследования. Предварительная подготовка толстой кишки (очистительные клизмы) необходима для оптимальной визуализации. Колоноскопия противопоказана нестабильным пациентам и при выраженном (более 10 см) расширении слепой кишки из-за повышенного риска перфорации. Инсуфляция должна проводиться с осторожностью во избежание осложнений [33, 43].

ESGE рекомендуют оперативное вмешательство через 2 нед после стентирования в режиме BTS, при этом реобструкция стента требует срочной операции [9]. Оптимальный интервал между стентированием и операцией является предметом дискуссии, и исследования демонстрируют противоречивые результаты. M. Broholm et al. показали, что отсроченная операция (≥18 дней) после установки СРС повышает риск рецидива [45].

B.H. Kye et al., разделив пациентов на три группы в зависимости от интервала до операции (менее 1 нед, менее 2 нед, более 2 нед), обнаружили лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости в группе с операцией в течение недели, хотя частота краткосрочных послеоперационных осложнений была сопоставима во всех группах [46].

H. Oh et al. в своем исследовании (три группы: менее 2 нед, 2–3 нед, более 3 нед) не выявили влияния интервала на осложнения, связанные со стентированием и резекцией, 90-дневную летальность, частоту формирования постоянной стомы и трехлетнюю выживаемость (безрецидивную и общую). Частота лапароскопических операций была выше в группах с более длительным интервалом, а частота формирования стомы – в группе с операцией менее чем через 2 нед [35].

Результат лечения острой обтурационной кишечной непроходимости: анализ зарубежных исследований

Недавние многоцентровые исследования, проведенные в Японии, демонстрируют высокую эффективность стентирования с помощью СРС как в качестве BTS, так и в паллиативном лечении [47, 48]. Применение СРС в качестве BTS позволяет восстановить пассаж по кишечнику, купировать острые симптомы обструкции и подготовить пациента к плановой операции, которая, как показано в ряде исследований, характеризуется более благоприятными краткосрочными результатами: снижением заболеваемости и смертности, частоты формирования стомы, продолжительности госпитализации и 30-дневной летальности [3, 12–16, 49]. В ретроспективных исследованиях проводилось сравнение стентирования СРС и ЭО по показателям краткосрочной эффективности, а также долгосрочных онкологических результатов и выживаемости. Анализ данных более 1 500 пациентов, подвергшихся экстренной правосторонней гемиколэктомии или стентированию, показал преимущества СРС, включая более высокую частоту лапароскопических вмешательств, меньшее количество стом и сокращение сроков госпитализации [38]. Систематический обзор также подтверждает более низкую смертность, меньшую частоту осложнений, анастомозитов и формирования стомы при использовании СРС по сравнению с ЭО [37].

L. Ansaloni et al. демонстрируют высокую частоту послеоперационных осложнений и летальность (до 30–40 %) при ЭО, особенно у пациентов с сопутствующей патологией [8]. К послеоперационным осложнениям относятся раневые инфекции, несостоятельность анастомоза, эвентрация, гнойно-воспалительные процессы в брюшной полости и в области колостомы, перитонит, желудочно-кишечные кровотечения, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и др. Инфекционно-воспалительные осложнения являются частой причиной летального исхода у онкологических больных. Хирургическая травма индуцирует иммунный ответ с высвобождением провоспалительных медиаторов, что у иммунокомпрометированных пациентов может приводить к развитию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), сепсиса и полиорганной недостаточности [50]. Развитию инфекционно-воспалительных осложнений существенно способствует дисбиоз кишечной микробиоты, играющей ключевую роль в гомеостазе, питании, энергетическом обмене, иммуномодуляции и защите от патогенов.

J.B. van Praagh et al. показали корреляцию между сниженным микробным разнообразием, уменьшением количества комменсальных и увеличением патогенных микроорганизмов у пациентов с ко-

лоректальным раком после операции и развитием несостоятельности анастомоза и воспалительных процессов. Дисбиоз снижает колонизационную резистентность, нарушает метаболизм и барьерную функцию кишечника, повышая риск транслокации патогенов и эндотоксинов с развитием SIRS [51]. Нарушение целостности кишечного барьера, вызванное как опухолью, так и ее обтурацией, также способствует развитию послеоперационных осложнений. Повышенная проницаемость кишечной стенки и увеличение уровня эндотоксинов в крови, наблюдаемые уже в первые сутки после операции у пациентов с колоректальным раком, коррелируют с развитием септических осложнений. Транслокация микроорганизмов в лимфоузлы может инициировать системный воспалительный ответ, приводящий к сепсису, полиорганной недостаточности и летальному исходу [50, 51].

В рекомендациях Европейского общества желудочно-кишечной эндоскопии (ESGE) 2014 г. для пациентов с потенциально излечимым раком толстой кишки при обтурации проксимальных отделов предпочтение отдавалось хирургической резекции, при этом паллиативное стентирование рассматривалось как альтернатива. Для дистальных отделов стентирование в качестве BTS не рекомендовалось, за исключением пациентов с высоким операционным риском (ASA>III) и/или возрастом старше 70 лет, которым оно предлагалось в качестве альтернативы хирургическому вмешательству [21]. Рекомендации ESGE 2020 г. существенно скорректировали предыдущий подход. Стентирование рекомендовано как эффективная альтернатива ЭО при левосторонней злокачественной кишечной непроходимости. При обтурации проксимальных отделов предлагается стентирование в режиме BTS или в паллиативных целях. В качестве альтернативы стентированию, при невозможности его проведения, допускается формирование декомпенсирующей/разгрузочной стомы в качестве BTS [9].

Рекомендации Американского общества хирургов толстой и прямой кишки (ASCRS) 2022 г. отмечают необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с левосторонним курабельным раком толстой кишки с учетом возможностей лечебного учреждения, что согласуется с рекомендациями ESGE 2020 г. При обструктивном раке правой половины или поперечно-ободочной кишки рекомендованы хирургическая резекция с анастомозом и стентирование в режиме BTS как безопасные и эффективные методы [31].

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (2021), при резектабельном раке толстой кишки возможны резекция с лимфодиссекцией и колостомией, формирование разгрузочной стомы, а также стентирование в качестве BTS. Стентирование преимущественно рекомендуется при дистальном раке толстой кишки для декомпрессии проксимальных отделов перед плановой операцией с формированием анастомоза [23].

Острая обтурационная кишечная непроходимость: сравнительная оценка стентирования и экстренной операции

Анализ данных проспективного национального регистра Нидерландов, проведенный E.E. van Halsema et al., показал летальность после экстренной резекции на уровне 2,9 % у пациентов моложе 70 лет и до 32,2 % у пациентов старше 70 лет с высоким операционным риском [52]. Рандомизированное контролируемое исследование Colorectal Endoscopic Stenting Trial (CReST) демонстрировало меньшую частоту осложнений (42,6 *vs* 59,5 %) и более быстрое восстановление кишечной функции в группе предоперационного стентирования с последующей резекцией по сравнению с группой ЭО. В группе предоперационного стентирования также наблюдалась меньшая частота формирования стомы [36]. Ретроспективное исследование, проведенное в Испании с участием 95 пациентов, не выявило различий в эффективности стентирования и экстренной резекции, при этом оперативное вмешательство не влияло на выживаемость [49]. Авторы исследования не рекомендовали стентирование. Систематический обзор и метаанализ, включающий 10 исследований (1 273 пациента), показали, что стентирование в режиме BTS ассоциировано с более высокой частотой периневральной и лимфатической инвазии и, как следствие, с худшей общей выживаемостью по сравнению с ЭО [53].

Однако систематический обзор и метаанализ L. Spannenburg et al. (27 исследований, 3 894 пациента) продемонстрировали лучшие хирургические исходы, меньшую частоту послеоперационных осложнений и снижение 30-дневной летальности в группе стентирования в режиме BTS по сравнению с группой ЭО. Трех- и пятилетняя выживаемость были сопоставимы в обеих группах, но частота осложнений оставалась значимо ниже в группе стентирования [12]. В другом систематическом обзоре и сетевом метаанализе L. Tan et al., сравнивая результаты различных стратегий лечения острой злокачественной толстокишечной непроходимости с экстренной резекцией, выявили, что пациенты, которым проведено стентирование или наложена декомпрессионная стома, демонстрируют значительно более высокую 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами, подвергшимися экстренной резекции. В то же время послеоперационные осложнения, несостоятельность анастомоза, ранняя смертность, раневые инфекции также были значительно снижены [54].

Y. Cao et al. отмечают, что при достаточном опыте выполнения стентирования (не менее 40

процедур) и проведении радикальной операции в течение 14 дней после стентирования общая и безрецидивная выживаемость сопоставимы в обеих группах, а частота несостоятельности анастомоза и формирования стомы ниже в группе стентирования [55]. D. Kim et al. показали, что осложнения, связанные со стентом, наблюдались у 48 % пациентов, оперированных более чем через 17 дней после декомпрессии [56]. Операции, проведенные в период от 14 до 28 дней после декомпрессии, сопровождались увеличением количества лапароскопических резекций, более высокой частотой первичных анастомозов и сокращением сроков госпитализации по сравнению с операциями, выполненными в течение 14 дней после формирования стомы.

Таким образом, данные о влиянии предоперационного стентирования на онкологические исходы при ООКН у пациентов с КРР остаются противоречивыми и требуют дальнейших исследований.

Возможные осложнения установки саморасширяющегося металлического стента

Несмотря на улучшение качества жизни пациентов, установка СРС ассоциируется с повышенным риском осложнений и более высокой частотой рецидива обструкции по сравнению с ЭО [44]. Стентирование сопряжено с техническими сложностями и потенциальными осложнениями. Согласно данным ряда исследований, наиболее часто встречаются перфорация, миграция и реобструкция стента; реже – гематохезия, боль, тенезмы (чаще при стентировании прямой кишки) и сепсис [10, 52, 56]. Абсолютным противопоказанием к стентированию является перфорация стенки толстой кишки, требующая немедленного хирургического вмешательства. Относительными противопоказаниями, повышающими риск осложнений или делающими процедуру невозможной, являются: значительная длина опухолевого поражения, локализация опухоли в изгибах кишки, а также локализация в нижних и средних отделах ампулы прямой кишки (риск болевого синдрома, кровотечения, тенезмов и недержания кала) [10]. Дополнительные противопоказания включают тяжелую сердечно-сосудистую и дыхательную недостаточность, коагулопатии, воспалительные заболевания и язвенно-некротические поражения толстой кишки, гнойно-воспалительные процессы в брюшной полости, выраженный асцит и канцероматоз брюшной полости [9].

В исследовании S. Meisner et al. эндоскопическое стентирование оказалось технически невозможным в 10 % случаев из-за анатомических особенностей (диаметр опухолевого канала менее 2 мм), препятствовавших прохождению проводника. Тем не менее в 91,7 % случаев стент был успешно установлен, обеспечив устранение обтурации. Длина опухолевого канала более 3 см и его извилистость являлись факторами риска осложнений (но не абсолютными противопоказаниями). Перфорация кишечника была связана с технической ошибкой – чрезмерным продвижением стента. Отдаленные осложнения (миграция стента с перфорацией и перитонитом) наблюдались в 6,1 %. Общая эффективность составила 82,5 %, при частоте осложнений – 8,3 % (перфорация – 2,8 %, реобструкция – 5,6 %). Для профилактики перфорации авторы рекомендуют строгое соблюдение техники стентирования, избегая продвижения стента более чем на 2–2,5 см проксимальнее опухоли, а также проведение контрольной колоноскопии и рентгенологического контроля в первые сутки после процедуры с коррекцией положения стента при необходимости [57].

В проспективном многоцентровом исследовании S. Saito et al. (Япония, 312 пациентов) продемонстрирована высокая техническая (98 %) и клиническая (92 %) успешность установки СРС, однако осложнения наблюдались в 7,2 % случаев. Наиболее частыми осложнениями были перфорация (1,3 %), миграция (1,3 %) и реобструкция (1,0 %) [58].

Перфорация, включая случаи «скрытой» перфорации, является наиболее опасным осложнением, часто приводящим к перитониту или сепсису. Она может быть обусловлена неправильным позиционированием проводника или катетера, расширением стриктуры и дилатацией проксимального отдела толстой кишки из-за неадекватной декомпрессии или чрезмерной инсуфляции [58]. Перфорация, связанная с использованием проводника, хотя и встречается редко, является наиболее распространенной и нередко упускаемой из виду причиной [59]. Факторами риска перфорации являются протяженные опухолевые поражения, угловая локализация стриктуры и возраст пациента старше 70 лет [60, 61]. Перфорация во время стентирования может негативно повлиять на онкологические исходы, вследствие лимфогенного и периневрального распространения опухоли. Согласно метаанализу I. Balciscueta et al., перфорация, связанная со стентом, повышает риск локального рецидива, но не оказывает значимого влияния на частоту системного рецидива [53]. ESGE (2020) рекомендуют экстренную резекцию при перфорации, ассоциированной со стентом [9].

Миграция стента, представляющая собой смещение СРС из зоны стриктуры, также является потенциальным осложнением. Систематический обзор и метаанализ M. Mashar et al. показали более высокую частоту миграции в группе пациентов с покрытыми СРС [62]. Миграция, как правило, происходит в дистальном направлении; полное раскрытие стента может занимать 24–48 ч. К факторам риска миграции относятся некорректный выбор или позиционирование стента, неадекватное раскрытие, а также предшествующая химио- или лучевая терапия [17, 63]. ESGE рекомендуют ран-

нюю операцию без повторной установки стента даже при миграции у пациентов, получающих стентирование в режиме BTS [9].

Реобструкция стента, характеризующаяся повторным перекрытием просвета кишечника после успешной установки, является потенциальным осложнением стентирования толстой кишки. Она может быть обусловлена прогрессированием опухоли, образованием фекальной пробки или инвазией опухолевой ткани. Частота реобструкции при стентировании в качестве BTS ниже по сравнению с паллиативным стентированием, в связи с более коротким периодом нахождения стента в кишечнике. Непокрытые стенты более подвержены прорастанию опухолью, покрытые – миграции. Реобструкция может быть устранена заменой стента или в паллиативных случаях установкой дополнительного стента «стент в стент» [45, 64].

Заключение

Для разработки обоснованных клинических рекомендаций необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление факторов, влияющих на эффективность стентирования. Определение предикторов неэффективности стентирования при ООКН является критическим этапом в оптимизации выбора лечебной тактики и улучшении прогноза для данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ward Z.J., Walbaum M., Walbaum B., Guzman M.J., Jimenez de la Jara J., Nervi B., Atun R.* Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis. Lancet Oncol. 2021; 22(10): 1427–37. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00426-5.

2. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.

3. *World Cancer Report* – IARC [Internet]. [cited 24.11.2024]. URL: https://www.iarc.who.int/world-cancer-report-for-researcher.

4. *Злокачественные новообразования в России* в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М., 2023. 275 с. [*Malignant tumors in Russia* in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow, 2023. 275 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-290-2.

5. *Лялюкова Е.А., Аманатидис Л.А., Коновалова Г.М., Овсянникова С.Ю.* Скрининг колоректального рака: как решается проблема в России и мире. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205(9): 183–89. [*Lyalyukova E.A., Amanatidis L.A., Konovalova G.M., Ovsyannikova S.Yu.* Colorectal cancer screening: how the problem is solved in Russia and the world. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022; 205(9): 183–89. (in Russian)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-183-189. EDN: MTGNPO.

6. *Pisano M., Zorcolo L., Merli C. et al.* 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. World J Emerg Surg. 2018; 13: 36. doi: 10.1186/s13017-018-0192-3.

7. *Ramanathan S., Ojili V., Vassa R., Nagar A. Large* Bowel Obstruction in the Emergency Department: Imaging Spectrum of Common and Uncommon Causes. J Clin Imaging Sci. 2017; 7: 15. doi: 10.4103/jcis.JCIS_6_17.

8. *Ansaloni L., Andersson R.E., Bazzoli F., Catena F., Cennamo V., Di Saverio S., Fuccio L., Jeekel H., Leppäniemi A., Moore E., Pinna A.D., Pisano M., Repici A., Sugarbaker P.H., Tuech J.J.* Guidelenines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. World J Emerg Surg. 2010; 5: 29. doi: 10.1186/1749-7922-5-29.

9. *van Hooft J.E., Veld J.V., Arnold D., Beets-Tan RGH., Everett S., Götz M., van Halsema E.E., Hill J., Manes G., Meisner S., Rodrigues-Pinto E., Sabbagh C., Vandervoort J., Tanis P.J., Vanbiervliet G., Arezzo A.* Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. Endoscopy. 2020; 52(5): 389–407. doi: 10.1055/a-1140-3017.

10. *Rawla P., Sunkara T., Barsouk A.* Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019; 14(2): 89–103. doi: 10.5114/pg.2018.81072.

11. *Шабунин А.В., Багателия З.А., Гугнин А.В.* Результаты внедрения этапного лечения колоректального рака, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, в стандарты хирургической помощи онкологическим больным г. Москвы. Колопроктология. 2018; 4: 7–15. [*Shabunin A.V., Bagateliya Z.A., Gugnin A.V.* Implementation of multistage approach for colorectal cancer with bowel obstruction in surgeon units of Moscow. Coloproctology. 2018; 4: 7–15. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-4-7-15. EDN: VNGYZK.

12. *Spannenburg L., Sanchez Gonzalez M., Brooks A., Wei S., Li X., Liang X., Gao W., Wang H.* Surgical outcomes of colonic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colorectal obstruction: A systematic review and meta-analysis of high quality prospective and randomised controlled trials. Eur J Surg Oncol. 2020; 46(8): 1404–14. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.052.

13. *Sato R., Oikawa M., Kakita T., Okada T., Oyama A., Abe T., Yazawa T., Tsuchiya H., Akazawa N., Ohira T., Harada Y., Tanaka M., Okano H., Ito K., Tsuchiya T.* Comparison of the long-term outcomes of the self-expandable metallic stent and transanal decompression tube for obstructive colorectal cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2019; 3(2): 209–16. doi: 10.1002/ags3.12235.

14. *Li J.W., Ngu J.C., Lim K.R., Tay S.W., Jiang B., Wijaya R., Yusof S., Ong C.J., Eu Kwek A.B., Ang T.L.* Colonic stenting in acute malignant large bowel obstruction: audit of efficacy and safety in a Singapore tertiary referral centre. Singapore Med J. 2023; 64(10): 603–8. doi: 10.11622/smedj.2021127.

15. *Mu C., Chen L.* A retrospective evaluation of short-term results from colonic stenting as a bridge to elective surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction. Sci Rep. 2023; 13(1): 1600. doi: 10.1038/s41598-023-28685-y.

16. *Hu Y., Fan J., Xv Y., Hu Y., Ding Y., Jiang Z., Tao Q.* Comparison of safety between self-expanding metal stents as a bridge to surgery and emergency surgery based on pathology: a meta-analysis. BMC Surg. 2020; 20(1): 255. doi: 10.1186/s12893-020-00908-3.

17. *Tonolini M., Bareggi E., Salerno R.* Endoscopic stenting of malignant, benign and iatrogenic colorectal disorders: a primer for radiologists. Insights Imaging. 2019; 10(1): 80. doi: 10.1186/s13244-019-0763-1.

18. *Global Cancer* Observatory [Internet]. [cited 24.11.2024]. URL: https://gco.iarc.fr/en.

19. *Islami F., Marlow E.C., Thomson B., McCullough M.L., Rumgay H., Gapstur S.M., Patel A.V., Soerjomataram I., Jemal A.* Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019. CA Cancer J Clin. 2024; 74(5): 405–32. doi: 10.3322/caac.21858.

20. *Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Grosse Y., Bianchini F., Straif K.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group*. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016; 375(8): 794–98. doi: 10.1056/NEJMsr1606602.

21. *van Hooft J.E., van Halsema E.E., Vanbiervliet G., Beets-Tan R.G., DeWitt J.M., Donnellan F., Dumonceau J.M., Glynne-Jones R.G., Hassan C., Jiménez-Perez J., Meisner S., Muthusamy V.R., Parker M.C., Regimbeau J.M., Sabbagh C., Sagar J., Tanis P.J., Vandervoort J., Webster G.J., Manes G., Barthet M.A., Repici A.; European Society of Gastrointestinal Endoscopy*. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2014; 46(11): 990–1053. doi: 10.1055/s-0034-1390700.

22. *Sung H., Ferlay J., Siegel RL., 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.

23. *Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Arain M.A., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S., Cooper H.S., Deming D., Farkas L., Garrido-Laguna I., Grem J.L., Gunn A., Hecht J.R., Hoffe S., Hubbard J., Hunt S., Johung K.L., Kirilcuk N., Krishnamurthi S., Messersmith W.A., Meyerhardt J., Miller E.D., Mulcahy M.F., Nurkin S., Overman M.J., Parikh A., Patel H., Pedersen K., Saltz L., Schneider C., Shibata D., Skibber J.M., Sofocleous C.T., Stoffel E.M., Stotsky-Himelfarb E., Willett C.G., Gregory K.M., Gurski L.A.* Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(3): 329–59. doi: 10.6004/jnccn.2021.0012.

24. *Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В.* Новое в классификации злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки. (ВОЗ, 2019, 5-е издание). Архив патологии. 2020; 3: 38–46. [*Oleynikova N.A., Malkov P.G., Danilova N.V.* Changes in the classification of malignant colon epithelial neoplasms. (WHO, 2019, 5th edition). Archives of Pathology. 2020; 3: 38–46. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20208203138. EDN: NJHADC.

25. *Tomislav D., Vassiliki L.T.* Colon Cancer: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 24.11.2024]. URL: https://emedicine.medscape.com/article/277496-overview?reg=1.

26. *Shaukat A., Kahi C.J., Burke C.A., Rabeneck L., Sauer B.G., Rex D.K.* ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. Am J Gastroenterol. 2021; 116(3): 458–79. doi: 10.14309/ajg.0000000000001122.

27. *American Cancer Society* Cancer Facts & Figures 2023 | American Cancer Society [Internet]. [cited 24.11.2024]. URL: https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html.

28. *Helsingen L.M., Kalager M.* Colorectal Cancer Screening – Approach, Evidence, and Future Directions. NEJM Evid. 2022; 1(1). doi: 10.1056/EVIDra2100035.

29. *Огизбаева А.В., Нурбеков А.А., Тургунов Е.М.* Колоректальный рак, осложненный острой кишечной непроходимостью. Медицинский журнал Астаны (Астана медициналық журналы). 2020; 2(104): 109–17. [*Ogizbayeva A.V., Nurbekov A.A., Turgunov Ye.M.* Colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction. Astana Medical Journal. 2020; 2(104): 109–17. (in Russian)]. EDN: WDGJXP.

30. *Jimba M., EnomotoT., Saida Y.* Four Cases of Proximal Release-Type Colon Stents for Obstructive Rectal Cancer. Cureus. 2024; 16(4): e59362. doi: 10.7759/cureus.59362.

31. *Vogel J.D., Felder S.I., Bhama A.R., Hawkins A.T., Langenfeld S.J., Shaffer V.O., Thorsen A.J., Weiser M.R., Chang G.J., Lightner A.L., Feingold D.L., Paquette I.M.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2022; 65(2): 148–77. doi: 10.1097/DCR.0000000000002323.

32. *Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., Hasegawa K., Hotta K., Ishida H., Ishiguro M., Ishihara S., Kanemitsu Y., Kinugasa Y., Murofushi K., Nakajima T.E., Oka S., Tanaka T., Taniguchi H., Tsuji A., Uehara K., Ueno H., Yamanaka T., Yamazaki K., Yoshida M., Yoshino T., Itabashi M., Sakamaki K., Sano K., Shimada Y., Tanaka S., Uetake H., Yamaguchi S., Yamaguchi N., Kobayashi H., Matsuda K., Kotake K., Sugihara K.*; *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2020; 25(1): 1–42. doi: 10.1007/s10147-019-01485-z.

33. *Ачкасов С.И., Багателия З.А., Багненко С.Ф., Беляев А.М., Геворкян Ю.А., Денисенко В.Л., Затевахин И.И., Каприн А.Д., Карачун А.М., Кит О.И., Мамедли З.З., Москалев А.И., Назаров И.В., Ревишвили А.Ш., Сажин А.В., Стилиди И.С., Сушков О.И., Тимербулатов В.М., Тотиков В.З., Трифонов В.С., Тягунов А.Е., Хатьков И.Е., Шабунин А.В., Шелыгин Ю.А., Ярцев П.А.* Острая толстокишечная непроходимость опухолевой этиологии (К56.6; С18, С19, С20), взрослые. Колопроктология. 2023; 22(2): 10–31. [*Achkasov S.I., Bagatelia Z.A., Bagnenko S.F., Belyaev A.M., Gevorkyan J.A., Denisenko V.L., Zatevakhin I.I., Kaprin A.D., Karachun A.M., Kit O.I., Mammadli Z.Z., Moskalev A.I., Nazarov I.V., Revishvili A.Sh., Sazhin A.V., Stilidi I.S., Sushkov O.I., Timerbulatov V.M., Totikov V.Z., Trifonov V.S., Tyagunov A.E., Hatkov I.E., Shabkovunin A.V., Shelygin Yu.A., Yartsev P.A.* Clinical guidelines acute malignant colorectal obstruction (K56.6; C18, C19, C20), Adults. Koloproktologia. 2023; 22(2): 10–31. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-10-31. EDN: GYLRHQ.

34. *Arezzo A., Forcignanò E., Bonino M.A., Balagué C., Targarona E., Borghi F., Giraudo G., Ghezzo L., Passera R., Morino M.; collaborative ESCO study group.* Long-term Oncologic Results After Stenting as a Bridge to Surgery Versus Emergency Surgery for Malignant Left-sided Colonic Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial (ESCO Trial). Ann Surg. 2020; 272(5): 703–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000004324.

35. *Oh H.H., Hong J.Y., Kim D.H., Myung D.S., Cho S.B., Lee W.S., Kim H.S., Joo Y.E.* Differences in clinical outcomes according to the time interval between the bridge to surgery stenting and surgery for left-sided malignant colorectal obstruction. World J Surg Oncol. 2022; 20(1): 178. doi: 10.1186/s12957-022-02644-9.

36. *CReST Collaborative Group*. Colorectal Endoscopic Stenting Trial (CReST) for obstructing left-sided colorectal cancer: randomized clinical trial. Br J Surg. 2022; 109(11): 1073–80. doi: 10.1093/bjs/znac141.

37. *Boeding J.R.E., Ramphal W., Rijken A.M., Crolla R.M.P.H., Verhoef C., Gobardhan P.D., Schreinemakers J.M.J.* A Systematic Review Comparing Emergency Resection and Staged Treatment for Curable Obstructing Right-Sided Colon Cancer. Ann Surg Oncol. 2021; 28(7): 3545–55. doi: 10.1245/s10434-020-09124-y.

38. *Sakamoto T., Fujiogi M., Lefor A.K., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H.* Stent as a bridge to surgery or immediate colectomy for malignant right colonic obstruction: propensity-scored, national database study. Br J Surg. 2020; 107(10): 1354–62. doi: 10.1002/bjs.11561.

39. *American cancer* society guideline for colorectal cancer screening [Internet]. [cited 24.11.2024]. URL: https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html.

40. *Chiu H.M., Hsu W.F., Chang L.C., Wu M.H.* Colorectal Cancer Screening in Asia. Curr Gastroenterol Rep. 2017; 19(10): 47. doi: 10.1007/s11894-017-0587-4.

41. *von Karsa L., Patnick J., Segnan N. et. al.; European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group.* European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013; 45(1): 51–59. doi: 10.1055/s-0032-1325997.

42. *Ye G.Y., Cui Z., Chen L., Zhong M*. Colonic stenting vs emergent surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012; 18(39): 5608–15. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5608.

43. *Острая кишечная непроходимость* опухолевой этиологии: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2017. [*Acute intestinal obstruction caused by tumor:* clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017]. [Internet]. [cited 24.11.2024]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostraya_kishechnaya_neprokhodimost_opukholevoy_etiologii_u_vzroslykh.pdf.

44. *Shimura T., Joh T.* Evidence-based Clinical Management of Acute Malignant Colorectal Obstruction. J Clin Gastroenterol. 2016; 50(4): 273–85. doi: 10.1097/MCG.0000000000000475.

45. *Broholm M., Kobborg M., Frostberg E., Jeppesen M., Gögenür I.* Delay of surgery after stent placement for resectable malignant colorectal obstruction is associated with higher risk of recurrence. Int J Colorectal Dis. 2017; 32(4): 513–16. doi: 10.1007/s00384-016-2705-4.

46. *Kye B.H., Kim J.H., Kim H.J., Lee Y.S., Lee I.K., Kang W.K., Cho H.M., Ahn C.H., Oh S.T.* The optimal time interval between the placement of self-expandable metallic stent and elective surgery in patients with obstructive colon cancer. Sci Rep. 2020; 10(1): 9502. doi: 10.1038/s41598-020-66508-6.

47. *Tomita M., Saito S., Makimoto S., Yoshida S., Isayama H., Yamada T., Matsuzawa T., Enomoto T., Kyo R., Kuwai T., Hirata N., Shimada M., Hirakawa T., Koizumi K., Saida Y.* Self-expandable metallic stenting as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction: pooled analysis of 426 patients from two prospective multicenter series. Surg Endosc. 2019; 33(2): 499–509. doi: 10.1007/s00464-018-6324-8.

48. *Kuwai T., Yamaguchi T., Imagawa H., Yoshida S., Isayama H., Matsuzawa T., Yamada T., Saito S., Shimada M., Hirata N., Sasaki T., Koizumi K., Maetani I., Saida Y.* Factors related to difficult self-expandable metallic stent placement for malignant colonic obstruction: A post-hoc analysis of a multicenter study across Japan. Dig Endosc. 2019; 31(1): 51–58. doi: 10.1111/den.13260.

49. *Urgorri A.S., Saperas E., O'Callaghan E.C., Pera M.R., Raga A.G., Riu F.P., Priego L.B., Cusco J.M.D., Pantaleón M.S., Caserras X.B., Álvarez-González M.A.* Colonic stent vs surgical resection of the primary tumor. Effect on survival from stage-IV obstructive colorectal cancer. Rev Esp Enferm Dig. 2020; 112(9): 694–700. doi: 10.17235/reed.2020.5701/2018.

50. *Herrod P., Cox M., Keevil H., Smith K., Lund J.N.* NICE guidance on sepsis is of limited value in postoperative colorectal patients: the scores that cry "wolf!". Ann R Coll Surg Engl. 2018; 100(4): 275–78. doi: 10.1308/rcsann.2017.0227.

51. *van Praagh J.B., de Goffau M.C., Bakker I.S., Harmsen H.J., Olinga P., Havenga K.* Intestinal microbiota and anastomotic leakage of stapled colorectal anastomoses: a pilot study. Surg Endosc. 2016; 30(6): 2259–65. doi: 10.1007/s00464-015-4508-z.

52. *van Halsema E.E., van Hooft J.E.* Outcome and complications of stenting for malignant obstruction. Tech Gastrointestin Endosc. 2014; 16(3): 129–34.

53. *Balciscueta I., Balciscueta Z., Uribe N., García-Granero E.* Long-term outcomes of stent-related perforation in malignant colon obstruction: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2020; 35(8): 1439–51. doi: 10.1007/s00384-020-03664-1.

54. *Tan L., Liu Z.L., Ran M.N., Tang L.H., Pu Y.J., Liu Y.L., Ma Z., He Z., Xiao J.W.* Comparison of the prognosis of four different treatment strategies for acute left malignant colonic obstruction: a systematic review and network meta-analysis. World J Emerg Surg. 2021; 16(1): 11. doi: 10.1186/s13017-021-00355-2.

55. *Cao Y., Gu J., Deng S., Li J., Wu K., Cai K.* Long-term tumour outcomes of self-expanding metal stents as 'bridge to surgery' for the treatment of colorectal cancer with malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2019; 34(11): 1827–38. doi: 10.1007/s00384-019-03372-5.

56. *Kim D.H., Lee H.H.* Colon stenting as a bridge to surgery in

obstructive colorectal cancer management. Clin Endosc. 2024; 57(4): 424–33. doi: 10.5946/ce.2023.138.

57. *Meisner S.* Stent for palliation of advanced colorectal cancer. Tech Gastrointest Endosc. 2014; 16(3): 125–28.

58. *Saito S., Yoshida S., Isayama H., Matsuzawa T., Kuwai T., Maetani I., Shimada M., Yamada T., Tomita M., Koizumi K., Hirata N., Kanazawa H., Enomoto T., Sekido H., Saida Y.* A prospective multicenter study on self-expandable metallic stents as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction in Japan: efficacy and safety in 312 patients. Surg Endosc. 2016; 30(9): 3976–86. doi: 10.1007/s00464-015-4709-5.

59. *Paolini M., Brozovich M., Kostiuk A., Stahlfeld K.* Intravascular placement and migration of a colonic stent into the inferior mesenteric vein. BMJ Case Rep. 2023; 16(12): e256786. doi: 10.1136/bcr-2023-256786.

60. *Little M.W., Oakley T., Briggs J.H., Sutcliffe J.A., Allouni A.K., Makris G., Bratby M.J., Tapping C.R., Patel R., Wigham A., Anthony S., Phillips-Hughes J., Uberoi R.* Technical and Clinical Outcomes Following Colonic Stenting: A Seven-Year Analysis of 268 Procedures. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016; 39(10): 1471–78. doi: 10.1007/s00270-016-1391-5.

61. *Lee Y.J., Yoon J.Y., Park J.J., Park S.J., Kim J.H., Youn Y.H., Kim T.I., Park H., Kim W.H., Cheon J.H.* Clinical outcomes and factors related to colonic perforations in patients receiving self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. Gastrointest Endosc. 2018; 87(6): 1548–57. doi: 10.1016/j.gie.2018.02.006.

62. *Mashar M., Mashar R., Hajibandeh S.* Uncovered versus covered stent in management of large bowel obstruction due to colorectal malignancy: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2019; 34(5): 773–85. doi: 10.1007/s00384-019-03277-3.

63. *Tang C., Chen Y.N., Lee Y.W., Tsai S.W.* Colovesical fistula with intravesical colonic stent migration. Asian J Surg. 2021; 44(12): 1581–82. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.08.026.

64. *Fiori E., Lamazza A., Sterpetti A.V., Schillaci A.* Endoscopic Stenting for Colorectal Cancer: Lessons Learned From a 15-Year Experience. J Clin Gastroenterol. 2018; 52(5): 418–22. doi: 10.1097/MCG.0000000000000792.

Поступила/Received 05.01.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 27.01.2025
Принята к публикации/Accepted 27.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солиджанова Хосият Толибовна, аспирант кафедры госпитальной хирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3958-0099. Researcher ID (WOS): JMP-8331-2023. ORCID: 0009-0007-9397-6289.

Семененко Иван Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; хирург, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2266-6913. Researcher ID (WOS): K-6103-2014. ORCID: 0000-0002-2246-4311.

Шахбанов Магомед Элескерович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; хирург, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57210391208. ORCID: 0000-0001-9522-9251.

Алиева Наиля, студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0008-7241-0603.

ВКЛАД АВТОРОВ

Солиджанова Хосият Толибовна: сбор и анализ данных, подготовка текста статьи.
Семененко Иван Альбертович: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Шахбанов Магомед Элескерович: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Алиева Наиля: оформление статьи, анализ данных.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Khosiyat T. Solijonova, Postgraduate, Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): JMP-8331-2023. ORCID: 0009-0007-9397-6289.

Ivan A. Semenenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Surgeon, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-6103-2014. ORCID: 0000-0002-2246-4311.

Magomed E. Shakhbanov, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Surgeon, B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57210391208. ORCID: 0000-0001-9522-9251.

Nailya Aliyeva, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0008-7241-0603.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Khosiyat T. Solijonova: acquisition and data analysis, drafting of the manuscript.

Ivan A. Semenenko: critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article.
Magomed E. Shakhbanov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Nailya Aliyeva: study design, data analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-135-148
УДК: 618.19-006.6:615.277.3:615.065

CC BY 4.0

Для цитирования: *Боденко В.В., Ларькина М.С., Третьякова М.С., Белоусов М.В., Чернов В.И.* Стратегия разработки таргетных препаратов для терапии HER2-позитивного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 135–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-135-148
For citation: *Bodenko V.V., Larkina M.S., Tretyakova M.S., Belousov M.V., Chernov V.I.* Strategy for the development of targeted agents for therapy of HER2-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 135–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-135-148

СТРАТЕГИЯ РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Боденко[1,2,3], М.С. Ларькина[1,2], М.С. Третьякова[2,3], М.В. Белоусов[1,2], В.И. Чернов[2,3]

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634034, г.Томск, пр. Ленина, 43А
[3]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Цель исследования – определить современные стратегии, достижения и проблемы в разработке таргетных HER2-направленных терапевтических конъюгатов и текущие клинические результаты терапии на их основе. **Материал и методы.** Изучено 247 литературных источников в пределах 7 лет, из которых для обзора отобрано 60. Поиск источников проведен в информационных базах данных Scopus (n=35), PubMed (n=121), WOS (n=91). Для получения полнотекстовых документов использованы электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate. **Результаты.** Перспективность применения терапевтических HER2-направленных конъюгатов клинически подтверждена для таких препаратов, как трастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®), трастузумаб дерукстекан (T-DXd, Enhertu®). Разработка новых HER2-направленных конъюгатов включает ряд подходов, направленных на улучшение характеристик препаратов и повышение эффективности терапии: увеличение аффинности связывания с мишенью, одновременное блокирование двух доменов HER2, различные механизмы цитотоксического воздействия на опухолевую клетку (ингибирование тубулина, РНК-полимеразы II, ДНК-топоизомеразы I, повреждение ДНК), увеличение соотношения цитотоксических агентов на молекулу антитела, использование «эффекта свидетеля», повышение стабильности конъюгата в кровотоке. На стадии клинических исследований изучаются такие препараты, как трастузумаб дуокармазин (SYD985), Диситамаб ведотин (RC48, Aidixi®), Занидатамаб зоводотин (ZW49), ARX788, MRG002. **Заключение.** Совершенствование конструкции и понимание нюансов взаимодействия таргетных конъюгатов и опухоли способствуют новым клиническим успехам, что может обеспечить не только преимущество в выживании по сравнению с традиционной терапией, но и значительно улучшить качество жизни пациентов с HER2-положительным статусом.

Ключевые слова: рак молочной железы, анти-HER2 терапия, таргетный конъюгат, цитотоксический агент, трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин.

Боденко Виталина Васильевна, bodenkovitalina@gmail.com

STRATEGY FOR THE DEVELOPMENT OF TARGETED AGENTS FOR THERAPY OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER

V.V. Bodenko[1,2,3], M.S. Larkina[1,2], M.S. Tretyakova[2,3], M.V. Belousov[1,2], V.I. Chernov[2,3]

[1]Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia
[2]National Research Tomsk Polytechnic University
43A, Lenina St., Tomsk, 634034, Russia
[3]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

The objective of the study: to identify current strategies, achievements, and challenges in developing HER2-targeted therapeutic conjugates and assess clinical outcomes of therapies based on them. **Material and Methods.** A total of 247 publications over the past 7 years were analyzed. Finally, 60 were selected for the review. The sources were searched in Scopus (n=35), PubMed (n=321) and WOS (n=91) databases. Electronic resources, such as PubMed Central (PMC), ScienceDirect and ResearchGate were used to obtain the full-text articles. **Results.** The therapeutic potential of HER2-targeted conjugates has been confirmed in clinical trials for drugs, such as trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla®) and trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®). The development of new HER2-targeted conjugates involves several approaches to improve drug characteristics and therapeutic efficacy: increasing binding affinity to the target, simultaneous blocking of two HER2 domains, various mechanisms of cytotoxic effects on tumor cells (inhibition of tubulin, RNA polymerase II, and DNA topoisomerase I), enhancing the ratio of cytotoxic agents per antibody molecule and improving the conjugate stability in the bloodstream. Trastuzumab duocarmazine (SYD985), disitamab vedotin (RC48, Aidixi®), zanidatamab zovodotin (ZW49), ARX788 and MRG002 are all currently being studied in clinical trials. **Conclusion.** Improvements in the design and understanding of drug-tumor interactions contribute to new clinical advances that may provide not only a survival advantage over traditional therapy, but also significantly improve the quality of life of patients with HER2-positive tumors.

Key words: breast cancer, anti-HER2 therapy, antibody-drug conjugate, cytotoxic agent, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab duocarmazine.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание, включающее в себя молекулярные подтипы с различными гистологическими моделями, паттернами развития и прогрессирования. Активация мутаций HER2 является ранним событием онкогенеза молочной железы, приводящим к гиперэкспрессии HER2 у 20–25 % больных РМЖ. В результате амплификации гена HER2/neu или нарушения регуляции транскрипции РМЖ может иметь до 50 копий гена HER2 и достигать 100-кратного увеличения экспрессии белка HER2, что приводит к появлению 2–10 млн рецепторов, экспрессируемых на поверхности опухолевых клеток [1]. При этом гиперэкспрессия HER2, в дополнение к усилению передачи сигналов посредством лиганд-зависимой гетеродимеризации, приводит к лиганд-независимой димеризации рецептора и аномальной передаче сигналов. В результате аномальных молекулярных взаимодействий HER2-положительный статус способствует развитию агрессивных фенотипов заболеваний, сокращению общей выживаемости пациентов, а также устойчивости к химиотерапии, гормональной и лучевой терапии. HER2-положительный статус способствует метастазированию и повышает вероятность рецидива заболевания [2].

Клиническое значение диагностики HER2-положительного подтипа РМЖ изменилось с момента появления анти-HER2-таргетной терапии. Повышенная экспрессия HER2 при РМЖ несет важную прогностическую информацию, которая позволяет использовать таргетную анти-HER2-направленную терапию, способную улучшить результаты лечения. Наличие побочных эффектов, первичная и приобретенная резистентность являются основными ограничениями такого лечения. Еще одной проблемой, препятствующей применению анти-HER2-направленной терапии в монорежиме, является гетерогенность опухоли, когда клетки с гиперэкспрессией рецепторов HER2 соседствуют с HER2-отрицательными [3]. Вследствие этого сохраняется актуальность продолжения исследований, направленных на создание таргетных лекарственных препаратов для лечения опухолей с HER2-положительным статусом.

Стратегия разработки таргетных препаратов для терапии HER2-позитивных злокачественных новообразований

Технологическим прорывом в таргетной анти-HER2-терапии стали конъюгаты моноклональных антител (мкАТ) с цитотоксическими агентами (таблица), первым из которых стал трастузумаб эмтанзин. Если ранее в таргетной терапии целевая мишень рассматривалась только как биологический переключатель, включаемый или выключаемый с помощью антител и низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы, то на данный момент мишень рассматривается в качестве якоря для стыковки и связывания с конъюгатами, несущими цитотоксический агент и способными не просто ингибировать нижестоящую передачу сигналов, но и приводить к гибели целевой опухолевой клетки, а для определенных препаратов и соседствующих опухолевых клеток. Перспективность данного подхода для HER2-положительного РМЖ клинически подтверждена для таких препаратов, как трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекан [4].

Разработка новых HER2-направленных конъюгатов включает различные подходы, направленные на улучшение характеристик препаратов и повышение эффективности терапии: увеличение аффинности связывания с мишенью, одновременное блокирование двух доменов HER2, различные механизмы цитотоксического воздействия на опухолевую клетку, увеличение соотношения цитотоксических агентов на молекулу антитела, использование «эффекта свидетеля», повышение стабильности конъюгата в кровотоке. Данные подходы позволяют снижать токсические эффекты, являются способом воздействия на опухоли с развившейся резистентностью к лечению и расширяют спектр использования препаратов при различных уровнях экспрессии HER2 [4]. За последние 30 лет разработан достаточно широкий спектр новых линкеров, цитотоксических агентов и стратегий конъюгации [21]. К сожалению, немногие из них дошли до применения в клинической практике. Это демонстрирует степень сложности оптимизации ключевых параметров таргетных конъюгатов. В данном обзоре мы попытались представить существующие подходы, обсудить достижения и проблемы в разработке терапевтических конъюгатов и текущие клинические результаты терапии на их основе.

Структура конъюгатов

Конъюгаты антител с лекарственным средством представляют собой моноклональное антитело (мкАТ), ковалентно связанное с низкомолекулярным цитотоксическим агентом посредством синтетического линкера. Антитело в результате связывания с целевой мишенью на поверхности опухолевой клетки и последующей интернализации конъюгата высвобождает высокоэффективный цитотоксический агент внутрь опухолевой клетки, обеспечивая ее гибель. Гибель пролиферативных клеток опухоли обеспечивается посредством ряда механизмов, таких как блокирование сборки тубулиновых микротрубочек с последующей остановкой клеточного цикла в фазе G2/M (эмтанзин), повреждение ДНК на различных фазах клеточного цикла (дуокармазин), ингибирование РНК-полимеразы II (аманитин) или топоизомеразы I (дерукстекан, говитекан). Цитотоксические агенты с направленной доставкой обладают в 100–1000 раз более выраженным терапевтическим эффектом по сравнению со стандартной химиотерапией, сохраняя допустимый уровень токсичности. Выбор структурных компонентов и их правильное сочетание в одном препарате являются ключом к созданию успешного лекарственного средства [22].

Носитель

При разработке и выборе носителя для терапевтического конъюгата необходимо учитывать множество факторов, каждый из которых оказывает прямое влияние на конечные характеристики препарата. В случае правильного выбора специфично нацеленная молекула-носитель опосредует точность воздействия на целевые опухолевые клетки, увеличивает терапевтический индекс и минимизирует возможные нецелевые токсические эффекты. Первым важным аспектом является выбор подкласса и изотипа мкАТ. В составе одобренных к применению препаратов в качестве молекулы-носителя преимущественно используют терапевтические, полностью гуманизированные мкАТ изотипа IgG, в частности IgG1. Изотипы IgG2 и IgG4 менее эффективны в модуляции эффекторных функций по сравнению с IgG1. Изотипы IgG3 обладают сравнительно коротким периодом полувыведения (~7 дней), имеют расширенную шарнирную область по сравнению с другими изотипами и склонны к полиморфизму и иммуногенным реакциям [23].

Структура мкАТ содержит антигенсвязывающий фрагмент (Fab), специфично взаимодействующий с антигеном опухолевой клетки, и кристаллизующийся фрагмент (Fc). Связывание Fc-домена мкАТ с лейкоцитарными Fc-рецепторами (FcRn) запускает иммунные эффекторные функции: антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC). Адаптивный иммунный ответ оказывает дополнительный, не зависимый от воздействия цитотоксического агента, терапевтический эффект для устранения злокачественных клеток [24]. Доказано, что ADCC значительно увеличивает терапевтическую активность трастузумаба [25].

Другим аспектом влияния Fc-фрагмента IgG является FcRn-опосредованная рециркуляция, значительно увеличивающая период полувыведения мкАТ по сравнению с другими белками плазмы крови (~21 день) [26]. Fc-фрагмент IgG связывается

Таблица /Table

HER2-направленные терапевтические конъюгаты: краткие сведения HER2-targeted antibody-drug conjugates: a brief summary

Препарат/ Drug	Носитель/ Carrier	Линкер/ Linker	Цитотоксический агент/ Cytotoxic agent	Стадия разработки (для HER2+ РМЖ)/ Stage (for HER2+ BC)	Частота объективного ответа (ЧОО) (95 % ДИ)/ Objective response rate (ORR) (95 % CI)	Исследования/ Research
Трастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®)/ Trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla®)	Трастузумаб/ Trastuzumab	Нерасщепляемый/ Non-cleavable	Эмтанзин (DM1), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/Emtansine (DM1), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Одобрено FDA в 2013 г./ FDA approved in 2013	43,6 % (38,6–48,6)	[5–9]
Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®, ранее DS-8201a)/ Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®, previously DS-8201a)	Трастузумаб/ Trastuzumab	Нерасщепляемый/ Non-cleavable	Дерукстекан (DXd), ингибитор ДНК-топоизомеразы I/ Deruxtecan (DXd), a DNA topoisomerase I inhibitor	Одобрено FDA в 2020 г./ FDA approved in 2020	74,1 % (69,6–78,3)	[10–12]
Трастузумаб дуокармазин (SYD985)/ Trastuzumab duocarmazine (SYD985)	Трастузумаб/ Trastuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Дуокармицин (DUBA), агент, повреждающий ДНК/ Duocarmycin (DUBA), a DNA damaging agent	Клинические исследования, III фаза/ Phase III Clinical trial	27,8 % (22,3–33,7)	[13]
Диситамаб ведотин (RC48, Aidixi®)/ Disitamab vedotin (RC48, Aidixi®)	Гертузумаб/ Hertuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристатин E (MMAE), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin E (MMAE), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	42,9 % (21,8–66,0)	[14, 15]
ARX788 (Ambrx Inc.)/ ARX788 (Ambrx Inc.)	Моноклональное антитело/ Monoclonal antibody	Нерасщепляемый/ Non-cleavable	Амберстатин (AS269), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/ Amberstatin (AS269), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, II фаза/ Phase II Clinical trial	65,5 % (45,7–82,1)	[16]
Занидатамаб зоводотин (ZW49)/ Zanidatamab Zovodotin (ZW49)	Занидатамаб/ Zanidatamab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристатин E (MMAE), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin E (MMAE), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	31 %	[17]
MRG002	Трастузумаб/ Trastuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристатин E (MMAE), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin E (MMAE), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, II фаза/ Phase II Clinical trial	53,4 % (38,9−67,5)	[18]
FS-1502	Трастузумаб/ Trastuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристатин F (MMAF), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin F (MMAF), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	53,7 % (41,1–66,0)	[19]
BL-M07D1	Моноклональное антитело/ Monoclonal antibody	Расщепляемый/ Cleavable	Ингибитор ДНК топоизомеразы I (Ed-04)/ Ed-04, a DNA topoisomerase I inhibitor	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	–	[20]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

с неонатальным рецептором FcRn pH-зависимым образом (в подкисленной среде эндосом, pH=~6,0). После интернализации IgG внутрь клетки процесс FcRn-опосредованной рециркуляции сохраняет эндосомальный IgG от деградации посредством связывания в просвете эндосомы и последующего высвобождения во внеклеточную среду [27].

Дальнейший выбор мкАТ для создания терапевтических конъюгатов основан как на аффинности их связывания с целевой мишенью (kd<10 нМ), экспрессируемой на поверхности опухолевой клетки, так и на способности проникать внутрь опухоли. Как обособленный показатель высокая аффинность связывания антитела с целевым антигеном не гарантирует высокое опухолевое поглощение. Было обнаружено, что мкАТ с высокой аффинностью локализуются в периваскулярных пространствах, тогда как мкАТ с более низким уровнем связывания могут более эффективно интернализовываться внутри опухолевой клетки [28]. Феномен объясняется формированием «барьера сайта связывания», повышение уровня которого коррелирует с увеличением плотности целевых антигенов и аффинности направленных макромолекул. Таким образом, только баланс между скоростями интернализации и диссоциации комплексов «антиген-антитело» может обеспечить эффективную доставку цитотоксического агента в опухолевую клетку. Важны также такие базисные фармакокинетические параметры выбранного носителя, как длительный период полувыведения и медленный клиренс из плазмы крови [28]. Данные показатели, как правило, обеспечиваются большим размером макромолекул мкАТ (~150 кДа) и механизмами FcRn-опосредованной рециркуляции.

Несмотря на многочисленные достоинства, у мкАТ, используемых в качестве носителя цитотоксической нагрузки, существует ряд недостатков – нелинейное распределение и выведение, а также иммуногенность. Поэтому в качестве носителя также рассматриваются фрагменты антител и пептидные молекулы [29]. Малый размер таких носителей способствует эффективному нацеливанию на мишень и проникновению в солидные опухоли, и они продемонстрировали успех в доклинических и клинических исследованиях в качестве транспортных тераностических молекул [30, 31]. Однако конъюгируемый цитотоксический агент, размер которого сопоставим с размером носителя, вносит большие коррективы в биохимические и биофизические характеристики соединения и существенно, зачастую неблагоприятно, влияет на способность проникать внутрь опухолевой клетки и дальнейшее биораспределение конъюгата [29]. Данное направление является перспективным для терапии, но требует новых разработок и скурпулезных исследований влияния структурных компонентов конъюгата на его свойства. Пример успешных доклинических исследований терапевтических молекул на основе полипептидов, таких как каркасные белки аффибоди, продемонстрировали V. Tolmachev et al. [32–35].

Линкер

Основные требования к линкеру в составе терапевтического конъюгата включают возможность обеспечения стабильности конструкции препарата в системном кровообращении в течение длительного периода и целевое высвобождение цитотоксического агента после интернализации в опухолевой клетке. По механизму высвобождения цитотоксической нагрузки линкеры подразделяются на два обширных класса: расщепляемые и нерасщепляемые [22].

Расщепляемые линкеры длительное время стабильны в кровообращении и высвобождают цитотоксический агент в микроокружении опухоли. К ним относят химически лабильные линкеры (гидролизующиеся в кислой среде эндосом и лизосом, чувствительные к глутатиону), а также линкеры, расщепляемые лизосомальными протеазами (пептидные, расщепляемые β-глюкуронидазой, β-галактозидазой или фосфатазой). К основному преимуществу расщепляемых линкеров относится «эффект свидетеля» – воздействие на соседние опухолевые клетки с низкой экспрессией целевой мишени. При этом химически лабильным линкерам свойственна ограниченная стабильность в плазме, что грозит преждевременным высвобождением цитотоксина. Альтернативная стратегия использования линкеров, расщепляемых ферментами клеточных компартментов, увеличивает потенциал контролируемого высвобождения химиотерапевтического агента.

Нерасщепляемые линкеры, представителями которых являются тиоэфиры или малеимидокапроилы (mc), характеризуются стабильными связями. Для высвобождения цитотоксина таким линкерам необходима полная лизосомальная ферментативная деградация в результате интернализации терапевтического конъюгата. Преимуществами нерасщепляемых линкеров являются их высокая стабильность в плазме и возможность увеличения терапевтического окна с минимизацией нецелевых токсических эффектов [36].

Цитотоксический агент

Используемый химиотерапевтический агент должен отвечать комплексу требований, первым из которых является чрезвычайно высокая эффективность в пикомолярных или наномолярных концентрациях. Это требование связано с ограничением количества опухолеспецифических мишеней в новообразовании, особенно в солидных опухолях. Кроме того, ввиду невысокой проницаемости и плохой интернализации мкАТ количество молекул цитотоксических агентов, которые могут быть эндоцитозированы в опухолевые клетки, может быть небольшим. Другими немаловажными требованиями являются стабильность цитотоксического

агента в крови, среде эндосом и лизосом с низким pH; наличие функциональной группы, предназначенной для связывания с носителем посредством линкера и доступной для модификаций без значительного влияния на эффективность; низкая иммуногенность [37]. Для реализации «эффекта свидетеля» перспективными являются низкомолекулярные цитотоксические молекулы, проницаемые для гидрофобных клеточных мембран.

Ингибиторы тубулина

Одними из часто используемых в терапевтических конъюгатах цитотоксинов являются агенты, воздействующие на структуру микротрубочек. Микротрубочки представляют собой динамические полимеры цилиндрической формы, состоящие из гетеродимеров α-, β-тубулина. После митоза происходит деполимеризация микротрубочек, составляющих веретено деления. Следовательно, при нарушении равновесия процессов полимеризации и деполимеризации тубулиновых микротрубочек митоз останавливается в фазе G2/M. Химиотерапевтические агенты, нацеленные на тубулин, нарушая фазу полимеризации микротрубочек и разрушая митотическое веретено, останавливают G2/M фазу клеточного цикла и приводят к митотической катастрофе с последующим апоптозом клетки. Как следствие, токсичность ингибиторов тубулина направлена преимущественно на высокопролиферативные опухолевые клетки. В зависимости от механизма действия среди антимитотических агентов выделяют промоторы полимеризации тубулина (стабилизаторы микротрубочек) и ингибиторы полимеризации тубулина (дестабилизаторы микротрубочек). Ауристатины, стабилизаторы микротрубочек, представляют собой водорастворимые синтетические аналоги морского продукта доластатина 10, полученного из моллюска *Dolabella auricleria*. Производные ауристатинов, такие как MMAE (монометил ауристатин E), MMAF (монометил ауристатин F), нарушают функционирование микротрубочек, воздействуя на β-субъединицу димеров тубулина и определяя их нерегулируемый рост. Производные майтанзина, дестабилизаторы микротрубочек, представляют собой класс бензоансамкролидных антибиотиков, первоначально были выделены из коры африканского кустарника *Maytenus ovatus*. Наиболее известными представителями на данный момент являются DM1 (эмтанзин) и DM4 (равтанзин), которые, напротив, блокируя полимеризацию димеров тубулина, дестабилизируют микротрубочки и нарушают образование зрелых микротрубочек [37, 38].

Цитотоксины, повреждающие ДНК

Другим широко применяемым классом химиотерапевтических агентов являются цитотоксины, повреждающие ДНК. Ингибиторы ДНК связываются с малой бороздкой двойной спирали ДНК и разрушают ее посредством ряда механизмов: двуцепочечного разрыва (калихеамицины), алкилирования (пирролобензодиазепины и дуокармицины), интеркаляции (камптотецины и антрациклины) или перекрестного сшивания ДНК. Для соединений, повреждающих ДНК, выделяют два главных преимущества: эффективность механизма действия на протяжении всего клеточного цикла и высокую цитотоксичность. Данный класс обладает особо высокоактивными цитотоксическими свойствами со значениями IC_{50} в пикомолярном диапазоне, в отличие от преимущественно наномолярного диапазона для ингибиторов микротрубочек, и, следовательно, может быть более эффективным в отношении солидных опухолей, а также в клетках с низкой экспрессией целевого антигена [37]. Аналог дуокармицина DUBA (дуокармицин-гидроксибензамид-азаиндол) использован в нескольких терапевтических конъюгатах нового поколения, в частности в HER2-направленном трастузумабе дуокармазине (SYD985).

Ингибиторы РНК-полимеразы II

РНК-полимераза II – фермент, осуществляющий синтез мРНК и многих ядерных РНК, играет ключевую роль в экспрессии генов и клеточной регуляции. Ингибиторы РНК-полимеразы II напрямую блокируют транскрипцию ДНК в мРНК, что в конечном итоге приводит к более чем 1000-кратному снижению транскрипции и синтеза белка с последующим апоптозом как делящихся, так и покоящихся клеток [38, 39]. Амантины, ингибиторы РНК-полимеразы II, представляют собой макроциклические пептиды, вырабатываемые грибами *Amanita phalloides,* и обладают высокой термостойкостью, устойчивостью к ферментативному и кислотному разложению. Фермент РНК-полимераза II является критичным компонентом основных путей клеточного метаболизма, что снижает вероятность развития механизмов резистентности [38]. В качестве цитотоксической молекулы терапевтических конъюгатов на основе антител α-амантин показал эффективность в моделях опухолей, экспрессирующих EpCAM, ПСМА и HER2 [21, 38].

Ингибиторы ДНК-топоизомеразы I

Топоизомеразы I регулируют топологическое состояние клеточной ДНК путем разрыва и последующего за релаксацией суперспиралей лигирования цепей ДНК [40, 41]. Ингибиторы ДНК-топоизомеразы I оказывают цитотоксическое действие на реплицирующиеся клетки, предотвращая повторное лигирование ДНК и приводя к повреждению ДНК и последующей гибели клеток в результате апоптоза [37]. Производное камптотецина дерукстекан (DX-8951f) – пример ингибитора ДНК-топоизомеразы I с благоприятными характеристиками, обладающего мощной противоопухо-

левой активностью широкого спектра. Цитотоксин DX-8951f не является субстратом гена MDR1 (Multi-Drug Resistance 1) и, следовательно, может быть эффективен в лечении резистентных для эмтанзина (DM1) клеток посредством механизмов, от которых зависит отток лекарственного средства транспортерами ABC (ATP-binding cassette transporters). Сацитузумаб говитекан (IMMU-132), нацеленный на TROP2, и HER2-направленный конъюгат трастузумаб дерукстекан (DS-8201) являются двумя наиболее современными терапевтическими конъюгатами на основе камптотецина и входят в число «прорывных» лекарственных препаратов для лечения HER2-положительного метастатического РМЖ и трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) [42].

Интернализация терапевтических конъюгатов и возможные подходы к ее усилению

Канонический механизм действия конъюгатов антител с цитотоксическими агентами включает связывание с целевым антигеном, интернализацию комплекса «антиген-конъюгат» внутрь опухолевой клетки, метаболизм комплекса в лизосомах и эндосомах с последующим высвобождением цитотоксического агента. Эффективная интернализация комплекса «антиген-конъюгат» имеет решающее значение для расщепления линкера лизосомальными протеолитическими ферментами или восстановительными условиями и, следовательно, для противоопухолевой активности препарата.

Скорость интернализации HER2 может регулироваться уровнем его экспрессии, посредством связывания антител с HER2 и взаимодействием с его партнерами по димеризации. Рецептор HER2 существует в состоянии динамического равновесия между эндоцитозом и рециркуляцией на поверхности клетки. Кластеризация рецепторов на поверхности клетки может приводить к быстрой интернализации рецепторов. Связывание рецептора HER2 с антителом способствует кластеризации HER2 и эндоцитозу комплекса рецептора и антитела внутрь клетки. Интересно, что биспецифические антитела способны индуцировать кластеризацию рецептора HER2 и усиливать интернализацию по сравнению с мкАТ, нацеленными на один домен [43]. Другой фактор – высокая плотность экспрессии HER2, способствует образованию гомодимеров и олигомеров HER2, а также высокой плотности кластеризации, а следовательно, повышает скорость интернализации HER2. Так, интернализация трастузумаба наиболее эффективна в областях мембранных складок опухолевых клеток, где плотность HER2 самая высокая [44].

Однако даже при высокой экспрессии HER2 комплекс «HER2-антиген» не всегда может подвергаться интернализации и высвобождению полезной нагрузки, находясь в зависимости от конформации и расположения рецептора. Так, повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 1 типа (EGFR) способствует образованию гетеродимеров «EGFR/HER2», уменьшает количество гомодимеров «HER2/HER2» и эффективность кластеризации HER2, что снижает как эффективность интернализации, так и противоопухолевую эффективность лекарственных препаратов на основе трастузумаба. В свою очередь, фармакологическое ингибирование EGFR посредством связывания с цетуксимабом усиливает их интернализацию и противоопухолевую активность [45].

Другим примером фармакологического воздействия усиления интернализации является способность нератиниба, необратимого ингибитора пан-HER-киназы, увеличивать полиубиквитинирование и последующую интернализацию рецептора HER2 посредством диссоциации белков теплового шока 90 (HSP90) в HER2-амплифицированных или мутантных опухолевых клетках [46].

Лекарственные препараты, одобренные для клинического применения

Первым конъюгатом «антитело-лекарственное средство», одобренным FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2013 г. для терапии распространенного HER2-положительного РМЖ, стал трастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®). Трастузумаб эмтанзин представляет собой молекулу трастузумаба, конъюгированную через нерасщепляемый малеимидный линкер малеимидометилциклогексан-1-карбоксилата (mcc) с высокоактивным цитотоксином эмтанзином (DM1) в соотношении (DAR) 3,5 молекулы цитотоксина на антитело.

На основании данных двух крупных клинических исследований EMILIA и TH3RESA трастузумаб эмтанзин показан к применению при метастатическом HER2-положительным РМЖ в качестве терапии второй линии [6, 47]. Согласно рандомизированному многоцентровому клиническому исследованию III фазы EMILIA (NCT00829166), у пациентов с HER2-положительным РМЖ, прогрессирующим после терапии трастузумабом и таксаном, эффективность терапии трастузумабом эмтанзином выше по сравнению с терапией капецитабином и лапатинибом (медиана ОВ – 29,9 мес [95 % ДИ 26,3–34,1] *vs* 25,9 мес [95 % ДИ 22,7–28,3], коэффициент риска – 0,75 [95 % ДИ 0,64–0,88]) [47]. Рандомизированное открытое исследование III фазы TH3RESA (NCT01419197), включавшее в себя пациентов, получавших ранее две или более схемы лечения, показало, что терапия трастузумабом эмтанзином приводила к значительному улучшению общей выживаемости по сравнению с лечением по выбору врача (медиана ОВ – 22,7 мес [95 % ДИ 19,4–27,5] *vs* 15,8 мес [13,5–18,7]; коэффициент риска – 0,68 [95 % ДИ 0,54–0,85] [6]. Данные рандомизированного

многоцентрового открытого исследования III фазы KATHERINE (NCT01772472) указали на возможность расширения спектра применения трастузумаба эмтанзина [7]. Среди пациенток с HER2-положительным РМЖ, у которых после завершения неоадъювантной терапии сохранялась опухоль, риск прогрессирования заболевания или смерти при применении трастузумаба эмтанзина в адъювантном режиме был на 50 % ниже, чем при монотерапии трастузумабом [7]. Однако при рассмотрении трастузумаба эмтанзина в качестве основной неоадъювантной терапии рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы KRISTINE (NCT02131064) выявило, что трастузумаб эмтанзин в сочетании с пертузумабом уступает традиционной неоадъювантной системной химиотерапии в комбинации с двойной HER2-блокадой трастузумабом и пертузумабом. Полный ответ на лечение был достигнут у 44,4 % больных в группе трастузумаба эмтанзина в сочетании с пертузумабом по сравнению с 55,7 % в группе доцетаксела, карбоплатина в сочетании с трастузумабом и пертузумабом (95 % ДИ от -20,5 до -2,0 p=0,016). При этом в группе трастузумаба эмтанзина в сочетании с пертузумабом реже наблюдались нежелательные явления III–IV степени (13 *vs* 64 %) или серьезные нежелательные явления (5 *vs* 29 %), чем в группе контроля [8].

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd, Enhertu®, ранее DS-8201a)

Новым многообещающим HER2-направленным терапевтическим препаратом, разработанным для улучшения характеристик конъюгатов «антитело-лекарственное средство» и одобренным FDA, является трастузумаб дерукстекан (T-DXd, Enhertu®, ранее DS-8201a). Трастузумаб дерукстекан представляет собой молекулу трастузумаба, конъюгированную с дерукстеканом (DXd) – ингибитором ДНК-топоизомеразы I – через малеимидный тетрапептидный линкер (Gly-Gly Phe-Gly), избирательно расщепляемый катепсинами, активность которых повышена в раковых клетках и в опухолевом микроокружении. После высвобождения внутри клетки цитотоксин дерукстекан связывается с расщепляемыми топоизомеразой I ДНК-комплексами и стабилизирует их, что приводит к индукции двухцепочечных разрывов ДНК и апоптозу клетки [48]. Трастузумаб дерукстекан обладает соотношением цитотоксина к антителу (DAR), равным 8, что более чем в 2 раза превышает DAR трастузумаба эмтанзина и обеспечивает мощный цитостатический эффект. Кроме того, дерукстекан обладает высокой проницаемостью мембраны, что позволяет оказывать цитотоксическое воздействие посредством «эффекта свидетеля» на опухолевые клетки в непосредственной близости от клеток-мишеней, независимо от уровня их экспрессии HER2. Данные особенности способствуют противоопухолевому эффекту препарата как при опухолях с высоким уровнем экспрессии HER2, так и в новообразованиях с низкой экспрессией [49].

Дополнительно обнаружено усиление противоопухолевого иммунитета при применении трастузумаба дерукстекана. Исследование с использованием иммунокомпетентной мышиной модели с опухолью человека, экспрессирующей HER2, на клеточной линии CT26.WT показало повышенную экспрессию CD86 на дендритных клетках, повышенную экспрессию PD-L1 и главного комплекса гистосовместимости (MHC) класса I в опухолевых клетках с последующим отторжением опухолевых клеток адаптивными иммунными клетками [50, 51].

По результатам исследования фазы II DESTINY-Breast01 (NCT03248492), трастузумаб дерукстекан одобрен в FDA в 2020 г. в рамках ускоренного одобрения для лечения больных неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ, получивших две или более линии анти-HER2-терапии [52, 53]. В 2022 г. получены дополнительные результаты, доказывающие эффективность трастузумаба дерукстекана: частота объективного ответа (ЧОО) составила 62,0 % [95 % ДИ 54,5–69,0 %] у пациенток, получавших 5,4 мг/кг трастузумаба дерукстекана каждые 3 нед (n=184), медиана общей выживаемости (ОВ) – 29,1 мес (95 % ДИ 24,6–36,1 мес), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 19,4 мес [95 % ДИ 14,1–25,0 мес) [10].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем DESTINY-Breast03 проведена оценка эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана по сравнению с трастузумабом эмтанзином. В исследование включены пациентки с HER2-положительным неоперабельным или метастатическим РМЖ, у которых наблюдалось прогрессирование в процессе лечения трастузумабом и таксанами или после проведенной терапии. Монотерапия трастузумабом дерукстеканом показала практически в 4 раза большую эффективность по сравнению с монотерапией трастузумабом эмтанзином на момент окончания сбора данных. При этом медиана ВБП в группе трастузумаба дерукстекана составила 29,0 мес (95 % ДИ 23,7–40,0 мес) против 7,2 мес (95 % ДИ 6,8–8,3 мес) в группе трастузумаба эмтанзина [КР 0,30; 95 % ДИ 0,24–0,38]. Через 36 мес ВБП составила 45,7 % (95 % ДИ, 38,9–52,2 %) против 12,4 % (95 % ДИ 8,1–17,7 %). Наблюдалась тенденция к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 52,6 мес (95 % ДИ 48,7 мес – нд) при применении трастузумаба дерукстекана против 42,7 мес (95 % ДИ 35,4 мес – нд) при терапии трастузумабом эмтанзином, риск смерти был снижен на 27 % [КР 0,73; 95 % ДИ 0,56–0,94]; ЧОО составила 78,9 % (95 % ДИ 73,5–83,7 %) для трастузумаба дерукстекана по сравнению с 36,9 %

(95 % ДИ 31,0–43,0 %) для трастузумаба эмтанзина. Прогрессирование наблюдалось у 1,1 % пациенток, леченных трастузумабом дерукстеканом, и у 17,5 % больных из группы трастузумаба эмтанзина [54]. Количество нежелательных явлений ≥III степени было схожим – у 56 и 52 % больных соответственно. Характерные для трастузумаба дерукстекана лекарственно-ассоциированное интерстициальное заболевание легких или пневмонит установлены у 15 % пациенток, принимавших трастузумаб дерукстекан, и у 3 % пациенток, получавших трастузумаб эмтанзин, при этом ни в одной из групп не было нежелательных реакций IV–V степени [11]. Исследование подтвердило удовлетворительный профиль безопасности трастузумаба дерукстекана, отсутствие кумулятивной токсичности при его применении и показало клиническое преимущество этого препарата перед трастузумабом эмтанзином, включенным в стандарты HER2-направленной терапии.

Инновационные лекарственные средства

Трастузумаб дуокармазин (SYD985) представляет собой молекулу трастузумаба, нековалентно связанную с цитотоксином дуокармицином посредством расщепляемого линкера (vc-seco-DUBA). Цитотоксический агент дуокармицин (DUBA), связываясь с малой бороздкой ДНК, необратимо алкилирует ДНК как в делящихся, так и в неделящихся клетках. Повреждение ДНК приводит к митохондриальному стрессу, нарушению транскрипции ДНК и апоптозу. При этом, благодаря мембранопроницаемой природе цитотоксина в комплексе с линкером, расщепляемым цистеиновыми протеазами, такими как катепсин B, присутствующими в эндосомах и лизосомах опухолевых клеток, последующее высвобождение дуокармицина путем диффузии способствует «эффекту свидетеля», обеспечивающего активность препарата и в опухолевых клетках с низкой экспрессией HER2.

Эффективность и безопасность трастузумаба дуокармазина оценена в рандомизированном многоцентровом исследовании 3 фазы TULIP III (NCT03262935) в сравнении с препаратами, назначенными по выбору лечащего врача у пациенток с HER2-положительным местнораспространенным или метастатическим РМЖ, получивших две или более линии терапии или терапию трастузумабом эмтанзином. Медиана ВБП при терапии трастузумаба дуокармазина значительно отличалась и составила 7,0 мес [95 % ДИ 5,4–7,2] по сравнению с 4,9 мес [95 % ДИ 4,0–5,5] при лечении по выбору врача. Наиболее частыми побочными эффектами трастузумаба дуокармазина явились офтальмологическая токсичность (конъюнктивит –38,2 %, кератит – 38,2 %) и интерстициальные заболевания легких/пневмонит – 7,6 % [13].

ARX788 (Ambrx Inc.). Конъюгат нового поколения, разработанный для обеспечения гомогенности и химической стабильности, *ARX788*, представляет собой HER2-направленное моноклональное антитело, ковалентно связанное с ингибитором тубулина амберстатином (AS269, является запатентованной версией монометилауристатина F (MMAF)) с соотношением лекарственного средства к антителу (DAR) 1,9. Традиционное конъюгирование антитела и цитотоксина предполагает использование нативных, экспонированных на поверхности антитела, лизинов или цистеинов. Неспецифическая конъюгация приводит к образованию смеси с переменным соотношением лекарственного средства к антителу (DAR) и неопределенными сайтами конъюгации, которые часто нестабильны в пуле крови. От других разработанных терапевтических конъюгатов ARX788 отличает использование технологии сайт-специфической оксимной конъюгации посредством включения в антитело неприродной аминокислоты пара-ацетилфенилаланина (pAF), которая лишает препарат описанных выше недостатков [55]. Другой отличительной чертой является наличие нерасщепляемого высокогидрофобного линкера с ограниченной клеточной проницаемостью. Стабильный линкер снижает системную токсичность разрабатываемого препарата, но лишает эффекта «уничтожения свидетеля», который используется в таких HER2-нацеленных конъюгатах, как трастузумаб дерукстекан и трастузумаб дуокармазин, для цитотоксического воздействия на опухолевые клетки с низким уровнем HER2. В то же время доклинические исследования показали высокую активность ARX788 в опухолях с различной экспрессией HER2, а также T-DM1-резистентных новообразованиях [56]. Клиническое исследование I фазы подтвердило эффективность и низкую системную токсичность ARX788. При рекомендуемой дозе для II фазы 1,5 мг/кг частота объективного ответа составила 65,5 % [95 % ДИ], а медиана выживаемости без прогрессирования – 17,02 мес (95 % ДИ, 10,09 – не достигнуто) [16]. На данный момент продолжается рандомизированное исследование II фазы у HER2-положительных пациенток с метастатическим раком молочной железы ACE-Breast-03 (NCT04829604).

Занидатамаб зоводотин (ZW49). В новом исследуемом конъюгате занидатамабе зоводадотине (ZW49) молекулой-носителем является биспецифическое моноклональное антитело занидатамаб (ZW25), нацеленное на II и IV субдомены HER2 (субдомены, на которые нацелены пертузумаб и трастузумаб соответственно). Занидатамаб способствует кластеризации рецепторов, при которой каждый рецептор HER2 может быть мишенью для двух молекул антител занидатамаба [57]. Занидатамаб нековалентно связан через расщепляемый линкер с ингибитором сборки тубулиновых микротрубочек, монометилауристатином E (MMAE). Доклинические данные продемонстрировали ускоренную интернализацию занидатамаба зо-

водотина по сравнению с конъюгатами на основе моноспецифического трастузумаба, а также противоопухолевый эффект на клеточных моделях с высокой и низкой экспрессией HER2, моделях с метастазами в головной мозг [58]. Безопасность и переносимость ZW49 оцениваются в I фазе клинического исследования при метастатическом РМЖ, экспрессирующем HER2 (NCT03821233) [17].

MRG002 – новый HER2-направленный конъюгат, состоящий из модифицированного сахаром трастузумаба и разрушающего микротрубочки агента монометилауристатина E (MMAE), соединенных через расщепляемый валин-цитруллиновый (vc) пептидный линкер. В доклинических исследованиях доказана эффективность MRG002 при HER2-положительном РМЖ, а также при РМЖ с низкой экспрессией HER2. Конъюгат продемонстрировал схожую с трастузумабом аффинность связывания, но значительно более низкую активность антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). В дополнение к мощной цитотоксичности *in vitro*, применение MRG002 вызывало регрессию опухоли в моделях ксенотрансплантатов *in vivo* с высокой и средней/низкой экспрессией HER2. Кроме того, установлена повышенная противоопухолевая активность при использовании MRG002 в сочетании с антителом против рецептора PD-1 (Programmed cell death-1, CD279) [59]. На данный момент в Китае проходят клинические исследования II фазы MRG002 в качестве терапии пациенток с HER2-положительным неоперабельным местнораспространенным или метастатическим РМЖ, получавших ранее терапию трастузумабом и ингибитором тирозинкиназы HER2, у пациенток с местнораспространенным или метастатическим РМЖ с низким уровнем HER2, а также у больных HER2-положительным неоперабельным местнораспространенным или метастатическим раком уротелия [18].

Диситамаб ведотин (RC48, **Aidixi®)** так же, как и MRG002, представляет собой мАТ, связанное через расщепляемый валин-цитруллиновый линкер с цитотоксическим агентом MMAE. Отличительной чертой является использование в качестве носителя мАТ гертузумаба, воздействующего на различные эпитопы рецептора HER2.

По сравнению с трастузумабом гертузумаб показал в 3,7 раза более высокое сродство к HER2 и обладает более мощной активностью антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) в клетках рака желудка NCI-N87 *in vitro* [38]. Расщепляемый vc-линкер, используемый в этом конъюгате, обеспечивает значительный «эффект свидетеля». Согласно исследованиям *in vivo,* несмотря на то, что концентрация диситамаба ведотина в сыворотке крови мышей была выше, чем в опухолях, воздействие MMAE в новообразовании оказалось примерно в 200 раз выше, что объяснялось низкой токсичностью конъюгата [60].

В 2021 г. диситамаб ведотин получил одобрение в Китае для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком желудка с повышенной экспрессией HER2 (IHC2+ или 3+), получавших не менее двух режимов системной химиотерапии. В 2022 г. препарат был также одобрен в Китае для терапии пациентов с HER2-положительным (IHC2+/3+) местнораспространенным или метастатическим раком уротелия, получавших ранее химиотерапию [14]. Многочисленные клинические испытания, оценивающие диситамаб ведотин, продолжаются при других солидных опухолях [14]. В клиническом исследовании фазы I/Ib диситамаб ведотин продемонстрировал многообещающую эффективность с благоприятным профилем безопасности при дозировке 2,0 мг/кг у пациенток с поздними стадиями РМЖ как с повышенной экспрессией HER2, так и низким уровнем HER2. Уровни объективного ответа составили 42,9 % (95 % ДИ 21,8–66,0 %) и 33,3 % (95 % ДИ 22,2–46,0 %), со средней ВБП – 5,7 мес (95 % ДИ 5,3–8,4 мес) и 5,1 мес (95 % ДИ: 4,1–6,6 мес) у больных РМЖ с повышенной экспрессией HER2 и низким уровнем HER2 соответственно. Нежелательные явления (НЯ) ≥III степени развивались примерно в 5 % случаев и включали снижение количества нейтрофилов (17,6 %), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (13,2 %), астению (11,0 %), снижение количества лейкоцитов (9,6 %), периферическую нейропатию, в виде гипостезии (5,9 %) и нейротоксичности (0,7 %), а также болевые ощущения (5,9 %) [15].

FS-1502 представляет собой HER2-направленный конъюгат на основе мкАТ, аналога трастузумаба, и цитотоксического агента MMAF, ингибирующего полимеризацию тубулина, соединенных через расщепляемый β-глюкуронидный линкер с соотношением DAR=2. Для данного терапевтического конъюгата разработан новый запатентованный метод сайт-специфичной конъюгации и высокостабильный линкер. Продемонстрировано, что сайт-специфичная конъюгация с низким значением DAR=2 превосходит другие терапевтические конъюгаты с более высоким DAR благодаря меньшей агрегации, медленному системному клиренсу и меньшей токсичности. FS-1502 продемонстрировал эффективную остановку клеточного цикла и повышенную HER2-направленную цитотоксичность по сравнению с трастузумабом эмтанзином в доклинических исследованиях *in vitro*. На данный момент продолжается многоцентровое одногрупповое открытое клиническое исследование фазы I с фазой эскалации дозы для оценки безопасности и переносимости FS-1502 у пациентов с HER2-выраженными злокачественными солидными опухолями на поздних стадиях (фаза 1a) и с расширенной когортой (фаза 1b) для оценки эффективности FS-1502 у пациенток с метастатическим HER2-положительным РМЖ.

По предварительным опубликованным данным, ЧОО – 53,7 % (95 % ДИ, 41,1–66,0 %), включая подтвержденную ЧОО, равную 37,5 %. FS-1502 также показал противоопухолевую активность при РМЖ с низкой экспрессией HER2, ЧОО составила 26,1 %. Наиболее частыми НЯ ≥III степени были гипокалиемия (15,3 %) и снижение количества тромбоцитов (8,0 %), у 3,3 % пациентов наблюдался пневмонит; у 2,7 % – обратимые глазные явления III степени. В целом, FS-1502 характеризовался хорошей переносимостью и продемонстрировал многообещающую противоопухолевую эффективность при HER2-положительном РМЖ [19].

BL-M07D1 – конъюгат HER2-направленного мкАТ и нового ингибитора топоизомеразы I (Ed-04), соединенных линкером, расщепляемым катепсином B. Соотношение DAR составляет 8. В доклинических исследованиях *in vivo* BL-M07D1 продемонстрировал более высокую противоопухолевую активность в различных моделях HER2-экспрессирующих опухолей по сравнению с трастузумабом эмтанзином и трастузумабом дерукстеканом. При этом BL-M07D1, продемонстрировав выраженный «эффект свидетеля», оказался более эффективным в моделях *in vivo* с низкой экспрессией HER2 и смешанных моделях ксенотрансплантатов HER2-положительных/отрицательных по сравнению с трастузумабом дерукстеканом. На данный момент проводится фаза I клинического исследования для изучения безопасности и переносимости BL-B07D1 при местнораспространенном или метастатическом HER2-+ РМЖ, РМЖ с низкой экспрессией HER2 и другими солидными опухолями. Согласно предварительным данным, фаза эскалации дозы BL-M07D1 достигла 5,0 мг/кг без токсичности, ограничивающей дозу. Наиболее частыми НЯ (НЯ всех степеней/НЯ III степени и выше) явились лейкопения (60/13 %), нейтропения (58/21 %), интерстициальные заболевания легких не наблюдались. Предварительные данные указывают на многообещающие результаты для BL-M07D1 для терапии HER2-экспрессирующих злокачественных новообразований у пациентов, получавших ранее интенсивное лечение, с оптимальными безопасностью и переносимостью [20].

Заключение

Достижения в области химии, фармакологии и иммунологии привели к разработке новых терапевтических конъюгатов, демонстрирующих клинически значимую эффективность при HER2-положительном раке молочной железы. Совершенствование конструкции и понимание механизмов взаимодействия таргетных конъюгатов и опухоли способствуют новым клиническим успехам, что может обеспечить не только преимущество в выживании по сравнению с традиционной терапией, но и значительно улучшить качество жизни больных с HER2-положительным статусом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Cheng X.* A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. Genes (Basel). 2024; 15(7): 903. doi: 10.3390/genes15070903.

2. *Hamilton E., Shastry M., Shiller S.M., Ren R.* Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer. Cancer Treat Rev. 2021; 100: 102286. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102286.

3. *Filho O.M., Viale G., Stein S., Trippa L., Yardley D.A., Mayer I.A., Abramson V.G., Arteaga C.L., Spring L.M., Waks A.G., Wrabel E., DeMeo M.K., Bardia A., Dell'Orto P., Russo L., King T.A., Polyak K., Michor F., Winer E.P., Krop I.E.* Impact of HER2 Heterogeneity on Treatment Response of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer: Phase II Neoadjuvant Clinical Trial of T-DM1 Combined with Pertuzumab. Cancer Discov. 2021; 11(10): 2474–87. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1557.

4. *Swain S.M., Shastry M., Hamilton E.* Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. Nat Rev Drug Discov. 2023; 22(2): 101–26. doi: 10.1038/s41573-022-00579-0.

5. *Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K.; Emilia Study Group*. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012; 367(19): 1783–91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.

6. *Krop I.E., Kim S.-B., Martin A.G., LoRusso P.M., Ferrero J.-M., Badovinac-Crnjevic T., Hoersch S., Smitt M., Wildiers H.* Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017; 18(6): 743–54. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3.

7. *von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A.K., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wülfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski D., Smitt M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer C.E., Jr. Katherine Investigators.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380(7): 617–28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.

8. *Hurvitz S.A., Martin M., Symmans W.F., Jung K.H., Huang C.S., Thompson A.M., Harbeck N., Valero V., Stroyakovskiy D., Wildiers H., Campone M., Boileau J.F., Beckmann M.W., Afenjar K., Fresco R., Helms H.J., Xu J., Lin Y.G., Sparano J., Slamon D.* Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(1): 115–26. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30716-7.

9. *Perez E.A., Barrios C., Eiermann W., Toi M., Im Y.H., Conte P., Martin M., Pienkowski T., Pivot X., Burris H., Petersen J.A., Stanzel S., Strasak A., Patre M., Ellis P.* Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III Marianne Study. J Clin Oncol. 2017; 35(2): 141–48. doi: 10.1200/jco.2016.67.4887.

10. *Saura C., Modi S., Krop I., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Iwata H., Tsurutani J., Sohn J., Mathias E., Liu Y., Cathcart J., Singh J., Yamashita T.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial. Ann. of Oncol. 2024; 35(3): 302–7. doi: 10.1016/j.annonc.2023.12.001.

11. *Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.P., Im S.A., Jacot W., Ganju V., Chiu J.W.Y., Xu B., Hamilton E., Madhusudan S., Iwata H., Altintas S., Henning J.W., Curigliano G., Perez-Garcia J.M., Kim S.-B., Petry V., Huang C.S., Li W., Frenel J.S., Antolin S., Yeo W., Bianchini G., Loi S., Tsurutani J., Egorov A., Liu Y., Cathcart J., Ashfaque S., Cortés J.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2023; 401(10371): 105–17. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.

12. *André F., Hee Park Y., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila Gregori J., De Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duhoux F.P., Fehm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu C., Egorov A., Krop I.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (Destiny-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023; 401(10390): 1773–85. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00725-0.

13. *A multi-centre, open-label*, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer (TULIP). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2017. [Internet]. [cited 19.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03264664.

14. *Shi F., Liu Y., Zhou X., Shen P., Xue R., Zhang M.* Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy. Drug Deliv. 2022; 29(1): 1335–44. doi: 10.1080/10717544.2022.2069883.

15. *Wang J., Liu Y., Zhang Q., Li W., Feng J., Wang X., Fang J., Han Y., Xu B.* Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I/Ib study. Cancer Commun (Lond). 2024; 44(7): 833–51. doi: 10.1002/cac2.12577.

16. *Zhang J., Ji D., Shen W., Xiao Q., Gu Y., O'Shaughnessy J., Hu X.* Phase I Trial of a Novel Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate, ARX788, for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2022: 1–10. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-22-0456.

17. *A phase 1 study* of ZW49 in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic HER2-expressing cancers. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2019. [Internet]. [cited 19.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03821233.

18. *Michelon I., Dacoregio M.I., Vilbert M., Priantti J., do Rego Castro C.E., Vian L., Tarantino P., de Azambuja E., Cavalcante L.* Antibody-drug conjugates in patients with advanced/metastatic HER2-low-expressing breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2024; 16: 17588359241297079. doi: 10.1177/17588359241297079.

19. *Li Q., Cheng Y., Tong Z., Liu Y., Wang X., Yan M., Chang J., Wang S., Du C., Li L., Wu C., Wang M., Wang Z., Wu Z., Wang X., Jin Y., Diao L., Sun Y., Zhang Y., Hui A.-M., Xu B.* HER2-targeting antibody drug conjugate FS-1502 in HER2-expressing metastatic breast cancer: a phase 1a/1b trial. Nat Commun. 2024; 15(1): 5158. doi: 10.1038/s41467-024-48798-w.

20. *A phase I clinical study* to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic characteristics, and preliminary efficacy of BL-M07D1 injection in patients with locally advanced or metastatic HER2-positive/low-expression breast cancer and other solid tumors. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2022. [Internet]. [cited 19.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461768.

21. *Dan N., Setua S., Kashyap V.K., Khan S., Jaggi M., Yallapu M.M., Chauhan S.C.* Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: Chemistry to Clinical Implications. Pharmaceuticals (Basel). 2018; 11(2): 32. doi: 10.3390/ph11020032.

22. *Jin Y., Schladetsch M.A., Huang X., Balunas M.J., Wiemer A.J.* Stepping forward in antibody-drug conjugate development. Pharmacol Ther. 2022; 229: 107917. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107917.

23. *Hoffmann R.M., Coumbe B.G.T., Josephs D.H., Mele S., Ilieva K.M., Cheung A., Tutt A.N., Spicer J.F., Thurston D.E., Crescioli S., Karagiannis S.N.* Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs). Oncoimmunology. 2017; 7(3): e1395127. doi: 10.1080/2162402x.2017.1395127.

24. *Musolino A., Gradishar W.J., Rugo H.S., Nordstrom J.L., Rock E.P., Arnaldez F., Pegram M.D.* Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy. J Immunother Cancer. 2022; 10(1): e003171. doi: 10.1136/jitc-2021-003171.

25. *Li F., Liu S.* Focusing on NK cells and ADCC: A promising immunotherapy approach in targeted therapy for HER2-positive breast cancer. Front Immunol. 2022; 13: 1083462. doi: 10.3389/fimmu.2022.1083462.

26. *Qi T., Cao Y.* In Translation: FcRn across the Therapeutic Spectrum. Int J Mol Sci. 2021; 22(6): 3048. doi: 10.3390/ijms22063048.

27. *Ward E.S., Ober R.J.* Targeting FcRn to Generate Antibody-Based Therapeutics. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892–904. doi: 10.1016/j.tips.2018.07.007.

28. *Leipold D., Prabhu S.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Design of Therapeutic Antibodies. Clin Transl Sci. 2019; 12(2): 130–39. doi: 10.1111/cts.12597.

29. *Deonarain M.P., Yahioglu G.* Current strategies for the discovery and bioconjugation of smaller, targetable drug conjugates tailored for solid tumor therapy. Expert Opin Drug Discov. 2021; 16(6): 613–24. doi: 10.1080/17460441.2021.1858050.

30. *Tolmachev V., Orlova A., Sörensen J.* The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. Semin Cancer Biol. 2021; 72: 185–97. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005.

31. *Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Hober S., Deyev S., Sörensen J., Tolmachev V.* Direct Intra-Patient Comparison of Scaffold Protein-Based Tracers, [99mTc]Tc-ADAPT6 and [99mTc]Tc-(HE)3-G3, for Imaging of HER2-Positive Breast Cancer. Cancers (Basel). 2023; 15(12): 3149. doi: 10.3390/cancers15123149.

32. *Yin W., Xu T., Ding H., Zhang J., Bodenko V., Tretyakova M.S., Belousov M.V., Liu Y., Oroujeni M., Orlova A., Tolmachev V., Gräslund T., Vorobyeva A.* Comparison of HER2-targeted affibody conjugates loaded with auristatin- and maytansine-derived drugs. J Control Release. 2023; 355: 515–27. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.02.005.

33. *Xu T., Zhang J., Oroujeni M., Tretyakova M.S., Bodenko V., Belousov M.V., Orlova A., Tolmachev V., Vorobyeva A., Gräslund T.* Effect of Inter-Domain Linker Composition on Biodistribution of ABD-Fused Affibody-Drug Conjugates Targeting HER2. Pharmaceutics. 2022; 14(3): 522. doi: 10.3390/pharmaceutics14030522.

34. *Liu Y., Xu T., Vorobyeva A., Loftenius A., Bodenko V., Orlova A., Frejd F.Y., Tolmachev V.* Radionuclide Therapy of HER2-Expressing Xenografts Using [(177)Lu]Lu-ABY-027 Affibody Molecule Alone and in Combination with Trastuzumab. Cancers (Basel). 2023; 15(9): 2409. doi: 10.3390/cancers15092409.

35. *Liu Y., Güler R., Liao Y., Vorobyeva A., Widmark O., Meuleman T.J., Koijen A., van den Bos L.J., Naasz R., Bodenko V., Orlova A., Ekblad C., Tolmachev V., Frejd F.Y.* Biologic Evaluation of a Heterodimeric HER2-Albumin Targeted Affibody Molecule Produced by Chemo-Enzymatic Peptide Synthesis. Pharmaceutics. 2022; 14(11): 2519. doi: 10.3390/pharmaceutics14112519.

36. *Sheyi R., de la Torre B.G., Albericio F.* Linkers: An Assurance for Controlled Delivery of Antibody-Drug Conjugate. Pharmaceutics. 2022; 14(2). doi: 10.3390/pharmaceutics14020396.

37. *Yaghoubi S., Karimi M.H., Lotfinia M., Gharibi T., Mahi-Birjand M., Kavi E., Hosseini F., Sineh Sepehr K., Khatami M., Bagheri N., Abdollahpour-Alitappeh M.* Potential drugs used in the antibody–drug conjugate (ADC) architecture for cancer therapy. J Cell Physiol. 2020; 235(1): 31–64. doi: 10.1002/jcp.28967.

38. *Wang Z., Li H., Gou L., Li W., Wang Y.* Antibody-drug conjugates: Recent advances in payloads. Acta Pharm Sin B. 2023; 13(10): 4025–59. doi: 10.1016/j.apsb.2023.06.015.

39. *Pahl A., Lutz C. Hechler T.* Amanitins and their development as a payload for antibody-drug conjugates. Drug Discovery Today: Technologies. 2018; 30: 85–89. doi: 10.1016/j.ddtec.2018.08.005.

40. *Yamato M., Hasegawa J., Maejima T., Hattori C., Kumagai K., Watanabe A., Nishiya Y., Shibutani T., Aida T., Hayakawa I., Nakada T., Abe Y., Agatsuma T.* DS-7300a, a DNA Topoisomerase I Inhibitor, DXd-Based Antibody-Drug Conjugate Targeting B7-H3, Exerts Potent Antitumor Activities in Preclinical Models. Mol Cancer Ther. 2022; 21(4): 635–46. doi: 10.1158/1535-7163.mct-21-0554.

41. *Трещалин М.И., Неборак Е.В.* Топоизомеразы: особенности действия, классификация, клеточные функции, ингибиторы, антрафурандион. Российский онкологический журнал. 2018; 23(2): 60–70. [*Treshalin M.I., Neborak E.V.* Topoisomerases: features of the action, classification, cell functions, inhibition, anthrafurandion. Russian Journal of Oncology. 2018; 23(2): 60–70. (in Russian)]. doi: 10.18821/1028-9984-2018-23-2-60-70. EDN: NLIRIC

42. *Takegawa N., Nonagase Y., Yonesaka K., Sakai K., Maenishi O., Ogitani Y., Tamura T., Nishio K., Nakagawa K., Tsurutani J.* DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. Int J Cancer. 2017; 141(8): 1682–89. doi: 10.1002/ijc.30870.

43. *Gu Y., Wang Z., Wang Y.* Bispecific antibody drug conjugates: Making 1+1>2. Acta Pharm Sin B. 2024; 14(5): 1965–86. doi: 10.1016/j.apsb.2024.01.009.

44. *Fehling-Kaschek M., Peckys D.B., Kaschek D., Timmer J., Jonge N.* Mathematical modeling of drug-induced receptor internalization in the HER2-positive SKBR3 breast cancer cell-line. Sci Rep. 2019; 9(1): 12709. doi: 10.1038/s41598-019-49019-x.

45. *Gupta A., Michelini F., Shao H., Yeh C., Drago J.Z., Liu D., Rosiek E., Romin Y., Ghafourian N., Thyparambil S., Misale S., Park W., de Stanchina E., Janjigian Y.Y., Yaeger R., Li B.T., Chandarlapaty S.* EGFR-directed antibodies promote HER2 ADC internalization and efficacy. Cell Rep Med. 2024; 5(11): 101792. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101792.

46. *Li B.T., Michelini F., Misale S., Cocco E., Baldino L., Cai Y., Shifman S., Tu H.Y., Myers M.L., Xu C., Mattar M., Khodos I., Little M., Qeriqi B., Weitsman G., Wilhem C.J., Lalani A.S., Diala I., Freedman R.A., Lin N.U., Solit D.B., Berger M.F., Barber P.R., Ng T., Offin M., Isbell J.M., Jones D.R., Yu H.A., Thyparambil S., Liao W.L., Bhalkikar A., Cecchi F., Hyman D.M., Lewis J.S., Buonocore D.J., Ho A.L., Makker V., Reis-Filho J.S., Razavi P., Arcila M.E., Kris M.G., Poirier J.T., Shen R., Tsurutani J., Ulaner G.A., de Stanchina E., Rosen N., Rudin C.M., Scaltriti M.* HER2-Mediated Internalization of Cytotoxic Agents in ERBB2 Amplified or Mutant Lung Cancers. Cancer Discov. 2020; 10(5): 674–87. doi: 10.1158/2159-8290.cd-20-0215.

47. *Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L.* Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(6): 732–42. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30312-1.

48. *Ogitani Y., Aida T., Hagihara K., Yamaguchi J., Ishii C., Harada N., Soma M., Okamoto H., Oitate M., Arakawa S., Hirai T., Atsumi R., Nakada T., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T.* DS-8201a, A Novel HER2-Targeting

ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res. 2016; 22(20): 5097–108. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2822.

49. *Indini A., Rijavec E., Grossi F.* Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. Int J Mol Sci. 2021; 22(9): 4774. doi: 10.3390/ijms22094774.

50. *Martín M., Pandiella A., Vargas-Castrillón E., Díaz-Rodríguez E., Iglesias-Hernangómez T., Martínez Cano C., Fernández-Cuesta I., Winkow E., Perelló M.F.* Trastuzumab deruxtecan in breast cancer. Crit Rev Oncol/Hematol. 2024; 198: 104355. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104355.

51. *Iwata T.N., Ishii C., Ishida S., Ogitani Y., Wada T., Agatsuma T.* A HER2-Targeting Antibody–Drug Conjugate, Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), Enhances Antitumor Immunity in a Mouse Model. Mol Cancer Ther. 2018; 17(7): 1494–1503. doi: 10.1158/1535-7163.mct-17-0749.

52. *Keam S.J.* Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. Drugs. 2020; 80(5): 501–8. doi: 10.1007/s40265-020-01281-4.

53. *Jackson E.B., Simmons C.E., Gelmon K.A.* Destiny-Breast01 Trial: trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2 positive breast cancer. Transl Breast Cancer Res. 2021; 2. doi: 10.21037/tbcr-21-20

54. *Cortés J., Hurvitz S.A., Im S.-A., Iwata H., Curigliano G., Kim S.-B., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Li W., Yonemori K., Bianchini G., Loi S., Borges G.S., Wang X., Bachelot T., Nakatani S., Ashfaque S., Liang Z., Egorov A., Hamilton E.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024. 30(8): 2208–15. doi: 10.1038/s41591-024-03021-7.

55. *Nagaraja Shastri P., Zhu J., Skidmore L., Liang X., Ji Y., Gu Y., Tian F., Yao S., Xia G.* Nonclinical Development of Next-generation Site-specific HER2-targeting Antibody-drug Conjugate (ARX788) for Breast Cancer Treatment. Mol Cancer Ther. 2020; 19(9): 1822–32. doi: 10.1158/1535-7163.mct-19-0692.

56. *Skidmore L., Sakamuri S., Knudsen N.A., Hewet A.G., Milutinovic S., Barkho W., Biroc S.L., Kirtley J., Marsden R., Storey K., Lopez I., Yu W., Fang S.Y., Yao S., Gu Y., Tian F.* ARX788, a Site-specific Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates Potent and Selective Activity in HER2-low and T-DM1-resistant Breast and Gastric Cancers. Mol Cancer Ther. 2020; 19(9): 1833–43. doi: 10.1158/1535-7163.mct-19-1004.

57. *Zhu Y., Zhu X., Wei X., Tang C., Zhang W.* HER2-targeted therapies in gastric cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021; 1876(1): 188549. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188549.

58. *Weisser N.E., Sanches M., Escobar-Cabrera E., O'Toole J., Whalen E., Chan P.W.Y., Wickman G., Abraham L., Choi K., Harbourne B., Samiotakis A., Rojas A.H., Volkers G., Wong J., Atkinson C.E., Baardsnes J., Worrall L.J., Browman D., Smith E.E., Baichoo P., Cheng C.W., Guedia J., Kang S., Mukhopadhyay A., Newhook L., Ohrn A., Raghunatha P., Zago-Schmitt M., Schrag J.D., Smith J., Zwierzchowski P., Scurll J.M., Fung V., Black S., Strynadka N.C.J., Gold M.R., Presta L.G., Ng G., Dixit S.* An anti-HER2 biparatopic antibody that induces unique HER2 clustering and complement-dependent cytotoxicity. Nat Commun. 2023; 14(1): 1394. doi: 10.1038/s41467-023-37029-3.

59. *Li H., Zhang X., Xu Z., Li L., Liu W., Dai Z., Zhao Z., Xiao L., Li H., Hu C.* Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against HER2-positive solid tumors. Antib Ther. 2021; 4(3): 175–84. doi: 10.1093/abt/tbab017.

60. *Li L., Xu M.Z., Wang L., Jiang J., Dong L.H., Chen F., Dong K., Song H.F.* Conjugating MMAE to a novel anti-HER2 antibody for selective targeted delivery. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(24): 12929–37. doi: 10.26355/eurrev_202012_24196.

Поступила/Received 16.09.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 10.01.2025
Принята к публикации/Accepted 02.03.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боденко Виталина Васильевна, лаборант-исследователь научно-образовательной лаборатории химико-фармацевтических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; инженер научно-исследовательского центра «Онкотераностика» исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; лаборант-исследователь отделения радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8061-0837. Researcher ID (WOS): AEU-7385-2022. Author ID (Scopus): 57212209719. ORCID: 0000-0001-5097-9737.

Ларькина Мария Сергеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2812-7907. Author ID (Scopus): 57194542755. ORCID: 0000-0003-1176-2441.

Третьякова Мария Сергеевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Онкотераностика» исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5207-8330. Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0002-5040-931X.

Белоусов Михаил Валерьевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8185-8117. Researcher ID (WOS): Q-3827-2016. Author ID (Scopus): 55808990700. ORCID: 0000-0002-2153-7945.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий инженер лаборатории No 31 ядерного реактора, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

ВКЛАД АВТОРОВ

Боденко Виталина Васильевна: разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, написание статьи.

Ларькина Мария Сергеевна: разработка концепции научной работы, научное редактирование, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Третьякова Мария Сергеевна: подбор и анализ литературных источников, научное редактирование.
Белоусов Михаил Валерьевич: научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Чернов Владимир Иванович: научное 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
Автор Чернов В.И. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Vitalina V. Bodenko, Laboratory research assistant, Scientific and Educational Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Research, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Engineer, Research Center of Oncotheranostics, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University; Laboratory research assistant, Department of Nuclear Therapy and Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AEU-7385-2022. Author ID (Scopus): 57212209719. ORCID: 0000-0001-5097-9737.
Maria S. Larkina, DSc, Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57194542755. ORCID: 0000-0003-1176-2441.
Maria S. Tretyakova, PhD, Junior Researcher, Research Center of Oncotheranostics, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University; Junior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0002-5040-931X.
Mikhail V. Belousov, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-3827-2016. Author ID (Scopus): 55808990700. ORCID: 0000-0002-2153-7945.
Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Innovative Activities, Head of the Department of Nuclear Therapy and Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Engineer, Laboratory No. 31 of Nuclear Research Reactor, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vitalina V. Bodenko: study conception, selection and analysis of literary sources, literature review, writing of the manuscript.
Maria S. Larkina: study conception, writing of the manuscript, scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Maria S. Tretyakova: selection and analysis of literary sources, scientific editing.
Mikhail V. Belousov: scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Vladimir I. Chernov: scientific 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
Prof. V.I. Chernov 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.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-149-161
УДК: 616.37-006.6-092

BY 4.0

Для цитирования: *Сперидонова А.Д., Зарипова А.Р., Гилязова И.Р., Бермишева М.А.* Современные представления о молекулярных механизмах развития и генетической предрасположенности к раку поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 149–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-149-161
For citation: *Speridonova A.D., Zaripova A.R., Gilyazova I.R., Bermisheva M.A.* Contemporary insights into the molecular mechanisms of development and genetic susceptibility to pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 149–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-149-161

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Сперидонова[1], А.Р. Зарипова[1], И.Р. Гилязова[1,2], М.А. Бермишева[1,2]

[1]Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук
Россия, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71
[2]Башкирский государственный медицинский университет
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – заболевание, характеризующееся злокачественными новообразованиями с агрессивным течением и высоким уровнем летальности. Протоковая аденокарцинома составляет около 90 % новообразований поджелудочной железы (ПЖ) и в большинстве случаев детектируется на поздней стадии. В настоящее время эффективного скрининга не существует. **Цель исследования –** обобщение имеющихся данных в научной и медицинской литературе о генах предрасположенности и молекулярных механизмах РПЖ. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed (NCBI), Elibrary, GoogleScholar, включались публикации с января 2000 г. по декабрь 2024 г. Из 959 проанализированных работ 60 использованы для написания обзора, 27 из которых опубликованы за последние пять лет. **Результаты.** До 10 % пациентов с аденокарциномой ПЖ являются носителями герминальных патогенных вариантов, обусловливающих повышенный риск развития РПЖ. Эти варианты встречаются, главным образом, в генах репарации повреждений ДНК. Сложные многоступенчатые генетические изменения происходят в опухолевых клетках, их накопление приводит к инициации ряда онкогенов, которые способствуют развитию РПЖ. Исследования в области молекулярной генетики позволяют выделить группы пациентов с определенными генетическими нарушениями, которым необходимо назначение таргетных препаратов. **Заключение.** Представлен обзор современных представлений о генетической предрасположенности к РПЖ. Описана функциональная/клиническая значимость белков, вовлеченных в патогенез заболевания. Рассмотрены генетические нарушения, характерные для РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, факторы риска, аденокарцинома поджелудочной железы, сигнальный путь, молекулярная классификация, патогенный вариант, ген.

CONTEMPORARY INSIGHTS INTO THE MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND GENETIC SUSCEPTIBILITY TO PANCREATIC CANCER

A.D. Speridonova[1], A.R. Zaripova[1], I.R. Gilyazova[1,2], M.A. Bermisheva[1,2]

[1]Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences
71, Prospect Oktyabrya St., Ufa, 450054, Russia
[2]Bashkir State Medical University
3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia

Бермишева Марина Алексеевна, marina_berm@mail.ru

Abstract

Background. Pancreatic cancer (PC) is an aggressive malignancy with a high mortality rate. Pancreatic ductal adenocarcinoma constitutes approximately 90 % of pancreatic cancers, and is frequently diagnosed at an advanced stage. The disease is distinguished by the presence of tumor micrometastasis prior to the onset of clinical symptoms, as well as rapid progression. There are currently no effective screening methods for the disease. **Aim of the study:** analysis of available literature data about susceptibility genes and molecular mechanisms of PC. **Material and methods.** The search for relevant sources was performed in the PubMed (NCBI), Elibrary, GoogleScholar, publications from January 2000 to December 2024 were included. Of the 959 papers analyzed, 60 were used to write the review, 27 of which were published in the last five years. **Results.** Approximately 10 % of pancreatic adenocarcinoma patients are carriers of germinal pathogenic variants that cause an increased risk of PC. These variants predominantly occur in DNA damage repair genes. Tumor cells undergo complex multistep genetic alterations, and the accumulation of these changes facilitates the activation of various oncogenes that contribute to the progression of PC. Research in the field of molecular genetics makes it possible to identify groups of patients with certain genetic alterations who need to be prescribed targeted drugs. **Conclusion.** This article provides an overview of current understanding of the genetic predisposition to PC. The functional/clinical significance of proteins involved in the pathogenesis of the disease was described. Genetic alterations of PC were discussed.

Key words: pancreatic cancer, risk factors, pancreatic adenocarcinoma, epidemiology, molecular classification, pathogenic variant, gene.

Введение

По данным ВОЗ на 2019 г., рак является основной по значимости причиной смерти населения развитых стран. Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает седьмое место среди всех видов карцином по количеству смертей среди населения обоих полов разных возрастов. За последние 25 лет уровень смертности от РПЖ увеличился более чем в 2 раза [1].

Проблема, связанная с диагностикой и лечением РПЖ, является актуальной, поскольку данный диагноз часто ставится на поздних стадиях опухолевого процесса. Это связано как с неявными симптомами, из-за чего заболевание протекает в скрытой форме, особенно на начальных стадиях, так и с тем, что такие методы визуализации и обработки изображений, как СКТ, МРТ, УЗИ и другие, недостаточно точны и имеют ограничения, в том числе из-за субъективного мнения специалиста. Дополнительной проблемой является то, что лишь 10 % обнаруженных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) оказываются операбельными [2]. Тем не менее за счет совершенствования неинвазивных методов диагностики количество зарегистрированных случаев РПЖ растет из года в год [1].

Факторы риска РПЖ можно разделить на две группы: модифицируемые – курение, ожирение, хронический панкреатит, употребление алкоголя и диета и немодифицируемые – возраст, пол, этническая принадлежность, диабет и отягощенный семейный анамнез. Несмотря на то, что молекулярные подтипы РПЖ почти не рассматриваются как фактор, обусловливающий выбор методов лечения, с накоплением омиксных молекулярных и генетических данных становится возможным определить потенциальные терапевтические мишени для рутинной терапии данного заболевания. Считается, что около 10 % случаев РПЖ являются наследственными [3].

Статистические показатели свидетельствуют о высокой заболеваемости и смертности от РПЖ. Так, в 2020 г. в мире диагностировано 495 773 случая заболевания РПЖ и зафиксировано 466 003 летальных исхода (93,9 % от общего числа диагностируемых случаев). Для данного заболевания характерны низкие показатели 5-летней выживаемости (34,3 % диагностируемых случаев РПЖ I стадии) [2, 4]. Согласно International Agency for Research on Cancer, наибольшее число диагностируемых случаев приходится на Восточную и Западную Европу. На территории Российской Федерации за 2022 г. зарегистрировано 15 299 случаев РПЖ, на учете состояло 20 583 больных. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила около 9 тыс. [5].

Молекулярный патогенез РПЖ

На основе транскрипционных данных P. Bailey et al. предложили следующую классификацию аденокарцином РПЖ: плоскоклеточный, панкреатический прогениторный (протогенный, предшествующий), иммуногенный и аберрантно дифференцированный эндокринно-экзокринный (ADEX) подтипы [6]. У плоскоклеточного подтипа РПЖ транскриптом имеет общие черты с транскриптомом плоскоклеточных опухолей других органов, но он отличается экспрессией ΔNp63 (одна из форм p63 из семейства белков p53), что характерно для плоского эпителия. Данный подтип может быть вызван мутациями в генах модификации хроматина (*MLL2*, *MLL3* и *KDM6A*) [7]. За счет метилирования таких генов, как *HNF4A* и *GATA6*, участвующих в определении развития энтодермальных и панкреатических клеток, опухоли могут утратить энтодермальную идентичность [8]. Для ADEX-подтипа анализ экспрессии генов соответствует терминально дифференцированным

клеткам (клетки, неспособные к дифференциации) здоровой ПЖ – *CPA1*, *AMY2B*, *PRSS1*.

F. Puleo et al., после исключения транскриптов нормально дифференцированного эпителия ПЖ, были выделены два подтипа – базальноподобный и классический. В свою очередь, классический подтип подразделяется на связанный и не связанный с иммунным инфильтратом: иммуногенный классический и чисто классический. Иммуногенному характерен более выраженный иммунный ответ в строме. Базальноподобный отличаеся от классического экспрессией транскрипционного фактора *GATA6*: наблюдается низкий уровень GATA6 или его отсутствие [9]. Выделены дополнительные стромальные подтипы: активированный стромой (с высокой экспрессией ASMA, SPARC и FAP), десмопластический (с высокой экспрессией структурных и васкуляризированных компонентов стромы).

Таким образом, объединив две классификации, можно выделить два типа опухолей – плоскоклеточный и классический. Последний подразделяется на классический прогениторный и ADEX подтипы. Прогениторный далее делится на иммуногенный и чисто классический. ADEX состоит из экзо- и эндокриноподобного подтипов, возникающих в результате «загрязнения» ацинарными клетками ПЖ [10].

В настоящее время благодаря новым технологиям секвенирования появилась возможность проводить масштабные молекулярно-генетические исследования, которые позволяют анализировать большое количество геномных данных и выявлять генетические факторы, предрасполагающие к возникновению, прогрессированию РПЖ. Такой подход способствует определению и изучению чувствительных к терапии молекулярных мишеней.

Гены предрасположенности к РПЖ

Примерно в 10 % случаев РПЖ является наследственным заболеванием, обусловленным генетическим вариантом, повышающим риск развития рака. Под наследственным РПЖ подразумевают случаи заболевания, для которых характерно наличие двух и более родственников первой/второй степени родства с диагностированным РПЖ [11]. Гены *STK11* (Serine/threonine kinase 11), *TP53* (Tumor Protein P53), *PRSS1* (Serine Protease 1), *SPINK1* (Serine peptidase inhibitor Kazal type 1), *BRCA1* (Breast cancer gene 1), *BRCA2* (Breast cancer gene 2), *ATM* (Ataxia telangiectasia mutated), *CDKN2A* (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A), *MLH1* (MutL homolog 1) и *APC* (Adenomatous polyposis coli) относятся к генам высокого или умеренного риска наследственного РПЖ. Полногеномные исследования позволили определить дополнительные гены *GP2* (Glycoprotein 2) и *NOC2L* (NOC2 Like Nucleolar Associated Transcriptional Repressor), ассоциированные с заболеванием. Индивиды с такими наследственными заболеваниями, как синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), синдром Пейтца–Егерса (СПЕ), семейный синдром атипичной меланомы множественных родинок (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome, FAMMM), находятся в высокой группе риска развития РПЖ [12].

Герминальные (зародышевые) мутации в генах *BRCA1, BRCA2* и *PALB2* выявляются у 5–9 % пациентов с аденокарциномой ПЖ [13]. В таких случаях опухоль восприимчива к агентам, вызывающим повреждение ДНК, что позволяет использовать в терапии РПЖ ДНК-интеркалирующие агенты и противораковые ДНК-таргетные препараты. Нарушения в генах *BRCA1, BRCA2* и *PALB2* часто связаны с наследственным раком молочной железы, раком яичников и раком предстательной железы.

Белки, кодируемые генами *BRCA1* и *BRCA2*, поддерживают геномную целостность посредством репарации путем гомологичной рекомбинации (HR), активной в фазах S и G2 клеточного цикла, и негомологичного соединения концов двуцепочечных разрывов, стабилизируя гетеродимер Ku [14]. BRCA1 также играет важную роль в процессе защиты от окислительного стресса активными формами кислорода путем снижения регуляции НАДФ-Н субъединицами – Nox1 и p47phox. Носители мутаций в гене *BRCA2* имеют более высокий пожизненный риск развития РПЖ по сравнению с *BRCA1* – 3,0–7,0 и 2,2–3,0 % соответственно [15, 16]. Нарушение структуры и функции продуктов генов *BRCA1* и *BRCA2* ведет к неправильной работе комплексов репарации ДНК и к накоплению ошибок в геноме.

Опухолевый супрессор PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2), взаимодействуя с BRCA1 и BRCA2 в процессе репарации двуцепочечной ДНК, выступает как связующее звено между белками «комплекса BRCA» и запускает HR [17]. Привлечение PALB2 к двуцепочечным разрывам ДНК в начале этой сети взаимодействий осуществляется через убиквитин-зависимый сигнальный путь, который включает супрессоры опухолей RAP80, Abraxas и BRCA1. Далее PALB2 взаимодействует с BRCA2, который является супрессором опухолей, и с рекомбиназой RAD51. PALB2 является важнейшим регулятором в поддержании целостности генома. Частота мутаций зародышевой линии *PALB2* составляет 5–9 % при РПЖ [13]. Мутантные клетки чувствительны к препаратам на основе платины (алкилирующие противоопухолевые препараты) [18].

Одним из наиболее часто мутирующих генов при РПЖ является ген киназы *ATM*, в котором герминальные мутации выявляются у 6,4 % пациентов с аденокарциномой ПЖ [19]. Мутации в гене *ATM* выявляют чаще на С-конце, который взаимодействует с киназным доменом PI3. PI3 участвует в ацетилировании и активации ATM [20]. Киназа

ATM участвует в регуляции клеточного цикла (поддерживает структуру митотического веретена деления) и инициирует репарацию ДНК. ATM является одним из важнейших инициаторов и координаторов ответа на повреждение ДНК. Канонические и неканонические сигнальные пути ATM включают сотни нисходящих мишеней, которые контролируют многие важные клеточные процессы, такие как восстановление повреждений ДНК, апоптоз, остановка клеточного цикла, метаболизм, пролиферация и другие. ATM считается основным супрессором опухолей из-за его способности вызывать апоптоз и остановку клеточного цикла. В каноническом пути ATM взаимодействует с комплексом MRN (Mre11/Rad50/NBS1) для активации клеточного ответа на повреждение ДНК. В ответ на двухцепочечные разрывы ДНК (DSB) индуцируется канонический путь ATM, который включает диссоциацию ATM из димеров в мономеры, активацию и набор мономеров ATM в места повреждения ДНК. Комплекс MRN необходим для активации ATM и набора в места DSB. Затем ATM фосфорилирует ряд нижестоящих мишеней, таких как CHK1, CHK2, p53, BRCA1, ATF2 и другие, стимулируя механизм восстановления повреждений ДНК [21].

При дефектах гена аденоматозного полипоза *APC* и его гомологов активируются сигнальные пути β-катенина/Wnt за счет накопления β-катенина, вследствие чего наблюдается отсутствие белка-антагониста. Это событие индуцирует развитие предракового состояния РПЖ. Псевдопапиллярные аденоматозные опухоли, которые возникают в ПЖ и могут стать причиной развития рака, почти всегда ассоциированы с мутациями в гене *ATP* (ATP synthase) [22, 23]. Мутации в гене *APC* обычно возникают в центральной области открытой рамки считывания, называемой «областью мутационного кластера», что приводит к укороченному белковому продукту. Усечение APC приводит к потере нескольких сайтов связывания β-катенина (20R), сайтов взаимодействия аксина (SAMP), последовательностей ядерной локализации и С-концевой базовой области, которая опосредует взаимодействия цитоскелета [24].

Ген *CFTR* (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) кодирует цАМФ-зависимый транспортер анионов, который переносит ионы хлорида Cl^- и бикарбоната HCO_3^- через апикальную плазматическую мембрану эпителиальных клеток. Кроме того, этот белок регулирует активность других ионных каналов, включая эпителиальные натриевые ионные каналы. Поэтому мутации или отсутствие CFTR приводят к дисбалансу ионов и жидкостей в клетках дыхательных путей, кишечника, поджелудочной железы и других органов. CFTR участвует в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), процесса, вовлеченного в метастазирование рака [25, 26]. CFTR также действует как супрессор опухолей при различных спорадических эпителиальных раках во многих тканях, в первую очередь из-за подавления экспрессии CFTR посредством множества механизмов, но особенно из-за эпигенетической регуляции. CFTR регулирует экспрессию MUC4 (Mucin 4, Cell Surface Associated), участвующего в прогрессировании опухоли. Было обнаружено, что подавление CFTR усиливает экспрессию MUC4 в клетках РПЖ. MUC4, высокомолекулярный гликопротеин, который сверхэкспрессируется в опухолях ПЖ у мышей и человека. Экспрессия MUC4 связана исключительно с РПЖ и отсутствует в нормальной ПЖ. Хотя его функциональная роль в прогрессировании РПЖ известна, MUC4 как опухолевый антиген не изучен досконально [27].

Мутации в гене *CFTR* встречаются в 5,3 % (50/949) случаев РПЖ, из них на долю нонсенс-мутации c.3846G>A, p.Trp1282Ter приходится 10 % [28]. У носителей патогенных вариантов в этом гене увеличивается вероятность возникновения РПЖ (OR=1,40; p=0,027). Также выявлена ассоциация между ранним возрастом постановки диагноза РПЖ и курением. Курение увеличивает риск развития РПЖ и снижает возраст постановки диагноза на 20 лет у пациентов с наследственным панкреатитом [29].

Ген *CDKN2A* ассоциирован с синдромом наследственной предрасположенности к развитию меланомы и/или РПЖ [30, 31]. Один из транскриптов этого гена функционирует как стабилизатор белка-супрессора опухолей p53, поскольку он может взаимодействовать с E3 убиквитин-протеинлигазой MDM2, белком, ответственным за деградацию p53, и изолировать ее. Через регуляторные роли CDK4 и p53 CDKN2A участвует в контроле клеточного цикла G1. Этот ген часто мутирует или делетирован в самых разных опухолях.

Ген *CDKN2A* кодирует белки опухолевых супрессоров p16(INK4A) и p14(ARF). p16 связывается с белками CDK4 и CDK6, которые обычно стимулируют клетку продолжать цикл и делиться. Однако связывание p16 блокирует способность CDK4 или CDK6 стимулировать прогрессирование клеточного цикла, таким образом, p16 контролирует деление клеток. Клетки начинают вырабатывать p16, когда они больше не могут подвергаться клеточному делению. Белок p14 защищает белок p53 от разрушения, помогая предотвратить образование опухолей [32].

У носителей мутации в гене *CDKN2A* часто развиваются предшествующие раку опухоли, такие как интраэпителиальные новообразования ПЖ и внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования [33, 34]. Инактивация гена *CDKN2A*, участвующего в регуляции фазы G1-S клеточного цикла, приводит к неконтролируемому росту клетки [35]. Делеции в этом гене были обнаружены в 20 % РПЖ (семьи с двумя случаями РПЖ) и в 50 % (семьи с тремя случаями РПЖ) [36].

Микросателлитная нестабильность (MSI) – феномен накопления мутаций в коротких повторяющихся последовательностях (микросателлитах). Она характерна для 1–2 % резектабельных аденокарцином ПЖ и обнаруживается с помощью иммуногистохимического анализа или с использованием секвенирования генов *MSH2* (MutS homolog 2), *PMS2* (Post meiotic segregation increased 2), *MLH1* и *MSH6* (MutS homolog 6) [37]. Мутации в генах *MSH1*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6, EPCAM* (Epithelial cell adhesion molecule) являются причиной аутосомно-доминантного заболевания – синдрома Линча, для которого характерно возникновение преднеопластических поражений (папиллярные муцинозные, муцинозные кистозные новообразования и интраэпителиальная неоплазия) [38].

Ген *EPCAM* кодирует белок, известный как молекула эпителиальной клеточной адгезии (EpCAM). Делеции в гене *EPCAM* приводят к нарушению транскрипционного считывания, гиперметилированию и сайленсингу генов MMR. Это является причиной 20–25 % случаев MSH2-негативного рака [39]. EpCAM высоко экспрессируется в различных карциномах и в настоящее время считается важным маркером карциномы. Экспрессия EpCAM подавляет агрегацию клеток, опосредованную E-кадгерином, поскольку EpCAM нарушает связь E-кадгерина с цитоскелетом. EpCAM регулирует судьбу различных стволовых клеток посредством множества механизмов, включая мембранно-ассоциированную сигнализацию и как лиганд EGFR. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что, помимо участия в межклеточной адгезии, EpCAM играет важную роль в передаче сигналов клетками, пролиферации и дифференцировке [40].

Сдвиг рамки считывания в кодирующих микросателлитных областях – источник опухолеспецифических антигенов на поверхности клеток, являющихся мишенями для Т-лимфоцитов. Поэтому при лечении пациентов со статусом MSI ингибиторами поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP) или блокадой иммунных точек отмечалось увеличение срока выживаемости при неизменном показателе выживаемости [41].

Мутации в генах *PRSS1* и *SPINK1* могут быть причиной наследственного панкреатита, хронического воспалительного заболевания ПЖ, наследуемого по аутосомно-доминантному типу. В результате нарушения работы протеазы PRSS1 происходит накопление катионного трипсиногена, который запускает каскад других панкреатических энзимов. Это приводит к воспалению и разрушению тканей. SPINK1-ассоциированный панкреатит имеет такой же механизм, т.к. ген кодирует ингибитор секреции трипсина в протоках железы [42].

Трипсиноген специфически и высоко экспрессируется в поджелудочной железе, а трипсин действует на активируемый протеазой рецептор-2 (PAR-2). Это приводит к нарушению клеточного цикла через путь внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (ERK), вызывая возникновение РПЖ. Трипсин может усиливать злокачественное поведение опухолей и стимулирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток путем деградации внеклеточного матрикса при активации. Некоторые мутации и сверхэкспрессия *PRSS1* вовлечены в канцерогенез ПЖ. Риск развития РПЖ к 70 годам составляет 18,8–40 %, но более позднее исследование показало, что кумулятивный риск РПЖ у лиц с наследственным панкреатитом, связанным с *PRSS1,* к 70 годам составляет 7,2 % [43].

Ингибитор сериновой протеазы (SPINK1), также известный как ингибитор панкреатического секреторного трипсина (PSTI) и ингибитор опухолеассоциированного трипсина (TATI), в основном вырабатывается в ацинарных клетках экзокринной части ПЖ, но также экспрессируется секретирующими слизь клетками по всему желудочно-кишечному тракту, а также в почках, легких и молочной железе. Основная физиологическая роль SPINK1 заключается в том, чтобы служить ингибитором трипсина первой линии в случае преждевременной активации трипсиногена [42].

SPINK1 способствует подвижности опухолевых клеток и эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT) через путь митоген-активируемой протеинкиназы киназы (MAPK) и ERK, что приводит к повышению экспрессии виментина и снижению экспрессии E-кадгерина.

Неправильное преобразование трипсиногена в трипсин в панкреатических ацинарных клетках приводит к повреждению тканей и воспалению, включая активацию активируемых протеазой рецепторов, таких как PAR2/F2RL1. Эта измененная микросреда, влияющая и активирующая ацинарные, протоковые и звездчатые клетки, способствует развитию фиброза и рака [44]. Также показано, что SPINK1 может стимулировать пролиферацию клеток РПЖ через каскад EGFR/митоген-активируемой протеинкиназы [43]. V. Rebours et al. провели исследование, анализируя группу из 200 пациентов с РПЖ из 78 семей. Мутации в гене *PRSS1* обнаружены в 68 % случаев (135 человек), в генах *SPINK1* или *CFTR* определены с частотой 13 и 2 % соответственно [45].

Серин/треонин киназа 11, или киназа печени B1 (STK11/LKB1), является ключевым регуляторным белком клеточного метаболизма, который первоначально был идентифицирован у пациентов с СПЕ, редким наследственным аутосомно-доминантным заболеванием. В 25 % случаев мутации возникают *de novo* [46]. Пациенты с СПЕ предрасположены к развитию опухолей в различных органах (колоректальный рак, рак молочной железы и рак поджелудочной железы).

STK11/LKB1 действует через путь AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) и часто утрачивается при спорадическом РПЖ. Инакти-

вация *STK11* приводит к активации пути мишени mTOR, который имеет решающее значение для контроля клеточного энергетического метаболизма, выживания и роста клеток в условиях метаболического стресса, такого как дефицит питательных веществ. Дефекты гена, приводящие к потере белка, влияют на полярность клеток, апоптоз, ингибирование клеточного цикла, ангиогенез и переход эпителия в мезенхиму [47].

Целенаправленное выключение *STK11* способствовало миграции клеток и увеличению метастазов в печени у мышей. Показано, что отключение STK11 влияет на морфогенез кровеносных сосудов и тесно связано с повышенной экспрессией фосфодиэстераз (PDE), особенно PDE4D, PDE4B и PDE10A. PDE4, фермент, который расщепляет циклический АМФ в клетках, влияет на различные клеточные процессы, такие как воспаление, иммунный ответ и пролиферация клеток. Эти процессы имеют решающее значение для развития и прогрессирования рака, включая РПЖ [48].

Наследственный РПЖ: ключевые сигнальные пути

Сигнальные пути, которые представляют собой сложные сети молекулярных взаимодействий, позволяющие клеткам сообщаться и реагировать на внешние сигналы, отвечают за органогенез ПЖ. Процесс формирования злокачественной опухоли ПЖ является многоступенчатым. Он начинается с взаимодействия канцерогенных агентов с эпителиальными клетками, что приводит к образованию модифицированных клеток с новыми свойствами, которые могут стать основой для опухолевого клона. Онкогены и факторы риска влияют на сигнальные пути, участвующие в эмбриогенезе ПЖ, что приводит к возникновению РПЖ. Для развития опухоли требуется возникновение драйверных мутаций, которые будут способствовать ее экспоненциальному росту и метастазированию. Исследования механизмов злокачественной трансформации и прогрессирование РПЖ выявили множество сигнальных путей, отвечающих за регуляцию роста и выживаемости опухолевых клеток. Факторы транскрипции и сигнальные пути, включая PI3K/ Akt/ mTOR, ErbB, Hedgehog, TGF-β и Notch, направляют органогенез ПЖ. Нарушения сигнальных путей могут привести к РПЖ (таблица) [49].

Классический сигнальный путь относится к серии ферментативных реакционных путей, которые позволяют внеклеточным сигнальным молекулам проходить через клеточную мембрану в клетку, чтобы оказывать свое действие. Он состоит из 3 частей: рецепторов и лигандов, протеинкиназ и факторов транскрипции. Помимо этого, сигнальный путь может также усиливать полученный сигнал и производить каскадный эффект усиления сигнала, т.н. сверхактивация. Активация сигнальных путей, таких как PI3K/AKT, NF-κB и Ras, способствует процессам метастазирования, пролиферации и инвазии клеток РПЖ. Также обнаружено, что такие пути, как интерлейкин (IL)-17B/IL-17RB, Nox/ ROS/NF-κB/STAT3 и другие, участвуют в развитии устойчивости опухолевых клеток к химиотерапии. Пути NF-κB и IL17B/IL-17RB взаимодействуют в развитии ПЖ, как и пути фактора роста гепатоцитов (HGF)/c-MET и PI3K-AKT [50].

Инактивация STK11 приводит к активации пути mTOR, сигнализация которого усиливает транскрипцию и трансляцию генов для контроля клеточного роста, аутофагии и апоптоза. SPINK1 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу через путь MAPK и внеклеточно регулируемой киназы (ERK), что приводит к повышению экспрессии виментина и снижению экспрессии E-кадгерина, также SPINK1 индуцирует активацию нисходящей сигнализации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в раковых клетках из-за структурного сходства с эпидермальным фактором роста (EGF). Участие онкогена *EPCAM* в процессах передачи сигналов клетками и межклеточной адгезии связано с вовлечением его в сигналный путь RAS-RAF-MEK-ERKMAPK и PI3K-AKT-mTOR. Дисфункция CFTR может привести к изменениям в транспорте ионов, передаче сигналов кальция и активности сигнальных путей, таких как трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), Wnt/β-катенин, фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/Akt и митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) [25]. Такие молекулярные взаимодействия способствуют неконтролируемому клеточному росту и устойчивости к механизмам клеточной гибели [26]. Активация сигнальных путей TGF-β/SMAD и Wnt/β-катенин повышают регуляцию стимуляторов эпителиально-мезенхимального перехода [49]. Гены репарации ДНК вовлечены в процессы регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, выживаемости, апоптоза клеток, активации ангиогенеза, обусловливая в целом поддержание целостности генома.

Нацеливание на сигнальные пути, которые связаны с возникновением и развитием РПЖ, такие как ядерный фактор (NF)-κB, PI3K/AKT и Ras сигнальные пути, имеет перспективы в терапии РПЖ. Известно, что доксорубицин оказывает значительное влияние на РПЖ, но его длительное применение может привести к кардиотоксичности. Ингибируя путь NF-κB, ирисин повышает цитотоксичность доксорубицина в клетках ПЖ, но не увеличивает кардиотоксичность, демонстрируя преимущество сигнального пути. Подтверждение клинической эффективности и проведение дополнительных исследований ингибиторов пути PI3K/AKT (LY294002, вортманнин, MK2206) необходимы для их дальнейшего применения в лечении РПЖ [50].

Сигнальные пути, вовлеченные в патогенез РПЖ

The signaling pathways involved in pancreatic cancer

Сигнальный путь/Signaling pathway	Ген/Gene	Механизм действия/ Mechanism of action	Биологическая роль/ Biological role
Репарация ДНК путем гомологичной рекомбинации/ Homologous recombination repair (HRR) Репарация межцепочечных сшивок ДНК/ Interstrand cross-link reparation (ICL) Путь анемии Фанкони/ Fanconi anemia pathway	Супрессоры опухоли *BRCA1*и *BRCA2*/ *BRCA1* and *BRCA2* tumor suppressors	Белки BRCA1 и BRCA2 играют решающую роль в процессе восстановления разрывов ДНК, участвуя в гомологичной рекомбинации/ The proteins BRCA1 and BRCA2 play a critical role in repairing of DNA breaks by homologous recombination	Поддержание геномной стабильности имеет решающее значение для выживания видов/ Maintaining genomic stability is critical for the survival of species
Репарация ДНК путем гомологичной рекомбинации/ Homologous recombination repair (HRR)	Супрессор опухоли *PALB2*/ *PALB2* tumor suppressor.	Привлечение PALB2 к двуцепочечным разрывам ДНК на начальном этапе осуществляется через убиквитин-зависимый сигнальный путь, который включает супрессоры опухолей RAP80, Abraxas и BRCA1. Далее PALB2 взаимодействует с BRCA2, который является супрессором опухолей, и с рекомбиназой RAD51/ PALB2 recruitment to DNA double-strand breaks is initially mediated by a ubiquitin-dependent signaling pathway that includes the tumor suppressors RAP80, Abraxas, and BRCA1. PALB2 then interacts with BRCA2, a tumor suppressor, and the recombinase RAD51	Является важнейшим регулятором поддержания целостности генома/ It is the most important regulator of maintaining genome integrity
TP53 сигнальный путь/ TP53 signaling pathwa	Супрессор опухоли *ATM*/ *ATM* tumor suppressor	В ответ на двуцепочечные разрывы ДНК ATM фосфорилирует ряд нижестоящих мишеней (CHK1, CHK2, p53, BRCA1, ATF2 и другие), стимулируя механизм восстановления повреждений ДНК/ In response to double-strand DNA breaks, ATM phosphorylates a number of downstream targets (CHK1, CHK2, p53, BRCA1, ATF2, etc), stimulating the DNA damage repair mechanism	Важнейший инициатор и координатор ответа клетки на повреждение ДНК. Канонические и неканонические сигнальные пути ATM включают сотни нисходящих мишеней, которые контролируют многие важные клеточные процессы, такие как восстановление повреждений ДНК, апоптоз, остановка клеточного цикла, метаболизм, пролиферация, окислительное зондирование и др./ A key initiator and coordinator of the cellular response to DNA damage. Canonical and non-canonical ATM signaling pathways include hundreds of downstream targets that control many important cellular processes such as DNA damage repair, apoptosis, cell cycle arrest, metabolism, proliferation, oxidative sensing, etc.
β-катенина/Wnt сигнальный путь/ β-catenin/Wnt signaling pathway	Супрессор опухоли *APC*/ *APC* tumor suppressor	Потеря функции APC приводит к нарушению регуляции уровня транскрипционного коактиватора β-катенина, а также механизма протеасомной деградации/ Loss of APC function results in dysregulation of the transcriptional coactivator β-catenin levels and the proteasomal degradation mechanism	Необходим для пролиферации клеток, поляризации клеток, определения судьбы клеток в процессе развития и гомеостаза тканей/ Necessary for cell proliferation, cell polarization, cell fate determination during development and tissue homeostasis

Продолжение таблицы/ Continuation of Table

Сигнальный путь цАМФ и фосфорилирование белка являются основными механизмами контроля функции канала/ The cAMP signaling pathway and protein phosphorylation are the main mechanisms controlling channel function.	Супрессор опухоли *CFTR*/ *CFTR* tumor suppressor	Регуляция секреторных функций протоков поджелудочной железы путем переноса ионов Cl^- и HCO_3^- через апикальную мембрану. Перегрузка внутриклеточным Ca^{2+} способствует повреждению митохондрий за счет повышенного поглощения митохондриального Ca^{2+}. Эти изменения приводят к дальнейшему снижению секреции эпителиальных ионов, способствуя повреждению экзокринной части поджелудочной железы. Подавление CFTR усиливает экспрессию высокомолекулярного гликопротеина MUC4 в клетках РПЖ/ Regulation of pancreatic duct secretory functions by Cl^- and $HCO3^-$ ion transport across the apical membrane. Intracellular $Ca2^+$ overload promotes mitochondrial damage by increasing mitochondrial $Ca2^+$ uptake. These changes together lead to further reduction in epithelial ion secretion, promoting exocrine pancreatic damage. CFTR inhibition enhances expression of the high molecular weight glycoprotein MUC4 in PC cells	Играет фундаментальную роль в физиологических секреторных процессах, в регуляции внутриклеточных сигнальных процессов и рассматривается как сигнальный узел в эпителиальных клетках/ Plays a fundamental role in physiological secretory processes, in the regulation of intracellular signaling processes and is considered as a signaling node in epithelial cells
Сигнальный путь клеточного цикла/ Cell cycle signaling pathway	Супрессор опухоли *CDKN2A*/ *CDKN2A* tumor suppressor	Один из транскриптов этого гена функционирует как стабилизатор белка-супрессора опухолей p53, поскольку он может взаимодействовать с E3 убиквитин-протеинлигазой MDM2, белком, ответственным за деградацию p53, и изолировать ее. Через регуляторные роли CDK4 и p53 CDKN2A участвует в контроле клеточного цикла G1/ One of the transcripts of this gene functions as a stabilizer of the tumor suppressor protein p53, as it can interact with and sequester the E3 ubiquitin-protein ligase MDM2, a protein responsible for p53 degradation. Through the regulatory roles of CDK4 and p53, CDKN2A is involved in the control of the G1 cell cycle	Регуляция клеточного цикла и контроль деления клетки/ Regulation of the cell cycle and control of cell division
Пути RAS-RAF-MEK-ERK MAPK и PI3K-AKT-mTOR/ RAS-RAF-MEK-ERK MAPK and PI3K-AKT-mTOR pathways	Онкоген *EPCAM*/ *EPCAM* oncogene	Экспрессия EpCAM подавляет агрегацию клеток, опосредованную E-кадгерином, поскольку EpCAM нарушает связь E-кадгерина с цитоскелетом/ EpCAM expression suppresses E-cadherin-mediated cell aggregation disrupting the association of E-cadherin with the cytoskeleton	Участвует в процессах передачи сигналов клетками, пролиферации, дифференцировки, а также играет роль в межклеточной адгезии/ Participates in the processes of cell signaling, proliferation, differentiation, and also plays a role in intercellular adhesion
Репарация несоответствий ДНК/	Супрессор опухоли *MLH1*/	Распознавание несоответствий оснований и несоответствий вставок/делеций, возникающих во время репликации и рекомбинации ДНК, выполняется MutSα, который состоит из MSH2 и MSH6, и MutSβ (MSH2-MSH3), тогда как набор нижестоящих белков MMR выполняется MutLα, который состоит из MLH1-PMS2. MLH1, который может распознавать и восстанавливать несоответствия оснований и петли вставки/делеции, возникающие во время репликации ДНК, является ключевым компонентом системы MMR/	Система MMR человека играет важную роль в поддержании точности репликации ДНК и поддержании стабильности генома/

Окончание таблицы/ End of Table

DNA mismatch repair	*MLH1* tumor suppressor	Recognition of base mismatches and insertion/deletion mismatches that occur during DNA replication and recombination is performed by MutSα, which consists of MSH2 and MSH6, and MutSβ (MSH2-MSH3), while the set of downstream MMR proteins is performed by MutLα, which consists of MLH1-PMS2. MLH1, which can recognize and repair base mismatches and insertion/deletion loops that occur during DNA replication, is a key component of the MMR system	The human MMR system plays an important role in maintaining the fidelity of DNA replication and maintaining genome stability
Сигнальный путь JAK1-STAT5/ JAK1-STAT5 signaling pathway	Онкоген *PRSS1*/ *PRSS1* oncogene	При наличии дефектов гена PRSS1 трипсиноген теряет свою стабильность и становится способным переходить в активную форму, не выходя из протоков железы, способствуя воспалению, что связано с повышенным риском РПЖ. Трипсин может усиливать злокачественное поведение опухолей, стимулирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток путем деградации внеклеточного матрикса при активации/ Defects in the PRSS1 gene result in loss of trypsinogen stability and it becomes active without leaving the ducts of the gland, contributing to inflammation. Chronic pancreatic inflammation is associated with an increased risk of pancreatic cancer. Trypsin can enhance the malignant behaviour of tumors and stimulates tumor cell proliferation and invasion by degrading the extracellular matrix upon activation.	Фермент катионный трипсиноген –сериновая пептидаза, участвует в процессах переваривания пищи/ The enzyme cationic trypsinogen, a serine peptidase, is involved in digestive processes
MEK/ERK, EGFR/MAPK сигнальные пути/ MEK/ERK, EGFR/MAPK signaling pathways	Онкоген *SPINK1*/ *SPINK1* oncogene	SPINK1 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу через путь MAPK и внеклеточно регулируемой киназы (ERK), что привело к повышению экспрессии виментина и снижению экспрессии E-кадгерина. SPINK1 индуцирует активацию нисходящей сигнализации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в раковых клетках из-за структурного сходства с эпидермальным фактором роста (EGF)/ SPINK1 promotes epithelial-mesenchymal transition via the MAPK and extracellular-regulated kinase (ERK) pathway, resulting in increased vimentin expression and decreased E-cadherin expression. SPINK1 induces activation of EGFR downstream signaling in cancer cells due to structural similarity to EGF	Ингибитор протеазы трипсина участвует в процессах переваривания пищи/ Trypsin protease inhibitor is involved in food digestion processes
Путь AMP-активируемой протеинкиназы и mTOR сигнальный каскад/ AMP-activated protein kinase pathway and mTOR signaling cascade.	Супрессор опухоли *STK11*/ *LKB1/STK11/LKB1* tumor suppressor.	Инактивация LKB1 приводит к активации пути mTOR, сигнализация которого усиливает транскрипцию и трансляцию генов для контроля клеточного роста, аутофагии и апоптоза/ Inactivation of LKB1 results in activation of the mTOR pathway, signaling of which enhances transcription and translation of genes to control cell growth, autophagy, and apoptosis	Киназа печени B1 является ключевым регуляторным белком клеточного метаболизма, а также контролирует такие клеточные функции, как аутофагия и полярность/ Liver kinase B1 is a key regulatory protein of cellular metabolism and also controls cellular functions such as autophagy and polarity

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Наследственный РПЖ: терапевтические подходы

Лечение пациентов с патогенными вариантами в генах предрасположенности к наследственному РПЖ в первую очередь связано с использованием препаратов на основе платины, ингибиторов PARP и ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило ингибитор PARP олапариб для использования у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ, у которых есть мутация зародышевой линии либо в гене *BRCA1*, либо в *BRCA2* [51]. Метаанализ исследований, сравнивающих препараты платины с неплатиновыми цитостатиками у больных с зародышевыми BRCA-мутациями и неоперабельным РПЖ, показал, что при химиотерапии препаратами платины общая выживаемость была значительно выше ($p<0,001$) [52]. В другом исследовании установлено, что для пациентов с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации характерны лучшие показатели выживаемости без прогрессирования после лечения I линии с использованием препаратов платины по сравнению с больными, получавшими неплатиновые цитостатики, – 12,6 *vs* 4,4 мес [53].

Показано, что по сравнению с плацебо ингибиторы PARP приводят к более длительной выживаемости без прогрессирования при *BRCA*-положительном метастатическом РПЖ после химиотерапии на основе платины [51]. Таким образом, ингибиторы PARP можно использовать в качестве поддерживающей терапии, а генетическое тестирование *BRCA1/2* на РПЖ является сопутствующей диагностикой.

Геномное профилирование более 3 500 образцов аденокарциномы ПЖ показало, что 0,5 % опухолей были с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и/или высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB-H) (≥20 мутаций/Мб) [54]. В то время как объективная частота ответа (ORR) на пембролизумаб (моноклональное антитело, ингибитор поверхностного белка иммунных и опухолевых клеток PD-1 (programmed cell death-1)) составила 34,3 % среди пациентов с неколоректальными опухолями с дефицитом репарации несоответствий (dMMR)/высокой MSI (MSI-H), подгруппа с аденокарциномой ПЖ имела ORR 18,2 % [55]. В другом исследовании не выявлено ответа на терапию у 24 пациентов с РПЖ [56], что предполагает наличие уникальных механизмов резистентности опухоли ПЖ.

В серии из 12 пациентов с рефрактерной панкреатической протоковой аденокарциномой с герминальными мутациями в генах гомологичной репарации, получавших лечение комбинацией ипилимумаба (моноклональное антитело CTLA-4) и ниволумаба (моноклональное антитело IgG4), наблюдался 42 % ORR, что предполагает потенциал дефицита репарации путем гомологичной рекомбинации как биомаркера ответа ICI у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ [57].

В работе K.A. Reiss et al. использование нирапариба (ингибитор PARP) и ипилимумаба для поддерживающей терапии после ответа на терапию платиной первой линии продемонстрировало потенциальную эффективность. У 7 пациентов с патогенными вариантами в генах *BRCA1/2* или *PALB2* медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,4 мес (95 % ДИ 1,5–19,2), а медиана общей выживаемости – 38 мес [58]. В другом исследовании установлено, что у 6 % пациентов с РПЖ наблюдается патогенное слияние белков нейротрофической тирозиновой рецепторной киназы (NTRK) [59]. Ларотректиниб и энтректиниб являются мощными ингибиторами семейства белков NTRK, чьи онкогенные перестройки могут быть драйверами злокачественности. FDA одобрило ларотректиниб и энтректиниб для солидных опухолей, содержащих онкогенные слияния *NTRK1*, *NTRK2* или *NTRK3* [60]. Таким образом, в настоящее время определение молекулярного профиля РПЖ является важным моментом в выборе стратегии лечения РПЖ.

Заключение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании биологии РПЖ. Использование геномного тестирования при метастатическом РПЖ привело к лучшему пониманию молекулярных механизмов прогрессирования заболевания, что позволяет врачам рассматривать потенциальные агенты для таргетной терапии. Новые комбинированные стратегии, применяемые для пациентов с РПЖ, связанным с нарушениями в системе репарации повреждений ДНК, могут быть весьма успешными в лечении данного заболевания. Достижения в области технологии секвенирования в настоящее время сокращают время, необходимое для получения результатов, и открывают новые возможности для пациентов. Текущее состояние знаний о генетике РПЖ и новые возможности доступных вариантов лечения отражают достижения в области геномной медицины и персонализированной медицины, давая новые надежды на ближайшее будущее. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования РПЖ являются необходимыми для разработки эффективных терапевтических стратегий и повышения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Klein A.P.* Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 18(7): 493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.

2. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.

3. *Matsubayashi H.* Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals. J Gastroenterol. 2011; 46(11): 1249–59. doi: 10.1007/s00535-011-0457-z.

4. *Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on

Cancer. 2024. [Internet]. [cited 01.09.2024]. URL: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf.

5. *Злокачественные новообразования* в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадова. М., 2022. 252 с. [*Malignant neoplasms* in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-280-3.

6. *Bailey P., Chang D.K., Nones K., Johns A.L., Patch A.M., Gingras M.C., Miller D.K., Christ A.N., Bruxner T.J.C., Quinn M.C., Nourse C., Murtaugh L.C., Harliwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourbakhsh E., Wani S., Fink L. et al.* Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. Nature. 2016; 531(7592): 47–52. doi: 10.1038/nature16965.

7. *Yi Z., Wei S., Jin L., Jeyarajan S., Yang J., Gu Y., Kim H.S., Schechter S., Lu S., Paulsen M.T., Bedi K., Narayanan I.V., Ljungman M., Crawford H.C., Pasca di Magliano M., Ge K., Dou Y., Shi J.* KDM6A regulates cell plasticity and pancreatic cancer progression by noncanonical activin pathway. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2022; 13(2): 643–67. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.09.014.

8. *Shibayama T., Hayashi A., Toki M., Kitahama K., Ho Y.-J., Kato K., Yamada T., Kawamoto S., Kambayashi K., Ochiai K., Gondo K., Okano N., Melchor J.P., Iacobuzio-Donahue C.A., Sakamoto Y., Hisamatsu T., Shibahara J.* Combination immunohistochemistry for CK5/6, p63, GATA6, and HNF4a predicts clinical outcome in treatment-naïve pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci Rep. 2024; 14(1): 15598. doi: 10.1038/s41598-024-65900-w.

9. *Puleo F., Nicolle R., Blum Y., Cros J., Marisa L., Demetter P., Quertinmont E., Svrcek M., Elarouci N., Iovanna J., Franchimont D., Verset L., Galdon M.G., Devière J., de Reyniès A., Laurent-Puig P., Van Laethem J.L., Bachet J.B., Maréchal R.* Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features. Gastroenterology. 2018; 155(6): 1999–2013. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.033.

10. *Collisson E.A., Bailey P., Chang D.K., Biankin A.V.* Molecular subtypes of pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(4): 207–20. doi: 10.1038/s41575-019-0109-y.

11. *Llach J., Carballal S., Moreira L.* Familial pancreatic cancer: current perspectives. Cancer Manag Res. 2020; 12: 743–58. doi: 10.2147/CMAR.S172421

12. *Романова Т.И., Григорьева И.Н., Ефимова О.В.* Рак поджелудочной железы. Некоторые молекулярные и генетические механизмы онкогенеза как мишень для терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 103–9. [*Romanova I.N., Grigoreva O.V., Efimova T.I.* Pancreatic cancer. Some molecular and genetic mechanisms of oncogenesis as a target for therapy. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017; 138(2): 103–9. (in Russian)]. EDN: YHTWJX.

13. *Lowery M.A., Wong W., Jordan E.J., Lee J.W., Kemel Y., Vijai J., Mandelker D., Zehir A., Capanu M., Salo-Mullen E., Arnold A.G., Yu K.H., Varghese A.M., Kelsen D.P., Brenner R., Kaufmann E., Ravichandran V., Mukherjee S., Berger M.F., Hyman D.M., Klimstra D.S., Abou-Alfa G.K., Tjan C., Covington C., Maynard H., Allen P.J., Askan G., Leach S.D., Iacobuzio-Donahue C.A., Robson M.E., Offit K., Stadler Z.K., O'Reilly E.M.* Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. J Natl Cancer Inst. 2018; 110(10): 1067–74. doi: 10.1093/jnci/djy024.

14. *Gorodetska I., Kozeretska I., Dubrovska A.* BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. J Cancer. 2019; 10(9): 2109–27. doi: 10.7150/jca.30410.

15. *van Asperen C.J., Brohet R.M., Meijers-Heijboer E.J., Hoogerbrugge N., Verhoef S., Vasen H.F., Ausems M.G., Menko F.H., Gomez Garcia E.B., Klijn J.G., Hogervorst F.B., van Houwelingen J.C., van't Veer L.J., Rookus M.A., van Leeuwen F.E.; Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON).* Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet. 2005; 42(9): 711–19. doi: 10.1136/jmg.2004.028829.

16. *Wong W., Raufi A.G., Safyan R.A., Bates S.E., Manji G.A.* BRCA mutations in pancreas cancer: spectrum, current management, challenges and future prospects. Cancer Manag Res. 2020; 12: 2731–42. doi: 10.2147/CMAR.S211151

17. *Zhang F., Ma J., Wu J., Ye L., Cai H., Xia B., Yu X.* PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response. Curr Biol. 2009; 19(6): 524–29. doi: 10.1016/j.cub.2009.02.018.

18. *Mylavarapu S., Das A., Roy M.* Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. Front Oncol. 2018; 8: 16. doi: 10.3389/fonc.2018.00016.

19. *Russell R., Perkhofer L., Liebau S., Lin Q., Lechel A., Feld F.M., Hessmann E., Gaedcke J., Güthle M., Zenke M., Hartmann D., von Figura G., Weissinger S.E., Rudolph K.L., Möller P., Lennerz J.K., Seufferlein T., Wagner M., Kleger A.* Loss of ATM accelerates pancreatic cancer formation and epithelial-mesenchymal transition. Nat Commun. 2015; 6(1): 7677. doi: 10.1038/ncomms8677.

20. *Armstrong S.A., Schultz C.W., Azimi-Sadjadi A., Brody J.R., Pishvaian M.J.* ATM Dysfunction in Pancreatic Adenocarcinoma and Associated Therapeutic Implications. Mol Cancer Ther. 2019; 18(11): 1899–908. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0208.

21. *Lee J.-H., Paull T.T.* Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. Nature Reviews Molecular Cell. Biology. 2021; 22: 796–814. doi: 10.1038/ s41580-021-00394-2

22. *Dinarvand P., Davaro E.P., Doan J.V., Ising M.E., Evans N.R., Phillips N.J., Lai J., Guzman M.A.* Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143(11): 1382–98. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA.

23. *Meira-Júnior J.D., Yogolare G.G., Magalhães D.P., Namur G.N., Campos F.G., Segatelli V., Nahas S.C., Jukemura J.* Pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm in patients with familial adenomatous polyposis. Arq Bras Cir Dig. 2023; 35: e1718. doi: 10.1590/0102-672020220002e1718.

24. *Parker T.W., Neufeld K.L.* APC controls Wnt-induced β-catenin destruction complex recruitment in human colonocytes. Scientific Report. 2020; 10: 2957. doi: 10.1038/s41598-020-59899-z.

25. *Zhang J., Wang Y., Jiang X., Chan H.C.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-emerging regulator of cancer. Cell Mol Life Sci. 2018;75(10): 1737–56. doi: 10.1007/s00018-018-2755-6.

26. *Lukasiak A., Zajac M.* The distribution and role of the CFTR protein in the intracellular compartments. Membranes (Basel). 2021; 11(11): 804. doi: 10.3390/membranes11110804.

27. *Bhattacharya R., Blankenheim Z., Scott P.M., Cormier R.T.* CFTR and Gastrointestinal Cancers: An Update. J Pers Med. 2022; 12(6): 868. doi: 10.3390/jpm12060868.

28. *McWilliams R.R., Petersen G.M., Rabe K.G., Holtegaard L.M., Lynch P.J., Bishop M.D., Highsmith W.E.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. Cancer. 2010; 116(1): 203–9. doi: 10.1002/cncr.24697.

29. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Whitcomb D.C.* Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International hereditary pancreatitis study group. Med Clin North Am. 2000; 84(3): 565–73. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70240-6.

30. *Qian Z.R., Rubinson D.A., Nowak J.A., Morales-Oyarvide V., Dunne R.F., Kozak M.M., Welch M.W., Brais L.K., Da Silva A., Li T., Li W., Masuda A., Yang J., Shi Y., Gu M., Masugi Y., Bui J., Zellers C.L., Yuan C., Babic A., Khalaf N., Aguirre A., Ng K., Miksad R.A., Bullock A.J., Chang D.T., Tseng J.F., Clancy T.E., Linehan D.C., Findeis-Hosey J.J., Doyle L.A., Thorner A.R., Ducar M., Wollison B., Laing A., Hahn W.C., Meyerson M., Fuchs C.S., Ogino S., Hornick J.L., Hezel A.F., Koong A.C., Wolpin B.M.* Association of alterations in main driver genes with outcomes of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. JAMA Oncol. 2018; 4(3): e173420. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3420.

31. *Horn I.P., Marks D.L., Koenig A.N., Hogenson T.L., Almada L.L., Goldstein L.E., Romecin Duran P.A., Vera R., Vrabel A.M., Cui G., Rabe K.G., Bamlet W.R., Mer G., Sicotte H., Zhang C., Li H., Petersen G.M., Fernandez-Zapico M.E.* A rare germline CDKN2A variant (47T>G; p16-L16R) predisposes carriers to pancreatic cancer by reducing cell cycle inhibition. J Biol Chem. 2021; 296: 100634. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100634.

32. *Kimura H., Klein A.P., Hruban R.H., Roberts N.J.* The Role of Inherited Pathogenic CDKN2A Variants in Susceptibility to Pancreatic Cancer. Pancreas. 2021; 50(8): 1123–30. doi: 10.1097/MPA.0000000000001888.

33. *Potjer T.P., Schot I., Langer P., Heverhagen J.T., Wasser M.N.J.M., Slater E.P., Klöppel G., Morreau H.M., Bonsing B.A., de Vos tot Nederveen Cappel W.H., Bargello M., Gress T.M., Vasen H.F.A., Bartsch D.K.* Variation in precursor lesions of pancreatic cancer among high-risk groups. Clin Cancer Res. 2013; 19(2): 442–49. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2730.

34. *Matsubayashi H., Takaori K., Morizane C., Maguchi H., Mizuma M., Takahashi H., Wada K., Hosoi H., Yachida S., Suzuki M., Usui R., Furukawa T., Furuse J., Sato T., Ueno M., Kiyozumi Y., Hijioka S., Mizuno N., Terashima T., Mizumoto M., Kodama Y., Torishima M., Kawaguchi T., Ashida R., Kitano M., Hanada K., Furukawa M., Kawabe K., Majima Y., Shimosegawa T.* Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. World J Gastroenterol. 2017;23(6): 935–48. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.935.

35. *Harinck F., Kluijt I., van der Stoep N., Oldenburg R.A., Wagner A., Aalfs C.M., Sijmons R.H., Poley J.-W., Kuipers E.J., Fockens P., van Os T.A.M., Bruno M.J.* Indication for CDKN2A-mutation analysis in familial pancreatic cancer families without melanomas. J Med Genet. 2012; 49(6): 362–65. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100563.

36. *Ghiorzo P., Fornarini G., Sciallero S., Battistuzzi L., Belli F., Bernard L., Bonelli L., Borgonovo G., Bruno W., De Cian F., Decensi A., Filauro M., Faravelli F., Gozza A., Gargiulo S., Mariette F., Nasti S., Pastorino L., Queirolo P., Savarino V., Varesco L., Scarrà G.B.; Genoa Pancreatic Cancer Study Group*. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. J Med Genet. 2012; 49(3): 164–70. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100281.

37. *Humphris J.L., Patch A.-M., Nones K. et al.* Hypermutation In Pancreatic Cancer. Gastroenterology. 2017; 152(1): 68–74. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.060.

38. *Набока М.В., Гараев Т.И., Ляпустина О.С., Вьюшков Д.М.* Генетические особенности патогенеза аденокарцином поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; (3): 74–79. [*Naboka M.V., Garaev.T.I., Lyapustina O.S., V'yushkov D.M.* Genetic features of the pathogenesis of pancreatic adenocarcinomas. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023; (3): 74–79. (in Russian)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-74-79. EDN: VLLYSU.

39. *Ligtenberg M.J.L., Kuiper R.P., Chan T.L., Goossens M., Hebeda K.M., Voorendt M., Lee T.Y.H., Bodmer D., Hoenselaar E., Hendriks-Cornelissen S.J.B., Tsui W.Y., Kong C.K., Brunner H.G., van Kessel A.G., Yuen S.T., van Krieken J.H.J.M., Leung S.Y., Hoogerbrugge N.* Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3′ exons of TACSTD1. Nat Genet. 2009; 41(1): 112–17. doi: 10.1038/ng.283.

40. *Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A.* Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? Cancer Metastasis Rev. 2020; 39(3): 969–87. doi: 10.1007/s10555-020-09898-3.

41. *Pishvaian M.J., Blais E.M., Brody J.R., Lyons E., DeArbeloa P., Hendifar A., Mikhail S., Chung V., Sahai V., Sohal D.P.S., Bellakbira S., Thach D., Rahib L., Madhavan S., Matrisian L.M., Petricoin E.F.* Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol. 2020; 21(4): 508–18. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7.

42. *Hegyi E., Sahin-Toth M.* Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. Dig Dis Sci. 2017; 62: 1692–701 doi: 10.1007/s10620-017-4601-3.

43. *Zhan W., Shelton C.A., Greer P.J., Brand R.E., Whitcomb D.C.* Germline Variants and Risk for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Emerging Concepts. Pancreas. 2018; 47(8): 924–36. doi: 10.1097/MPA.0000000000001136.

44. *Gukovskaya A.S., Lerch M.M., Mayerle J., Sendler M., Ji B., Saluja A.K., Gorelick F.S., Gukovsky I.* Trypsin in pancreatitis: The culprit, a mediator, or epiphenomenon? World J Gastroenterol 2024; 30(41): 4417–38 doi: 10.3748/wjg.v30.i41.4417.

45. *Rebours V., Boutron-Ruault M.-C., Schnee M., Ferec C., Le Marechal C., Hentic O., Maire F., Hammel P., Ruszniewski P., Levy P.* The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut. 2009; 58(1): 97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.

46. *Korsse S.E., Harinck F., van Lier M.G.F., Biermann K., Offerhaus G.J.A., Krak N., Looman C.W.N., van Veelen W., Kuipers E.J., Wagner A., Dekker E., Mathus-Vliegen E.M.H., Fockens P., van Leerdam M.E., Bruno M.J.* Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. J Med Genet. 2013; 50(1): 59–64. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101277.

47. *Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С.* Синдром Пейтца–Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? Колопроктология. 2021; 20(2): 85–96. [*Savelyeva T.A., Pikunov D.Y., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S.* Peutz-Jeghers syndrome: what has been learned in 125 years of study? Coloproctology. 2021; 20(2): 85–96. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96. EDN: VQFJZJ.

48. *Zhang S., Yun D., Yang H., Eckstein M., Elbait G.D., Zhou Y., Lu Y., Yang H., Zhang J., Dörflein I., Britzen-Laurent N., Pfeffer S., Stemmler M.P., Dahl A., Mukhopadhyay D., Chang D., He H., Zeng S., Lan B., Frey B., Hampel C., Lentsch E., Gollavilli P.N., Büttner C., Ekici A.B., Biankin A., Schneider-Stock R., Ceppi P., Grützmann R., Pilarsky C.* Roflumilast inhibits tumor growth and migration in STK11/LKB1 deficient pancreatic cancer. Cell Death Discovery. 2024; 10(1): 124. doi: 10.1038/s41420-024-01890-y.

49. *Javadrashid D., Baghbanzadeh A., Derakhshani A., Leone P., Silvestris N., Racanelli V., Solimando A.G., Baradaran B.* Pancreatic Cancer Signaling Pathways, Genetic Alterations, and Tumor Microenvironment: The Barriers Affecting the Method of Treatment. Biomedicines. 2021; 9(4): 373. doi: 10.3390/biomedicines9040373.

50. *Zhuo F., Luo S., He W., Feng Z., Hu Y., Xu J., Wang Z., Xu J.* The Role of Signaling Pathways in Pancreatic Cancer Targeted Therapy. Am J Clin Oncol. 2023; 46(3): 121–28. doi: 10.1097/COC.0000000000000979.

51. *Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., Park J.O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D.Y., Reinacher-Schick A., Tortora G., Algül H., O'Reilly E.M., McGuinness D., Cui K.Y., Schlienger K., Locker G.Y., Kindler H.L.* Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2019; 381: 317–27. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.

52. *Rebelatto T.F., Falavigna M., Pozarri M., Spada F., Cella C.A., Laffi A., Pellicori S., Fazio N.* Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BReast CAncer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2019; 80: 101895. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101895.

53. *Park W., Chen J., Chou J.F., Varghese A.M., Yu K.H., Wong W., Capanu M., Balachandran V., McIntyre C.A., El Dika I., Khalil D.N., Harding J.J., Ghalehsari N., McKinnell Z., Chalasani S.B., Makarov V., Selenica P., Pei X., Lecomte N., Kelsen D.P., Abou-Alfa G.K., Robson M.E., Zhang L., Berger M.F., Schultz N., Chan T.A., Powell S.N., Reis-Filho J.S., Iacobuzio-Donahue C.A., Riaz N., O'Reilly E.M.* Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. Clin Cancer Res. 2020; 26(13): 3239–47. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418.

54. *Singhi A.D., George B., Greenbowe J.R., Chung J., Suh J., Maitra A., Klempner S.J., Hendifar A., Milind J.M., Golan T., Brand R.E., Zureikat A.H., Roy S., Schrock A.B., Miller V.A., Ross J.S., Ali S.M., Bahary N.* Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted with Existing Drugs or Used as Biomarkers. Gastroenterology. 2019; 156(8): 2242–53. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.037.

55. *Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A.R., Piha-Paul S.A., Doi T., Gao B., Chung H.C., Lopez-Martin J., Bang Y.J., Frommer R.S., Shah M., Ghori R., Joe A. K., Pruitt S.K., Diaz L.A. Jr.* Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch RepairDeficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J. Clin. Oncol. 2020; 38(1): 1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.

56. *Ott P.A., Bang Y.J., Piha-Paul S.A., Razak A.R.A., Bennouna J., Soria J.C., Rugo H.S., Cohen R.B., O'Neil B.H., Mehnert J.M., Lopez J., Doi T., van Brummelen E.M.J., Cristescu R., Yang P., Emancipator K., Stein K., Ayers M., Joe A.K., Lunceford J.K.* T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated with Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. J Clin Oncol. 2019; 37: 318–27. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2276.

57. *Terrero G., Datta J., Dennison J., Sussman D.A., Lohse I., Merchant N.B., Hosein P.J.* Ipilimumab/Nivolumab Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic or Biliary Cancer With Homologous Recombination Deficiency Pathogenic Germline Variants. JAMA Oncol. 2022; 8: 938–40. doi:10.1001/jamaoncol.2022.0611.

58. *Reiss K.A., Mick R., Teitelbaum U., O'Hara M., Schneider C., Massa R., Karasic T., Tondon R., Onyiah C., Gosselin M.K., Donze A., Domchek S.M., Vonderheide R.H.* Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomised, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol. 2022; 23: 1009–20. doi: 10.1016/ S1470-2045(22)00369-2.

59. *Dreyer S.B., Chang D.K., Bailey P., Biankin A.V.* Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. Clin Cancer Res. 2017; 23(7): 1638–46 doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2411.

60. *Gupta M., Sherrow C., Krone M.E., Blais E.M., Pishvaian M.J., Petricoin E.F., Matrisian L.M., DeArbeloa P., Gregory G., Brown A., Zalewski O., Prinzing G., Roche C., Kanehira K., Mukherjee S., Iyer R., Fountzilas C.* Targeting the NTRK Fusion Gene in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(1): 10–15. doi: 10.6004/jnccn.2020.7641.

Поступила/Received 21.10.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 04.04.2025
Принята к публикации/Accepted 30.05.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сперидонова Ассоль Дмитриевна, младший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0008-2224-7414.

Зарипова Алия Рамилевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 8557-4288. Researcher ID (WOS): AAA-1893-2022. Author ID (Scopus): 57217061659. ORCID: 0000-0001-6975-5151.

Гилязова Ирина Ришатовна, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фунда-

ментальной медицины, старший научный сотрудник Института урологии и клинической онкологии, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 5799-4821. Researcher ID (WOS): E-5798-2014. Author ID (Scopus): 15848327000. ORCID: 0000-0001-9499-5632.
Бермишева Марина Алексеевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; доцент кафедры биологии, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 6220-2619. Researcher ID (WOS): J-6305-2018. Author ID (Scopus): 8775533800. ORCID: 0000-0002-0584-3969.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сперидонова Ассоль Дмитриевна: анализ литературы, написание и редактирование статьи.
Зарипова Алия Рамилевна: оформление и редактирование статьи.
Гилязова Ирина Ришатовна: критический анализ и рецензирование статьи.
Бермишева Марина Алексеевна: концептуализация, курирование, рецензирование и редактирование статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 1022040500074-9), «Приоритет 2030».

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Assol D. Speridonova, Junior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0008-2224-7414.
Aliya R. Zaripova, PhD, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): AAA-1893-2022. Author ID (Scopus): 57217061659. ORCID: 0000-0001-6975-5151.
Irina R. Gilyazova, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Senior Researcher, Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University. (Ufa, Russia). Author ID (Scopus): 15848327000. ORCID: 0000-0001-9499-5632.
Marina A. Bermisheva, DSc, Leading Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): J-6305-2018. Author ID (Scopus): 8775533800. ORCID: 0000-0002-0584-3969.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Assol D. Speridonova: literature analysis, writing and editing of the manuscript.
Aliya R. Zaripova: design and editing of the manuscript.
Irina R. Gilyazova: critical analysis and critical revision of the manuscript.
Marina A. Bermisheva: conceptualization, curation, critical revision and editing of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (№ 1022040500074-9), "Priority 2030".

Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-162-171
УДК: 616-006.34.04-08:615.831

CC BY 4.0

Для цитирования: *Романко Ю.С., Решетов И.В.* Современные тенденции в области исследования фотодинамической терапии остеогенной саркомы (результаты фармацевтических и экспериментальных научных работ). Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 162–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-162-171
For citation: *Romanko Yu.S., Reshetov I.V.* Current trends in the field of photodynamic therapy of osteogenic sarcoma (results of pharmaceutical and experimental studies). Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 162–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-162-171

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ)

Ю.С. Романко[1,2], И.В. Решетов[1,2,3]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91
[3]ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте»
Россия, 115432, г. Москва, 2-й Кожуховский пр-д, 12/1

Аннотация

Цель исследования – обобщить современные тенденции в области стратегии развития фотодинамической терапии при лечении остеогенной саркомы. **Материал и методы.** По данной проблеме нами были проведены поиск и анализ информации в базах данных MedLine, Scopus, WoS и РИНЦ, в основном за последние 7 лет. Мы нашли 153 источника о фармацевтических и экспериментальных исследованиях, посвященных современным тенденциям в области стратегии развития фотодинамической терапии при лечении остеогенной саркомы, из которых 60 включили в обзор. **Результаты.** Традиционные методы лечения злокачественных опухолей костей, такие как хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия, имеют существенные недостатки, включая осложнения, серьезные побочные эффекты и низкую эффективность. Наночастицы представляют собой новую платформу для лечения и диагностики злокачественных опухолей костей. Недавние исследования показали, что наночастицы могут быть использованы для лечения и диагностики различных видов опухолей костей, включая остеогенную саркому. Это связано с их уникальной структурой, способностью эффективно доставлять лекарственные препараты и биодоступностью. Кроме того, поверхность наночастиц может быть изменена с помощью различных молекул или материалов, что позволяет им приобретать уникальные свойства. Например, наночастицы могут быть заполнены химиотерапевтическими препаратами или генами, что позволяет контролировать их высвобождение и точно направлять их на остеогенную саркому. Также наночастицы могут использоваться для проведения фотодинамической терапии. Кроме того, внедрение контрастных веществ или флуоресцентных зондов в наночастицы позволяет улучшить возможности визуализации и отслеживать процесс лечения в режиме реального времени. Это не только позволяет оценить эффективность фотодинамической терапии, но и корректировать план лечения для достижения наилучших результатов для каждого пациента. **Заключение.** Таким образом, многофункциональные наночастицы являются перспективным инструментом для индивидуального подхода к лечению остеогенной саркомы с помощью фотодинамической терапии и улучшения прогноза для пациентов.

Ключевые слова: остеогенная саркома, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, химиотерапия, нанотехнология, нанофармацевтика, наногенератор, апоптоз, ферроптоз, гипоксия опухоли.

Романко Юрий Сергеевич, romanko_yu_s@staff.sechenov.ru

CURRENT TRENDS IN THE FIELD OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF OSTEOGENIC SARCOMA (RESULTS OF PHARMACEUTICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES)

Yu.S. Romanko[1,2], I.V. Reshetov[1,2,3]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[2]Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia
91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia
[3]S.Y. Witte Moscow University
12/1, 2nd Kozhukhovsky Drive, Moscow, 115432, Russia

Abstract

The aim of the study was to summarize current trends in developing photodynamic therapy strategies for osteogenic sarcoma. **Material and Methods.** We searched and analyzed 153 publications available from MedLine, Scopus, WoS and RSCI databases over the past 7 years. Of these, 60 were included in the review. **Results.** Traditional methods of treating malignant bone tumors, such as surgery, chemotherapy and radiation therapy, have significant disadvantages, including complications, serious side effects and low efficacy. Instead, nanoparticles represent a new platform for the treatment and diagnosis of malignant bone tumors. Recent studies have shown that nanoparticles can be used to treat and diagnose various types of bone tumors, including osteogenic sarcoma. This is due to their unique structure, ability to efficiently deliver drugs, and bioavailability. In addition, the surface of nanoparticles can be modified with various molecules or materials, allowing them to acquire unique properties. For example, nanoparticles can be loaded with chemotherapeutic drugs or genes, allowing their release to be controlled and precisely targeted to osteosarcoma. Nanoparticles can also be used for photodynamic therapy. In addition, the incorporation of contrast agents or fluorescent probes into nanoparticles can improve imaging capabilities and monitor the treatment process in real time. This not only makes it possible to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy, but also to adjust the treatment plan to achieve the best results for each patient. **Conclusion.** Multifunctional nanoparticles are a promising tool for an individual approach to the treatment of osteogenic sarcoma using photodynamic therapy and improving the prognosis for patients.

Key words: osteogenic sarcoma, photodynamic therapy, photosensitizer, chemotherapy, nanotechnology, nanopharmaceuticals, nanogenerator, apoptosis, ferroptosis, tumor hypoxia.

Введение

Первичные саркомы костей составляют примерно 0,2 % всех злокачественных новообразований (ЗНО). Остеосаркома (ОС) является наиболее частым ЗНО кости, на ее долю приходится 20 % первичных случаев этой патологии, пик проявления заболевания приходится на второе и третье десятилетие жизни [1]. Заболевание локально агрессивно, быстро прогрессирует и метастазирует. 5-летняя выживаемость при ОС – 20 %, средняя продолжительность жизни – менее 8 мес. Поэтому для разработки эффективного лечения ОС необходимо лучше понимать молекулярные механизмы, лежащие в ее основе [2].

Современные методы лечения ОС

Золотым стандартом лечения первичного ЗНО конечности была ампутация. Процедура спасения конечности включает резекцию очага поражения и реконструкцию кости с имплантацией протезов большого сегмента [3]. Однако реконструкция имеет недостатки, такие как расшатывание протеза, перипротезные инфекции или требование индивидуального дизайна протеза, которое недавно было устранено технологиями 3D-биопечати [4]. Использование же костного аллотрансплантата тесно связано с рисками передачи заболевания (гепатита, ВИЧ), иммунного отторжения, несращения и резорбции кости [5].

Существуют проблемы, связанные с использованием химиотерапии (ХТ), в виде высокого риска метастазирования или рецидива, побочных эффектов, низкой выживаемости [6], составляющей 20–30 % [7].

Сегодня изучается эффективность таргетной терапии с использованием антиангиогенных ингибиторов малых молекул, но при этой методике – короткий период без прогрессирования [8].

Значительное внимание уделяется иммунотерапии, включающей применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ICIs), которые рекомендуются для лечения нескольких видов опухолей, включая меланому [9], немелкоклеточный рак легких [10], рак головы и шеи [11]. Изучается эффективность генетически модифицированных Т-клеток, противоопухолевых вакцин, иммуномодуляторов и цитокинов. Но микроокружение ОС отличается неоднородностью и иммуносу-

прессивностью, что делает иммунотерапию пока неприменимой при ОС [12].

В последние годы были изучены возможности биофизических методов лечения ОС, в том числе и фотодинамической терапии (ФДТ).

Цель настоящего обзора – обобщить современные тенденции в области развития фотодинамической терапии при лечении остеогенной саркомы..

ФДТ в лечении злокачественных новообразований

В последние годы в мире увеличился интерес к ФДТ [13], включающей применение определенного спектра света, ФС и кислорода, которые, взаимодействуя, порождают активные формы кислорода (АФК), что приводит к избирательному разрушению опухоли [14].

Модификация фотосенсибилизаторов в лечении рака

Свойства ФС значительно влияют на их эффективность, фармакодинамику и фармакокинетику. Сегодня можно рассматривать производные природного бактериохлорофилла как одни из самых перспективных ФС с широким спектром медицинского применения. Уникальные спектральные характеристики бактериохлорофилла, включая поглощение на длине волны 800 нм, значительно расширяют возможности ФДТ для тераностики ЗНО, особенно в случае глубоко расположенных и пигментированных новообразований [15]. Крупные прорывы в области ФДТ и ФС, в частности, способствуют значительному прогрессу в молекулярной медицине и взаимосвязаны с инновационными стратегиями, основанными на интеллектуальных био/наноматериалах или терапевтических подходах. Обновленные платформы ФДТ позволят добиться значительных успехов в лечении рака. Сегодня широко обсуждаются проблемы биобезопасности и целевой специфичности ФДТ [16]. Модификации или упаковка ФС в виде носителей приводят к значительному изменению мест их накопления в клетках, вызывая иммуногенную гибель клеток, запуская системный противоопухолевый иммунный ответ [17]. Сочетание ФДТ со стимуляцией иммунного ответа становится ключом к преодолению резистентности ЗНО и получению более эффективных, устойчивых клинических результатов [18].

Роль дозиметрии в фотодинамической терапии

При ФДТ следует тщательно подходить к дозиметрии и калибровке источников излучения, контролю устройств доставки света, поскольку эффективность ФДТ зависит от типа проводимой комплексной дозиметрии, общей дозы, времени воздействия, метода доставки и схемы фракционирования света [19]. Проникающая способность зависит от длины волны, но эффективная интенсивность освещения глубоких тканей слишком мала. На глубину проникновения света влияет поглощение и рассеивание света тканями, особенно в глубоких слоях, где энергия света постепенно уменьшается [20].

Результаты экспериментальной ФДТ и изучение механизмов клеточной смерти при ФДТ

Интеграция ФДТ в лечение ОС представляет собой интригующую перспективу. Ведь ФДТ уже продемонстрировала значительные преимущества в лечении ЗНО [21], особенно в экспериментальных исследованиях [22–26].

Потенциал ФС создавать при ФДТ повреждения в определенных областях клеток оказался очень полезным для изучения процессов клеточной смерти и определения наиболее эффективных целей для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Апоптоз, некроптоз, аутофагия и параптоз при ФДТ вызываются повреждением митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума. Важным аспектом успеха лечения является соотношение между этими процессами [27].

Преимущества ФДТ при злокачественных опухолях

ФДТ эффективно применяется для лечения предраковых и злокачественных заболеваний, включая актинический кератоз, базальноклеточный рак кожи, болезнь Боуэна, лейкоплакию полости рта, грибовидный микоз, рак легких, рак шейки матки, менингиому, глиобластому, холангиоцеллюлярный рак и другие [28–34]. Комбинированное использование ФДТ с другими методами лечения, включающими ЛТ, ХТ, иммунотерапию и фитотерапию, становится более результативной стратегией лечения ЗНО, ранее не поддававшихся успешному лечению [35].

По сравнению с традиционными методами лечения ФДТ имеет такие преимущества, как минимальная травматичность, низкая токсичность, надежная селективность накопления ФС в опухоли [36].

Результаты фармацевтических и экспериментальных исследований ФДТ ОС

По мере развития ФДТ растет потребность в эффективной доставке ФС. Поэтому понимание сложного взаимодействия между новыми системами доставки и разработкой эффективной ФДТ ОС чрезвычайно важно.

Новая стратегия лечения остеосаркомы: синергия апоптоза и ферроптоза

ФДТ, используя апоптоз как основной механизм, не может решить проблемы, связанные с низкой эффективностью и устойчивостью к лечению. Ферроптоз, процесс гибели клеток, зависящий от Fe^{2+}, повышает эффективность ФДТ за счет увеличения количества АФК в результате реакции Фентона. Y. Zhang et al. изучали противоопухолевый механизм ФДТ с использованием ФС, производного

хлорофилла – MPPα (MPPa-PDT) и представили инновационную терапевтическую стратегию, которая синергетически вызывает апоптоз и ферроптоз. Также авторы определили HERC1 как ключевой белок, участвующий в убиквитинировании и деградации коактиватора ядерных рецепторов 4 (NCOA4), и раскрыли потенциал транскрипционного фактора NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), регулирующего антиоксидантную защиту клеток и тканей. MPPα-PDT с использованием HERC1 эффективно повышает содержание Fe^{2+} и вызывает перекисное окисление липидов в клетках ОС, тем самым способствуя ферроптозу. Воздействуя на ось HERC1-NCOA4 в сочетании с ФДТ, используя метиловый эфир пирофеофорбид-α на модели ксенотрансплантата ОС – клетках человека (HOS), MPPa-PDT значительно подавлял рост опухоли у голых мышей, значительно повышая эффективность ФДТ. Полученные результаты дают новые данные, характеризующие механизм ФДТ, и предлагают новые молекулярные мишени для лечения ОС [37].

Капсаицин и ферроптоз: новая стратегия для ФДТ

Y. Wang et al. также отмечают, что ферроптоз, как новая форма неапоптотической гибели клеток, может значительно повысить эффективность ФДТ за счет нарушения внутриклеточного окислительно-восстановительного гомеостаза и стимулирования апоптоза. Однако крайне гипоксичная микросреда опухоли в сочетании с высокой экспрессией индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) представляет собой серьезную проблему для ФДТ ОС. Авторами была создана инновационная наноплатформа, повышающая эффективность ФДТ за счет индукции ферроптоза и устранения гипоксии. Известно, что капсаицин (CAP) специфически активирует канал транзиторного рецепторного потенциала ваниллоида 1 (TRPV1), вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, что тесно связано с ферроптозом, и участвует в снижении потребления кислорода, подавляя HIF-1α в опухолевых клетках, повышая эффективность ФДТ. Авторами предложено инкапсулировать CAP и органический ФС ближнего инфракрасного диапазона (NIR) − IR780 в высокобиосовместимый человеческий сывороточный альбумин (HSA) для создания наноплатформы (CI@HSA NPs) с целью синергетического лечения опухолей при NIR-облучении. Исследовались потенциальные сигнальные пути комбинированной терапии. Поскольку *in vitro* наблюдался значительный терапевтический эффект комбинированного лечения с ФДТ, обусловленный индукцией ферроптоза, опосредованной CAP, и облегчением гипоксии, терапевтические эффекты были исследованы и на модели ксенотрансплантата у голых мышей BALB/c. Наночастицы CI@HSA обеспечивали динамическое распределение и демонстрировали превосходную противоопухолевую эффективность с высокой биологической безопасностью *in vivo*. Эта работа демонстрирует многообещающую стратегию, позволяющую преодолеть ограничения ФДТ ОС, стимулируя ферроптоз, облегчая гипоксию, демонстрируя новый инновационный подход к лечению ОС [38].

Повышение безопасности и эффективности ФДТ с помощью SpiD

ЛТ, ФДТ и другие методы лечения ОС ограничены гипоксией опухоли, низкой эффективностью и вызывают побочные эффекты. X. An et al. сообщили о системе доставки микроводорослей с доксорубицином (DOX), содержащей *Spirulina platensis* (Spi), поверхность которой обеспечивала эффективную загрузку DOX (SpiD) через поверхностные каналы и электростатические взаимодействия. При облучении с длиной волны 650 нм SpiD обеспечивала высокую выработку кислорода в процессе фотосинтеза, усиливала образование АФК за счет фотосенсибилизации с помощью хлорофилла, синергетически уничтожая опухолевые клетки высвобождаемым DOX. При лечении ортотопической ОС мышей комбинированная ХТ, усиленная ФДТ и опосредованная SpiD, оказывала синергетический противоопухолевый эффект, продемонстрировав высокий терапевтический результат, уменьшала побочные эффекты ХТ, демонстрируя превосходную безопасность тканей, обеспечила эффективную, безопасную, недорогую стратегию [39].

Двойная стратегия для улучшения оксигенации опухолевых клеток при фотодинамической терапии

С целью повышения эффективности ФДТ C. Zhang et al. предложили оригинальную инновационную двойную стратегию одновременного «сокращения расхода и расширения источников O_2» для систематического повышения уровня оксигенации опухоли. В основе стратегии лежит простой синтез биоинспирированных наногенераторов на основе оксида иридия (NGs), содержащих одобренный клинически препарат атовакуон (ATO) – IrO_2@BSA-ATO NG. При этом высокая биосовместимость и достаточно малый размер наночастиц способствуют их диффузии в условиях высокого интерстициального давления, что позволяет эффективно устранять гипоксию в глубоких слоях опухоли, максимизируя общую пользу от усиленной оксигенации. После накопления в опухоли за счет пассивного таргетинга присущая наночастицам способность имитировать каталазу (CAT) обеспечивает разложение эндогенного H_2O_2 с образованием O_2, тем самым повышая парциальное давление O_2 и устраняя гипоксию. С другой стороны, ингибирование митохондриального окислительного фосфорилирования высвобождаемыми молекулами ATO приводит к снижению потребления O_2 в клеточном метаболизме. Более

того, отличающийся исключительной эффективностью фототермического преобразования NGs IrO_2@BSA-ATO является мощным фототермическим агентом, облегчающим синергическую фототермическую терапию (ФТТ) с фотоакустической визуализацией для целенаправленного уничтожения опухоли. Дополненная ФДТ синергическая ФТТ под действием одного лазера высвобождает опухолеассоциированные антигены и способствует инфильтрации опухоли противоопухолевыми Т-клетками, облегчая иммуносупрессивную среду. Таким образом, тройная терапия ФДТ/ФТТ/индуцированная противоопухолевая иммунотерапия с использованием наночастиц IrO_2@BSA-ATO под контролем визуализации обеспечивает эффективное воздействие на опухолевые клетки, что делает наночастицы IrO_2@BSA-ATO многообещающими кандидатами в области тераностики ЗНО [40].

Подавление YAP и ферроптоз

F. Zhan et al. изучали влияние подавления Yes-ассоциированного белка (YAP) на чувствительность клеток HOS к ФДТ с использованием метилового эфира пирофеофорбида-α (MPPa-PDT) и эрастина, индуктора ферроптоза, который повышает чувствительность клеток HOS к MPPa-PDT. Результаты иследования показали, что эрастин (ферроптоз) в сочетании с подавлением YAP повышал чувствительность клеток HOS к MPPa-PDT [41].

Инновационная стратегия ФДТ через контроль циркадных ритмов

Нарушение циркадных ритмов (CR) способствует возникновению и прогрессированию опухолей, однако фармацевтическое воздействие на циркадные регуляторы подавляет рост опухолей. Y.X. Ge et al. на основе KL001, небольшой молекулы, которая специфически взаимодействует с геном криптохромом (CRY), отвечающим за циркадные ритмы (CR), создали для лечения ОС полую нанокапсулу MnO_2, содержащую KL001 и ФС BODIPY с модификацией алендроната (ALD) на поверхности наночастицы (H-MnSiO/K&B-ALD). H-MnSiO/K&B-ALD снижали амплитуду CR в клетках ОС HOS, не влияя на их пролиферацию. Кроме того, наночастицы контролировали потребление кислорода, подавляя митохондриальное дыхание за счет нарушения CR, тем самым частично преодолевая ограничения ФДТ из-за гипоксии и значительно повышая эффективность ФДТ [42].

Подавление XBP1 усиливает MPPα-PDT

X-box-связывающий белок 1 (XBP1), являющийся конечным продуктом сигнального пути IRE1α-XBP1, регулирует различные гены-мишени, в том числе протоонкогены, и его сверхэкспрессия тесно связана с возникновением и прогрессированием ЗНО. H. Yu et al. изучали роль XBP1 в клетках HOS при ФДТ с использованием метилового эфира пирофеофорбида-α (MPPα) (MPPα-ФДТ): IRE1α-XBP1 активируется в HOS после проведения MPPα-PDT. Кроме того, снижение уровня XBP1 уменьшает жизнеспособность HOS за счет апоптоза и значительно усиливает противоопухолевый эффект MPPα-PDT [43].

Обсуждение

Недостатки традиционных подходов лечения ОС

К сожалению, прогноз для пациентов с ОС существенно не улучшился за 40 лет использования комбинированной стратегии, включающей хирургическое вмешательство, неоадъювантную или послеоперационную ХТ. 5-летняя выживаемость при первичной ОС может достигать 65–70 %. Однако при прогрессирующей ОС, которая почти всегда сопровождается метастазами в легких, пятилетняя выживаемость составляет всего 20 %. Высокая инвазивность и устойчивость ОС являются основными причинами низкой эффективности лечения, поэтому срочно требуются новые стратегии лечения [44]. Возможные стратегии повышения выживаемости пациентов с ОС включают методы избирательного воздействия терапевтического агента на опухоль, а также использование подходов, способных обойти множественную лекарственную устойчивость или уничтожить химиорезистентные клетки.

Экспериментальные подходы решения проблемы лечения ОС

Несмотря на то, что для лечения злокачественных опухолей существует множество методов, таких как хирургическое удаление, ХТ и ЛТ, ФДТ зарекомендовала себя в качестве нового эффективного метода лечения рака молочной и предстательной железы, кожи, женских репродуктивных органов, головы, шеи и других разновидностей рака [45]. ФДТ является уже признанным в клинической практике методом лечения с пространственной избирательностью, низкой инвазивностью, хорошей воспроизводимостью дозы и меньшей системной токсичностью по сравнению с ХТ и ЛТ. ФДТ считается привлекательным терапевтическим подходом, поскольку она вызывает цитотоксичность в области опухоли, не вызывая системного повреждения других тканей или органов [46].

Цитотоксичность новых ФС, содержащих наночастицы, и высокая эффективность ФДТ ОС без токсического влияния на нормальные органы

Цитотоксичность ФС, как основного компонента ФДТ, привлекла внимание исследователей и клиницистов, которые в своих многочисленных исследованиях сообщали, что цитотоксичность большинства ФС по отношению к клеткам ОС зависит от дозы ФС. В пределах определенного диапазона концентраций токсичность ФС была незначительной и не приводила к апоптозу и деформации клеток. Однако при повышении концентрации ФС последний проявлял очевидную клеточную токсичность [47]. Например, обработка

мета-тетра(гидроксифенил)хлорином (mTHPC) без освещения приводила к дозозависимому снижению жизнеспособности и количества клеток, когда концентрация превышала 2,5 мкг/мл в культуре в темноте [48]. А метиленовый синий (MB) не проявлял значительной цитотоксичности в темноте и индуцировал цитотоксичность только при высокой концентрации – до 250–500 мкг/мл [49]. При этом в текущих исследованиях можно было полностью игнорировать темновую токсичность небольшого количества ФС [50, 51].

Во всех исследованиях *in vivo* большинство ФС вводятся внутривенно, поэтому токсичность ФС *in vivo* также привлекает большое внимание. Однако в прошлом большинство экспериментов *in vivo* были сосредоточены на противоопухолевой эффективности ФДТ в отношении роста опухоли и некроза опухолевой ткани, и только в единичных статьях было четко указано, что при проведении гистопатологического исследования и измерения массы тела подопытных животных не было отмечено явного токсического воздействия ФДТ на нормальные органы [52–54]. Результаты исследований показали, что ФДТ обладает высокой фототоксичностью и эффективностью при лечении опухолей без какого-либо токсического воздействия на нормальные органы *in vivo*, что свидетельствует о хорошей биосовместимости. Таким образом, в будущих исследованиях на животных при проведении ФДТ ОС, помимо оценки токсичности ФДТ для ОС, следует постоянно оценивать токсичность ФДТ для других важных органов, чтобы лучше оценить токсичность ФДТ *in vivo* и выбрать более эффективную схему для клинической ФДТ ОС.

По мере углубления понимания механизма лечения с помощью ФДТ все больше исследователей начинают разрабатывать новые комплексные ФС. Повышение эффективности ФС в месте локализации опухоли является одной из основных задач, которые необходимо решить. Препараты на основе ФС-полимерных конъюгатов могут не только избирательно накапливаться, но и точно контролировать фотодинамические реакции, происходящие только в месте локализации опухоли, тем самым повышая терапевтическую эффективность и снижая побочные эффекты, связанные с классической ФДТ. Например, куркумин, как многофункциональное фитохимическое вещество, был признан многообещающим противораковым препаратом на основании многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo*. Куркумин может действовать и как ФС при ФДТ. Интересно, что ФДТ с использованием куркумина и в сочетании с ХТ и иммунотерапией может работать синергетически. Куркумин может сочетать в себе широкий спектр агентов в качестве сложной системной стратегии подавления онкогенеза. При лечении ОС куркумин, содержащийся в костно-инженерных материалах, может подавлять рост клеток ОС и одновременно стимулировать остеогенез [55].

Некоторые соединения, такие как наночастицы, нагруженные другими материалами или двумя или более химическими веществами, часто используются в качестве ФС [56]. Было показано, что нанотехнологии играют решающую роль; например, использование наночастиц для молекулярного транспорта выгодно тем, что они способны создавать инертную среду, которая защищает лекарственное средство от распознавания и выведения из организма человека до достижения целевого участка. Так, результаты исследования G. Jardón-Guadarrama et al. показывают, что наночастица TiO_2-FA-ZnPc является биосовместимой и активируется только при световом облучении, генерируя активные формы кислорода [57]. Также было показано, что (PEG-PMAN) ZnPc – наночастица (PPZ) оказывает цитотоксическое действие на клетки ОС в зависимости от концентрации, а концентрация полумаксимального ингибирования − IC50 PPZ была в 15–100 раз ниже, чем у свободного ZnPc (фталоцианина цинка), и в 15–25 раз ниже, чем у цисплатина в четырех клеточных линиях ОС, что указывает на высокую цитотоксичность для клеток ОС *in vitro*. PPZ усиливал ингибирование пролиферации и инвазии по сравнению со свободным ZnPc в клетках ОС и не оказывал цитотоксического действия в темноте, демонстрируя безопасность PPZ для нормальных тканей за пределами области воздействия [58].

Проблемы при ФДТ ОС

До настоящего времени ФДТ применялась в клиническом лечении пациентов с поверхностными злокачественными опухолями, и не было клинического отчета о лечении пациентов с ОС с применением самостоятельной ФДТ. Было лишь опубликовано небольшое количество исследований, сочетающих ФДТ с хирургической резекцией при лечении саркомы мягких тканей [59, 60]. Это было обусловлено тем, что из-за глубокого расположения опухоли излучение при ФДТ не может достичь целевого участка без разреза. Поэтому в доклинических исследованиях на животных целесообразно максимально имитировать характеристики ОС и создавать модели ОС бедренной и большеберцовой костей крупных млекопитающих с толщиной мягких тканей, соответствующей требованиям эксперимента.

Важно отметить, что любой ФС, который не поглощает свет с более длинными волнами, не будет эффективным для лечения с помощью ФДТ глубоко расположенных опухолей. Как решить проблему недостаточного проникновения света и сделать так, чтобы широко используемая ФДТ стала ключевым методом лечения глубоко расположенных опухолей, – это главный вопрос. Интерстициальные средства могут представлять собой новую стратегию для терапии опухолей, расположенных

на значительной глубине, поскольку они способны направлять световое излучение прямо в глубокие слои тканей с опухолью. Это поможет преодолеть проблему ограниченного проникновения света, которая является одной из главных трудностей ФДТ для таких опухолей.

Несмотря на значительные успехи в области раннего лечения и диагностики ЗНО с использованием многофункциональных наночастиц, большинство исследований все еще находятся на этапе экспериментов на клетках или животных. Применение многофункциональных наночастиц в клинической практике остается сложной задачей, т. к. возникают проблемы с их безопасностью. Для более глубокого изучения токсичности и метаболизма наночастиц необходимы обширные эксперименты. Кроме того, процесс их синтеза часто требует комбинирования различных компонентов, что делает его сложным. Также необходимо решить проблему оптимального соотношения диагностических и терапевтических агентов для достижения наилучших результатов в диагностике и лечении с помощью многофункциональных наночастиц.

Пути повышения эффективности наночастиц в тераностике ОС

Нельзя отрицать огромный потенциал многофункциональных наночастиц в лечении и диагностике ОС. В ближайшем будущем эти наночастицы будут играть важную роль в борьбе с этим заболеванием. Для этого исследователям необходимо вложить много усилий в научные исследования. В первую очередь нужно разработать новые типы наночастиц. Во-вторых, необходимо продолжать изучение механизмов развития ОС, чтобы создать инновационные многофункциональные наночастицы. В-третьих, изменение физических или химических свойств наночастиц может усилить эффект ФДТ. Кроме того, важно разработать многофункциональные наночастицы, например, для доставки лекарств, химиодинамической терапии и ЛТ, а также для многорежимной визуализации. Это позволит создать наносистемы с высокой чувствительностью, хорошим терапевтическим эффектом и более подходящие для клинического применения.

Заключение

Таким образом, традиционные методы лечения ОС, такие как хирургическое вмешательство, ХТ и ЛТ, имеют ряд недостатков, в том числе ряд послеоперационных осложнений, серьезные побочные эффекты и низкую эффективность. Наночастицы представляют собой новую платформу для лечения и диагностики ЗНО. Наночастицы могут использоваться при проведении ФДТ. В наночастицы можно встроить контрастные вещества или флуоресцентные зонды, что улучшает возможности визуализации и позволяет отслеживать процесс лечения в режиме реального времени. Это позволяет не только оценить эффективность лечения, но и корректировать план лечения для достижения наилучших результатов для каждого пациента. Таким образом, многофункциональные наночастицы представляют собой многообещающий инструмент для персонализированного подхода к лечению ЗНО и улучшения прогноза для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Palmerini E., Reichardt P., Hall K.S., Bertulli R., Bielack S.S., Comandone A., Egerer G., Hansmeier A., Kevric M., Carretta E., Hansson L., Jebsen N., Eriksson M., Bruland Ø.S., Donati D.M., Ibrahim T., Smeland S., Ferrari S.* Outcome of rare primary malignant bone sarcoma treated with multimodal therapy: Results from the EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study (EURO-B.O.S.S.). Cancer. 2023; 129(22): 3564–73. doi: 10.1002/cncr.34964.

2. *Fan G., Zhu Y., Zhu H., Yu L., Wang Z., Zhai C., Zhou G., Zhao J., Wang Y.* Identification of RALA as a Therapeutic Target and Prognostic Predictor of Osteosarcoma. Biomed Res Int. 2023. doi: 10.1155/2023/115076f8.

3. *Hindiskere S., Staals E., Donati D.M., Manfrini M.* What Is the Survival of the Telescope Allograft Technique to Augment a Short Proximal Femur Segment in Children After Resection and Distal Femur Endoprosthesis Reconstruction for a Bone Sarcoma? Clin Orthop Relat Res. 2021; 479(8): 1780–90. doi: 10.1097/CORR.0000000000001686.

4. *He X., Lu M., Zou C., Li Z., Gong T., Kenmegne G.R., Wang Y., Luo Y., Zhou Y., Min L., Tu C.* Three-dimensional printed custom-made modular talus prosthesis in patients with talus malignant tumor resection. J Orthop Surg Res. 2024; 19(1): 273. doi: 10.1186/s13018-024-04728-6.

5. *Ippolito J.A., Martinez M., Thomson J.E., Willis A.R., Beebe K.S., Patterson F.R., Benevenia J.* Complications following allograft reconstruction for primary bone tumors: Considerations for management. J Orthop. 2018; 16(1): 49–54. doi: 10.1016/j.jor.2018.12.013.

6. *Yu T., Jiang W., Wang Y., Zhou Y., Jiao J., Wu M.* Chimeric antigen receptor T cells in the treatment of osteosarcoma (Review). Int J Oncol. 2024; 64(4): 40. doi: 10.3892/ijo.2024.5628.

7. *Sayles L.C., Breese M.R., Koehne A.L., Leung S.G., Lee A.G., Liu H.Y., Spillinger A., Shah A.T., Tanasa B., Straessler K., Hazard F.K., Spunt S.L., Marina N., Kim G.E., Cho S.J., Avedian R.S., Mohler D.G., Kim M.O., DuBois S.G., Hawkins D.S., Sweet-Cordero E.A.* Genome-Informed Targeted Therapy for Osteosarcoma. Cancer Discov. 2019; 9(1): 46–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1152.

8. *Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E., Delcambre C., Kalbacher E., Italiano A., Collard O., Chevreau C., Saada E., Isambert N., Delaye J., Schiffler C., Bouvier C., Vidal V., Chabaud S., Blay J.Y.; French Sarcoma Group.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019; 20(1): 120–33. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3.

9. *Long G.V., Stephen Hodi F., Lipson E.J., Schadendorf D., Ascierto P.A., Matamala L., Salman P., Castillo Gutiérrez E., Rutkowski P., Gogas H.J., Lao C.D., Janoski De Menezes J., Dalle S., Arance A., Grob J.J., Keidel S., Shaikh A., Sobiesk A.M., Dolfi S., Tawbi H.A.* Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. NEJM Evid. 2023; 2(4). doi: 10.1056/EVIDoa2200239.

10. *Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leiby M.A., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Rangwala R., Brahmer J.R.; KEYNOTE-024 Investigators.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.

11. *Ferris R.L., Blumenschein G. Jr., Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Iglesias Docampo L.C., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tahara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Kopit J., Shaw J.W., Gillison M.L.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1856–67. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.

12. *Yu S., Yao X.* Advances on immunotherapy for osteosarcoma. Mol Cancer. 2024; 23(1): 192. doi: 10.1186/s12943-024-02105-9.

13. *Филоненко Е.В.* Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг. Biomedical Photonics. 2021; 10(4): 4–22. [*Filonenko E.V.* Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. Biomedical Photonics. 2021; 10(4): 4–22. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22. EDN: UHTUBB.

14. *Sun J., Xing F., Braun J., Traub F., Rommens P.M., Xiang Z., Ritz U.* Progress of Phototherapy Applications in the Treatment of Bone Cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22(21): 11354. doi: 10.3390/ijms222111354.

15. *Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov M.A., Ignatova A.A., Feofanov A.V., Kaplan M.A., Yakubovskaya R.I., Tsigankov A.A., Majouga A.G.* Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides. J Med Chem. 2017; 60(24): 10220–30. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577.

16. *Sai D.L., Lee J., Nguyen D.L., Kim Y.P.* Tailoring photosensitive ROS for advanced photodynamic therapy. Exp Mol Med. 2021; 53(4): 495–504. doi: 10.1038/s12276-021-00599-7.

17. *Li Z., Lai X., Fu S., Ren L., Cai H., Zhang H., Gu Z., Ma X., Luo K.* Immunogenic Cell Death Activates the Tumor Immune Microenvironment to Boost the Immunotherapy Efficiency. Adv Sci (Weinh). 2022; 9(22). doi: 10.1002/advs.202201734.

18. *Alfei S., Zuccari G., Athanassopoulos C.M., Domenicotti C., Marengo B.* Strongly ROS-Correlated, Time-Dependent, and Selective Antiproliferative Effects of Synthesized Nano Vesicles on BRAF Mutant Melanoma Cells and Their Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Formulation. Int. J. Mol. Sci. 2024; 25(18): 10071. https://doi.org/10.3390/ijms251810071.

19. *Kim M.M., Darafsheh A.* Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. Photochem Photobiol. 2020; 96(2): 280–94. doi: 10.1111/php.13219.

20. *Sun B., Teo J.Y., Wu J., Zhang Y.* Light Conversion Nanomaterials for Wireless Phototherapy. Acc Chem Res. 2023; 56(10): 1143–55. doi: 10.1021/acs.accounts.2c00699.

21. *Hamblin M.R.* Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. Photochem Photobiol. 2020; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.

22. *Shirmanova M.V., Lukina M.M., Sirotkina M.A., Shimolina L.E., Dudenkova V.V., Ignatova N.I., Tobita S., Shcheslavskiy V.I., Zagaynova E.V.* Effects of Photodynamic Therapy on Tumor Metabolism and Oxygenation Revealed by Fluorescence and Phosphorescence Lifetime Imaging. Int J Mol Sci. 2024; 25(3): 1703. doi: 10.3390/ijms25031703.

23. *Shimolina L.E., Khlynova A.E., Gulin A.A., Elagin V.V., Gubina M.V., Bureev P.A., Sherin P.S., Kuimova M.K., Shirmanova M.V.* Photodynamic therapy with Photoditazine increases microviscosity of cancer cells membrane in cellulo and in vivo. J Photochem Photobiol B. 2024; 259: 113007. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2024.113007.

24. *Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Осипчук Ю.С., Дрожжина В.В., Малова Т.И., Ольшевская В.А.* Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6. Радиация и риск. 2016; 25(3): 57–65. [*Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Osipchuk Yu.S., Drozhzhina V.V., Malova T.I., Olshevskaya V.A.* Study of effectiveness of photodynamic therapy for PC-1 experimental tumors with a liposomal form of boronated derivative of chlorine e6 photosensitizer. Radiation and Risk. 2016; 25(3): 57–65. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-57-65. EDN: WLBJJR.

25. *Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Дрожжина В.В., Архипова Л.М.* Комбинированная фотодинамическая терапия саркомы М-1 в сочетании с химиотерапией. Радиация и риск. 2016; 25(4): 90–99. [*Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Drozhzhina V.V., Arkhipova L.M.* Combination photodynamic therapy sarcomas M-1 in combination with chemotherapy. Radiation and Risk. 2016; 25(4): 90–99. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-90-99. EDN: XEGTTN.

26. *Церковский Д.А., Козловский Д.И., Мазуренко А.Н., Адаменко Н.Д., Боричевский Ф.Ф.* Экспериментальные исследования *in vivo* противоопухолевой эффективности фотодинамической и радиодинамической терапии, а также их сочетания. Biomedical Photonics. 2023; 12(2): 24–33. [*Tzerkovsky D.A., Kozlovsky D.A., Mazurenko A.N., Adamenko N.D., Borichevsky F.F.* Experimental in vivo studies of the antitumor efficacy of photodynamic and radiodynamic therapy and their combinations. Biomedical Photonics. 2023; 12(2): 24–33. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-24-33. EDN: UKPXZK.

27. *Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С.* Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 149–54. [*Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S.* Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. Siberian journal of oncology. 2022; 21(5): 149–54. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154. EDN: ACMUZT.

28. *Filonenko E.V.* The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. Russ. J. Gen. Chem. 2015; 85(1): 211–16. doi: 10.1134/s1070363215010399.

29. *Решетов И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Гафаров М.М., Огданская К.В., Сухова Т.Е., Коренев С.В., Денисенко М.В., Романко Ю.С.* Современные аспекты фотодинамической терапии актинического кератоза. Biomedical Photonics. 2019; 8(2): 25–30. [*Reshetov I.V., Fatyanova A.C., Babaeva Yu.V., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Suhova T.E., Korenev S.V., Denisenko M.V., Romanko Yu.S.* Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses. Biomedical Photonics. 2019; 8(2): 25–30. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-25-30. EDN: LYFRQO.

30. *Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Молочков В.А., Молочков А.В.* Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов. Вопросы онкологии. 2016; 62(3): 447–50. [*Romanko Y.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Y.V., Kuntsevich Z.S., Tretiakova E.I., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Molochkov A.V.* Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes. Problems in Oncology. 2016; 62(3): 447–50. (in Russian)]. EDN: WCNOUD.

31. *Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С.* Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 35–39. [*Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S.* Modern aspects of photodynamic therapy of basal cell skin cancer. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 35–39. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-35-39. EDN: AGQLSM.

32. *Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И.* Фотодинамическая терапия в лечении больных грибовидным микозом. Biomedical Photonics. 2022; 11(1): 27–36. [*Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I.* Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides. Biomedical Photonics. 2022; 11(1): 27–36. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-27-36. EDN: BIUKCJ.

33. *Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И.* Фотодинамическая терапия пациентов с болезнью Боуэна. Biomedical Photonics. 2023; 12(4): 22–29. [*Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I.* Photodynamic therapy of Bowen's disease. Biomedical Photonics. 2023; 12(4): 22–29. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-4-22-29. EDN: OWRMXR.

34. *Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В.* Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2021; 10(4): 59–67. [*Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryaev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V.* Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature). Biomedical Photonics. 2021; 10(4): 59–67. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67. EDN: XQGQTS.

35. *Романко Ю.С., Решетов И.В.* Экспериментальная и клиническая комбинированная фотодинамическая терапия опухолевых и предопухолевых заболеваний с использованием различных видов излучений. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(4): 141–51. [*Romanko Yu.S., Reshetov I.V.* Experimental and clinical combined photodynamic therapy for malignant and premalignant lesions using various types of radiation. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(4): 141–51. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-141-151. EDN: VRBPTG.

36. *Kim W.S., Khot M.I., Woo H.M., Hong S., Baek D.H., Maisey T., Daniels B., Coletta P.L., Yoon B.J., Jayne D.G., Park S.I.* AI-enabled, implantable, multichannel wireless telemetry for photodynamic therapy. Nat Commun. 2022; 13(1): 2178. doi: 10.1038/s41467-022-29878-1.

37. *Zhang Y., Chen Y., Mou H., Huang Q., Jian C., Tao Y., Tan F., Ou Y.* Synergistic induction of ferroptosis by targeting HERC1-NCOA4 axis to enhance the photodynamic sensitivity of osteosarcoma. Redox Biol. 2024; 76: 103328. doi: 10.1016/j.redox.2024.103328.

38. *Wang Y., Zhou X., Yao L., Hu Q., Liu H., Zhao G., Wang K., Zeng J., Sun M., Lv C.* Capsaicin Enhanced the Efficacy of Photodynamic Therapy Against Osteosarcoma via a Pro-Death Strategy by Inducing Ferroptosis and Alleviating Hypoxia. Small. 2024; 20(26): e2306916. doi: 10.1002/smll.202306916.

39. *An X., Zhong D., Wu W., Wang R., Yang L., Jiang Q., Zhou M., Xu X.* Doxorubicin-Loaded Microalgal Delivery System for Combined Chemotherapy and Enhanced Photodynamic Therapy of Osteosarcoma. ACS Appl Mater Interfaces. 2024; 16(6): 6868–78. doi: 10.1021/acsami.3c16995.

40. *Zhang C., Li D., Zhang X., Dai R., Kang W., Li Y., Liu Q., Gao M., Zheng Z., Zhang R., Wen Z.* Dual regulation of osteosarcoma hypoxia microenvironment by a bioinspired oxygen nanogenerator for precise single-laser synergistic photodynamic/photothermal/induced antitumor immunity therapy. Mater Today Bio. 2024; 26: 101054. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101054.

41. *Zhan F., Zhang Y., Zuo Q., Xie C., Li H., Tian L., Wu C., Chen Z., Yang C., Wang Y., Li Q., He T., Yu H., Chen J., Xiang J., Ou Y.* YAP knockdown in combination with ferroptosis induction increases the sensitivity of HOS human osteosarcoma cells to pyropheophorbide-α methyl ester-

mediated photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022; 39: 102964. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102964.

42. *Ge Y.X., Zhuang H.J., Zhang T.W., Liang H.F., Ding W., Zhou L., Dong Z.R., Hu Z.C., Chen Q., Dong J., Jiang L.B., Yin X.F.* Precise manipulation of circadian clock using MnO_2 nanocapsules to amplify photodynamic therapy for osteosarcoma. Mater Today Bio. 2023; 19: 100547. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100547.

43. *Yu H., Zhang Y., Zuo Q., Zhong S., Chen Y., Zhang M., Zhan F., Ou Y.* Targeting X box-binding protein-1 (XBP1) enhances the sensitivity of HOS osteosarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-mediated photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022; 37: 102646. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102646.

44. *Zhang Q., Xia Y., Wang L., Wang Y., Bao Y., Zhao G.S.* Targeted anti-angiogenesis therapy for advanced osteosarcoma. Front Oncol. 2024; 14: 1413213. doi: 10.3389/fonc.2024.1413213.

45. *Cuadrado C.F., Lagos K.J., Stringasci M.D., Bagnato V.S., Romero M.P.* Clinical and pre-clinical advances in the PDT/PTT strategy for diagnosis and treatment of cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 50: 104387. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104387.

46. *Wang J., Liu M., Wang J., Li Z., Feng Z., Xu M., Wang H., Li H., Li Z., Yu J., Liu J., Wei Q., Zhang S., Zhang X.* Zinc oxide nanoparticles with catalase-like nanozyme activity and near-infrared light response: A combination of effective photodynamic therapy, autophagy, ferroptosis, and antitumor immunity. Acta Pharm Sin B. 2024; 14(10): 4493−508. doi: 10.1016/j.apsb.2024.07.002.

47. *Grande M.P.D., Miyake A.M., Nagamine M.K., Leite J.V.P., da Fonseca I.I.M., Massoco C.O., Dagli M.L.Z.* Methylene blue and photodynamic therapy for melanomas: Inducing different rates of cell death (necrosis and apoptosis) in B16-F10 melanoma cells according to methylene blue concentration and energy dose. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022; 37: 102635. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102635.

48. *Meier D., Botter S.M., Campanile C., Robl B., Gräfe S., Pellegrini G., Born W., Fuchs B.* Foscan and foslip based photodynamic therapy in osteosarcoma in vitro and in intratibial mouse models. Int J Cancer. 2017; 140(7): 1680−92. doi: 10.1002/ijc.30572.

49. *Elfeky S.A., Elsayed A., Moawad M., Ahmed W.A.* Hydroxyapatite nanocomposite as a potential agent in osteosarcoma PDT. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 32: 102056. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102056.

50. *Yu H., Zhang Y., Zuo Q., Zhong S., Chen Y., Zhang M., Zhan F., Ou Y.* Targeting X box-binding protein-1 (XBP1) enhances the sensitivity of HOS osteosarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-mediated photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022; 37: 102646. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102646.

51. *Zuo Q., Ou Y., Zhong S., Yu H., Zhan F., Zhang M.* Targeting GRP78 enhances the sensitivity of HOS osteosarcoma cells to pyropheophorbide-α methyl ester-mediated photodynamic therapy via the Wnt/β-catenin signaling pathway. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2021; 53(10): 1387–97. doi: 10.1093/abbs/gmab115.

52. *Yu W., Wang Y., Zhu J., Jin L., Liu B., Xia K., Wang J., Gao J., Liang C., Tao H.* Autophagy inhibitor enhance ZnPc/BSA nanoparticle induced photodynamic therapy by suppressing PD-L1 expression in osteosarcoma immunotherapy. Biomaterials. 2019; 192: 128–39. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.019.

53. *Cheng J., Wang W., Xu X., Lin Z., Xie C., Zhang Y., Zhang T., Li L., Lu Y., Li Q.* $AgBiS_2$ nanoparticles with synergistic photodynamic and bioimaging properties for enhanced malignant tumor phototherapy. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2020; 107: 110324. doi: 10.1016/j.msec.2019.110324.

54. *Huang X., Chen J., Wu W., Yang W., Zhong B., Qing X., Shao Z.* Delivery of MutT homolog 1 inhibitor by functionalized graphene oxide nanoparticles for enhanced chemo-photodynamic therapy triggers cell death in osteosarcoma. Acta Biomater. 2020; 109: 229–43. doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.009.

55. *Xu C., Wang M., Guo W., Sun W., Liu Y.* Curcumin in Osteosarcoma Therapy: Combining With Immunotherapy, Chemotherapeutics, Bone Tissue Engineering Materials and Potential Synergism With Photodynamic Therapy. Front Oncol. 2021; 11: 672490. doi: 10.3389/fonc.2021.672490.

56. *Liang W., Long H., Zhang H., Bai J., Jiang B., Wang J., Fu L., Ming W., Zhao J., Zeng B.* Bone scaffolds-based localized drugs delivery for osteosarcoma: current status and future perspective. Drug Deliv. 2024; 31(1): 2391001. doi: 10.1080/10717544.2024.2391001.

57. *Jardón-Guadarrama G., Manríquez-Ramírez M.E., Rodríguez-Pérez C.E., Díaz-Ruiz A., de Los Ángeles Martínez-Cárdenas M., Mata-Bermudez A., Ríos C., Ortiz-Islas E.* TiO_2-ZnPc nanoparticles functionalized with folic acid as a target photosensitizer for photodynamic therapy against glioblastoma cells. J Mater Sci Mater Med. 2024; 35(1): 51. doi: 10.1007/s10856-024-06823-w.

58. *Yu W., Ye M., Zhu J., Wang Y., Liang C., Tang J., Tao H., Shen Y.* Zinc phthalocyanine encapsulated in polymer micelles as a potent photosensitizer for the photodynamic therapy of osteosarcoma. Nanomedicine. 2018; 14(4): 1099–110. doi: 10.1016/j.nano.2018.02.005.

59. *Matsubara T., Kusuzaki K., Matsumine A., Murata H., Satonaka H., Shintani K., Nakamura T., Hosoi H., Iehara T., Sugimoto T., Uchida A.* A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. Oncol Rep. 2009; 21(1): 89–94.

60. *Kusuzaki K., Hosogi S., Ashihara E., Matsubara T., Satonaka H., Nakamura T., Matsumine A., Sudo A., Uchida A., Murata H., Baldini N., Fais S., Marunaka Y.* Translational research of photodynamic therapy with acridine orange which targets cancer acidity. Curr Pharm Des. 2012; 18(10): 1414–20. doi: 10.2174/138161212799504812.

Поступила/Received 21.10.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 27.03.2025
Принята к публикации/Accepted 06.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7703-4911. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; заведующий кафедрой, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; научный руководитель факультета, ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

ВКЛАД АВТОРОВ

Романко Юрий Сергеевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.

Решетов Игорь Владимирович: разработка концепции и анализ научной работы, критический пересмотр, внесение ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

ABOUT THE AUTHORS

Yuri S. Romanko, MD, DSc, Professor of the Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department, Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.
Igor V. Reshetov, MD, Professor, Full Member of RAS, Director of the Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department, Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia; Scientific Director of the faculty, S.Y. Witte Moscow University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuri S. Romanko: study conception, data collection and analysis, writing of the manuscript.
Igor V. Reshetov: study conception, supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-172-179
УДК: 618.11-006.04-089.87:618.2

CC BY 4.0

Для цитирования: *Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Геркулов Д.А., Сломинская Н.А., Берлев И.В., Яковлева М.Г., Карицкий А.П., Калугина А.С.* Успешная беременность после сохранения фертильности при опухолевом поражении яичников методом OTO-IVM. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 172–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-172-179
For citation: *Lavrinovich O.E., Tatischeva Yu.A., Gerkulov D.A., Slominskaya N.A., Berlev I.V., Yakovleva M.G., Karitski A.P., Kalugina A.S.* Successful pregnancy after fertility preservation using OTO-IVM method in ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 172–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-172-179

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ЯИЧНИКОВ МЕТОДОМ OTO-IVM

О.Е. Лавринович[1], Ю.А. Татищева[1,2], Д.А. Геркулов[2], Н.А. Сломинская[2], И.В. Берлев[1,3], М.Г. Яковлева[1], А.П. Карицкий[1], А.С. Калугина[2,4]

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68
[2]Клиника репродуктивной медицины «Скайферт»
Россия, 191186, г. Санкт-Петербург, Невский пр., 22-24
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
[4]ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Аннотация

Введение. Сохранение фертильности для женщин репродуктивного возраста с опухолевым злокачественным поражением яичников является одной из сложных проблем, т. к. органосохраняющее лечение может повышать риск развития рецидива. Непосредственное вовлечение вместилища всего резерва ооцитов в опухолевый процесс значительно ограничивает возможность реализации наиболее эффективных методов, например, абсолютно противопоказана стимуляция овуляции и криоконсервация коры яичника из-за риска контаминации опухолевыми клетками. Единственно возможным методом сохранения фертильности в таких случаях может быть метод OTO-IVM (Ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation), в основе которого лежит получение незрелых ооцитов из ткани яичника, удаленного при хирургическом лечении, с их последующим дозреванием в условиях *in vitro*. **Описание клинического случая.** Представляем случай успешной беременности в результате комплексного междисциплинарного сохранения фертильности. Пациентке, 30 лет, с рецидивом пограничной опухоли в единственном яичнике выполнена операция с сохранением матки и удалением пораженного опухолью яичника. Из удаленного яичника извлечено 22 ооцит-кумулюсных комплекса. В результате OTO-IVM получено 12 ооцитов стадии метафаза II, которые были оплодотворены методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), получено и криоконсервировано 3 эмбриона на стадии бластоцисты. Пациентке назначена циклическая гормонозаместительная терапия. Через 9 мес один эмбрион разморожен и перенесен в полость матки. В настоящее время констатирована нормально развивающаяся беременность 20 нед. **Заключение.** Метод OTO-IVM как метод сохранения фертильности имеет высокую ценность у пациенток со злокачественным поражением яичников, с по-

Лавринович Ольга Евгеньевна, olgalav1973@mail.ru

мощью которого рождение ребенка становится возможным. Необходимо продолжать исследования в совершенствовании метода, определении показаний и противопоказаний для его реализации.

Ключевые слова: онкофертильность, сохранение фертильности, созревание ооцитов *in vitro*, OTO-IVM, опухолевое поражение яичников, овариоэктомия, беременность.

SUCCESSFUL PREGNANCY AFTER FERTILITY PRESERVATION USING OTO-IVM METHOD IN OVARIAN CANCER

O.E. Lavrinovich[1], Yu.A. Tatischeva[1,2], D.A. Gerkulov[2], N.A. Slominskaya[2], I.V. Berlev[1,3], M.G. Yakovleva[1], A.P. Karitski[1], A.S. Kalugina[2,4]

[1]N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia
[2]Clinic of Reproductive Medicine “Skyfert”
22-24, Nevsky Prospekt, Saint Petersburg, 197022, Russia
[3]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia
[4]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia
6-8, Leva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction

Fertility preservation in women of reproductive age with ovarian cancer is still challenging. The ovarian-sparing surgery may increase the risk of recurrence. The direct involvement of the ovary in the tumor process significantly limits the ability to implement the most effective fertility preservation methods. For example, ovarian stimulation and ovarian cortex cryopreservation are absolutely contraindicated due to the risk of tumor cell contamination. In such cases, the only feasible fertility preservation method may be OTO-IVM (Ovarian Tissue Oocyte In Vitro Maturation), which involves retrieving immature oocytes from ovarian tissue removed during surgery and subsequent *in vitro* maturation. **Clinical Case Description**. We present a case of successful pregnancy achieved through comprehensive, multidisciplinary fertility preservation. A 30-year-old patient with a recurrent borderline ovarian tumor in her only remaining ovary underwent surgery with uterine preservation and removal of the affected ovary. From the tumor-involved ovary, 22 cumulus-oocyte complexes were obtained. Following OTO-IVM, 12 metaphase II oocytes were obtained and fertilized via intracytoplasmic sperm injection (ICSI) that resulted in 3 blastocyst-stage embryos, which were cryopreserved. Cyclic hormone replacement therapy was administered to the patient. Nine months later, one embryo was thawed and transferred into the uterine cavity. Currently, an ongoing 20-week pregnancy has been confirmed. **Conclusion**. The OTO-IVM method holds significant value as a fertility preservation technique for patients with ovarian cancer, making childbirth achievable. Further research is needed to refine the method, optimize protocols, and define clear indications and contraindications for its application.

Key words: oncofertility, fertility preservation, *in vitro* oocyte maturation, OTO-IVM, ovarian tumor, fertility-sparing surgery, pregnancy.

Введение

С 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России ведется клиническое исследование «Оценка эффективности OTO- IVM как метода сохранения фертильности больных злокачественными новообразованиями репродуктивных органов» (Выписка № 14/129 из протокола № 19 от 03.10.24 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), посвященное сохранению фертильности пациенток с опухолевым поражением яичников. Единственно возможным методом сохранения фертильности в таких случаях может быть метод OTO-IVM (Ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation), в основе которого лежит получение незрелых ооцитов из ткани яичника, удаленного при хирургическом лечении, с их последующим дозреванием в условиях *in vitro* [1–4].

Стандартное дозревание *in vitro* предполагает забор незрелых комплексов «кумулюс-ооцит» из антральных фолликулов яичников, которые не подвергались стимуляции фолликулостимулирующим гормоном или подвергались минимальной стимуляции, с последующим их культивированием вне организма человека. Через 1–2 дня ооциты проходят путь от зародышевого пузырька до стадии метафазы II. Все остальные методы, необходимые для рождения живого ребенка, аналогичны или идентичны обычному экстракорпоральному оплодотворению. Следует отметить, что эффективность

получения зрелых ооцитов значительно ниже, чем при классической стимуляции овуляции, и они демонстрируют более низкий потенциал для формирования бластоцист хорошего качества [5]. Однако данный фактор не умаляет значимости метода, когда никакой другой способ сохранения фертильности из собственного биологического материала не доступен. Кроме того, ценность метода OTO-IVM может быть в сохранении дополнительного материала (ооцитов) при криоконсервации кортекса яичников, что отмечено в отчете Европейского общества репродукции человека и эмбриологии 2021 г. [3].

Научные публикации свидетельствуют о немногочисленных случаях рождения детей у пациенток после выздоровления в результате переносов эмбрионов, полученных из незрелых ооцитов, которые извлекались при криоконсервации коркового слоя яичников [6]. В статье 2023 г. сообщается о 5 живорождениях в мире после OTO-IVM, но только один из них – случай рождения ребенка из ооцита, полученного из пораженного опухолью яичника [7]. Клинический пример в статье 2014 г., где у молодой пациентки, 21 года, со злокачественной опухолью яичника стадии IIIC (микропапиллярная серозная карцинома яичника высокой степени дифференцировки) при овариэктомии были получены незрелые ооциты, часть из них дозрела и была оплодотворена. Полученные эмбрионы были криоконсервированы, а после выздоровления один из них перенесен в полость матки для достижения одноплодной здоровой беременности, приведшей к рождению ребенка [8].

В литературе второй случай родов пациентки, 33 лет, с пограничной опухолью левого яичника в анамнезе представлен публикацией 2024 г., когда при хирургическом лечении из удаленных яичников методом OTO-IVM получено шесть зрелых ооцитов, которые были оплодотворены методом ИКСИ, и криоконсервировано три эмбриона. Через 3 мес после операции была начата заместительная гормональная терапия и перенесен размороженный эмбрион, что привело к успешной беременности и родам здоровым ребенком путем Кесарева сечения на 36-й нед беременности [9].

Клинический случай

Пациентка, 1994 г.р., наблюдалась у гинеколога по месту жительства (г. Петрозаводск) по поводу первичного бесплодия, гиперпролактинемии, синдрома поликистозных яичников. Планировалось проведение стимуляции овуляции в рамках протокола ЭКО. При контрольном обследовании (УЗИ органов малого таза) выявлено образование правого яичника, размерами 36×27 мм. При МРТ органов малого таза (23.07.21) подтвердилось образование в проекции правого яичника, размерами 28×21×34 мм, а также выявлено образование брюшины в позадиматочном пространстве – 7×7 мм. Уровень онкомаркера CA–125 (19.06.22): 22 Ед/мл. В республиканском перинатальном центре по месту жительства 18.09.21 выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопии, удаления образования правого яичника, хромогидротубация. Гистологическое исследование операционного материала (28.09.21): High-Grade (низкодифференцированная) серозная карцинома. Цитологическое исследование жидкости в малом тазу (18.09.21): выпот с наличием клеток серозной аденокарциномы.

Пациентка самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где пересмотрены данные обследования, проведенного по месту жительства. Пересмотрен диск МРТ с внутривенным контрастированием (03.10.21), по заключению которого данных за наличие патологических гиперваскулярных образований в полости малого таза не получено. При пересмотре КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (05.10.21) убедительных данных за наличие вторичных изменений нет. 12.10.21 осуществлен пересмотр готовых цитологических препаратов интраоперационного забора жидкости из малого таза, где обнаружены комплексы клеток аденокарциномы. По данным пересмотра гистологического исследования операционного материала (09.10.21) исключена низкодифференцированная аденокарцинома, установлен диагноз серозной пограничной опухоли яичника. Гистологическое исследование эндометрия (пайпель – биоптат, 9.10.21) не выявило патологических изменений: фрагменты эндометрия пролиферативного типа, без атипии.

На междисциплинарном онкологическом консилиуме (14.10.21) принято решение о повторном хирургическом вмешательстве с целью хирургического стадирования. 29.10.21 выполнена операция в объеме лапароскопической правосторонней аднексэктомии, резекции левого яичника, оментэктомии, мультифокальной биопсии брюшины, иссечении инфильтрата в дугласовом пространстве. Для уточнения объема хирургического вмешательства интраоперационно выполнялось срочное гистологическое исследование, которое подтвердило пограничную серозную опухоль правого яичника, атипическую пролиферативную опухоль левого яичника, что позволило ограничиться органосохраняющим объемом.

По результатам цитологического исследования жидкости из малого таза (1.11.21) обнаружены комплексы и группы атипичных клеток. При иммуноцитохимическом исследовании подтверждено наличие опухолевых аденогенных клеток в асцитической жидкости. Заключительное гистологическое исследование операционного материала (3.11.21): пограничная серозная опухоль, атипическая пролиферативная серозная опухоль яичников

с неинвазивными имплантами в брюшине малого таза и параректальной брюшине до 5 мм в наибольшем измерении, яичники с множественными серозными цистаденомами и фолликулярными кистами; правая маточная труба и большой сальник обычного строения. С диагнозом пограничная серозная опухоль правого яичника pT2bN0M0 пациентка выписана из центра.

С целью сохранения фертильности после онкологического консилиума и врачебной комиссии с 13.12.21 по 22.12.24 проведена стимуляция овуляции в протоколе с антагонистами ГнРГ, с заменой триггера финального созревания фолликулов на агонист ГнРГ, с профилактикой транзиторной гиперэстрогении ингибитором ароматазы (Летрозол) в дозировке 5 мг в сут, на протяжении всего курса введение гонадотропных препаратов. 24.12.21 выполнена пункция фолликулов: получено 15 ооцитов, оплодотворение методом ЭКО, криокосервированы 8 эмбрионов. По результатам предимплантационного генетического исследования на хромосомные анеуплоидии (ПГТ – А) два эмбриона утилизированы как не пригодные к переносу в полость матки (анеуплоидные). Один эмбрион при расконсервации не разморозился. С 8.08.22 в течение года проведены 3 попытки переноса размороженных эмбрионов в полость матки, беременность не наступила.

Пациентка наблюдалась по месту жительства. Со слов, в апреле 2023 г. выявлено объемное

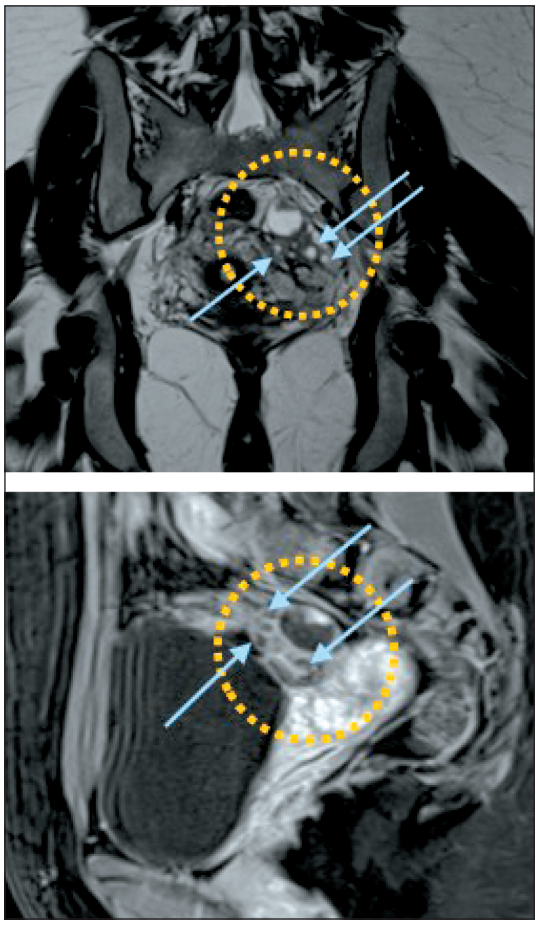


Рис. 1. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. Примечания: А – фронтальная проекция; Б – сагиттальная проекция; желтым кругом выделен яичник, пораженный серозной пограничной опухолью; синими стрелками обозначены антральные фолликулы в яичнике; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. MRI image of the pelvis with intravenous contrast. Notes: A – frontal projection; B – sagittal projection; the yellow circle shows the ovary affected by a serous borderline tumor; blue arrows indicate antral follicles in the ovary; created by the authors

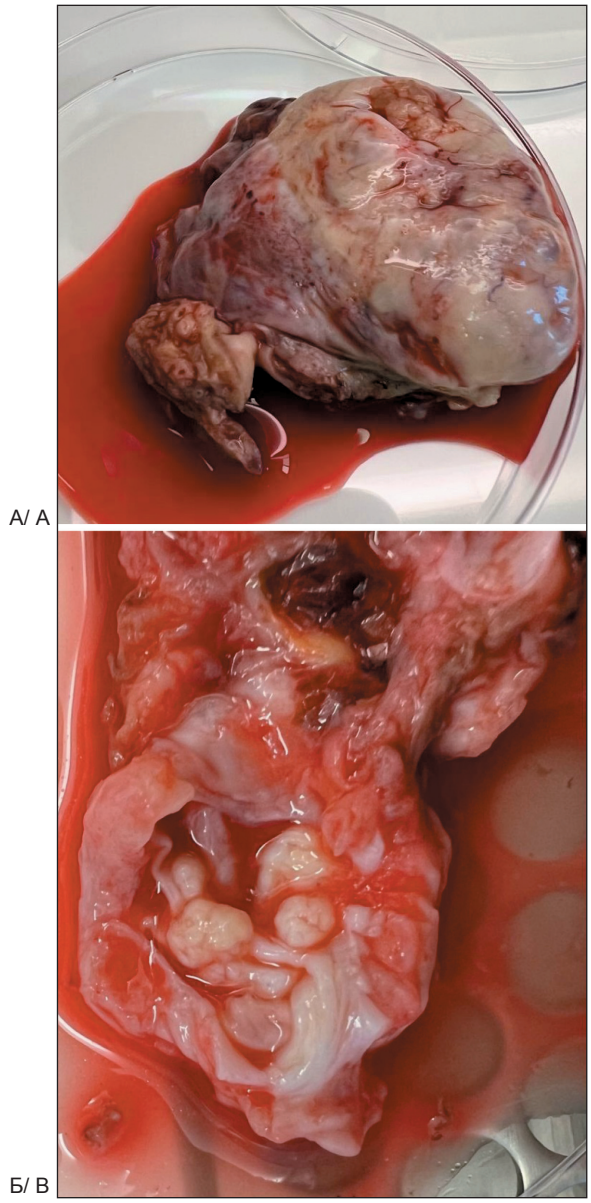


Рис. 2. Яичник, пораженный серозной пограничной опухолью. Примечание: А – вид снаружи; В – вид на разрезе; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Ovarian serous borderline tumor. Notes: A – exterior view; B – section view; created by the authors

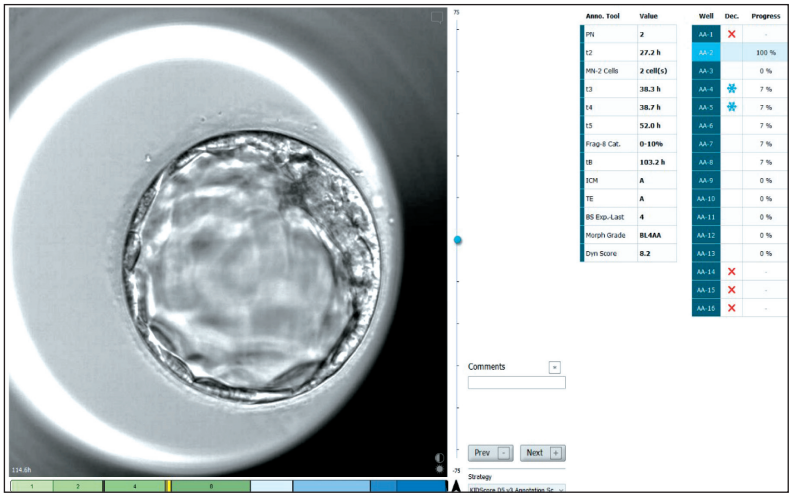


Рис. 3. Эмбрион (бластоциста 4AA) с оценкой морфокинетических параметров до криоконсервации. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Embryo (blastocyst 4AA) with morphokinetical assessment before cryopreservation. Note: created by the authors

образование левого яичника. Онкологом по месту жительства рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном МРТ органов малого таза (22.09.23): левый яичник 5,4×2,4×3,7 см, с множеством фолликулов, в одном из них, размерами около 1 см с пристеночными разрастаниями по капсуле, активно накапливается контраст. Уровень СА– 125 (20.11.23): 18,7 ед/мл (от 21.04.22 – 3,01 Ед\мл).

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (26.12.23): левый яичник, размерами 35×44 мм, с фолликулами по периферии до 8 мм (рис. 1). По задней стенке визуализируется кистозное образование, размерами 23×15 мм, с неравномерно утолщенной капсулой и единичным пристеночным солидным утолщением, размерами 7×5 мм, интенсивно накапливающими контрастный препарат. Правый яичник удален.

При КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (01.02.24) убедительных данных за наличие вторичных изменений не получено. Таким образом, выдвинуто предположение о рецидиве пограничной серозной опухоли (pT2bN0M0) в единственном правом яичнике. На междисциплинарном онкологическом консилиуме (17.01.24) принято решение о хирургическом лечении с одномоментным сохранением фертильности методом OTO-IVM, которое реализовано 21.02.24 в объеме лапароскопии, аднексэктомии слева. Выполнен интраоперационный забор яичника (рис. 2) для транспортировки в репродуктивную клинику «Скайферт» и реализации метода OTO-IVM. Яичник транспортировался в среде Flushing Medium (Origio) при температуре 37 °C. В условиях эмбриологической лаборатории из ткани яичника получено 22 ооцит-кумулюсных комплекса, 6 из которых были с признаками атрезии; до стадии MII успешно культивированы 12 ооцитов. Все дозревшие ооциты были оплодотворены спермой полового партнера (супруга) методом ICSI, получено 10 зигот, их культивирование проводилось в time-lapse инкубаторе (EmbryoScope Plus) в одношаговой среде GTL (Vitrolife). На пятый день развития методом витрификации криоконсервировано 3 эмбриона на стадии бластоциста (BL 4AA, BL4BC, BL2BB) (рис. 3).

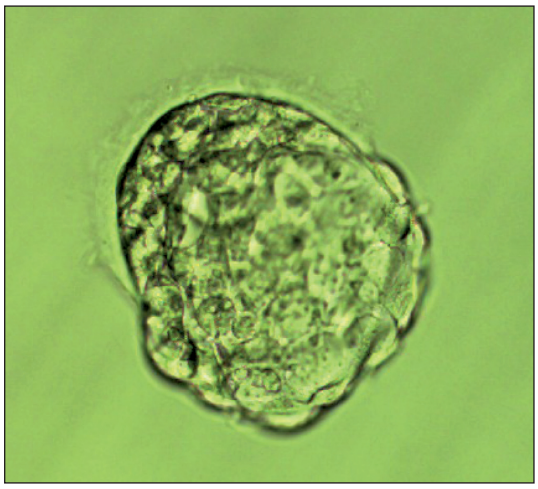


Рис. 4. Размороженный и перенесенный в полость матки эмбрион. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Embryo thawed and transferred into the uterine cavity. Note: created by the authors

Гистологическое исследование (02.03.24) подтвердило наличие рецидива пограничной серозной опухоли в левом яичнике на фоне серозной цистаденомы (ICD-O code 8442/6). В рекомендациях после выписки пациентке была назначены циклическая гормональная заместительная терапия препаратом «Фемостон 2/10» и динамическое наблюдение у онколога по месту жительства. После очередного обследования и констатации ремиссии заболевания принято решение о возможности переноса эмбриона в полость матки.

С целью подготовки к переносу эмбриона проведена заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами эстрогенов (Эстрожель 7,5 мг в сут) и микронизированного прогестерона (Утро-

жестан 600 мг в сут, вагинально). Разморозка и перенос эмбриона (рис. 4) в полость матки осуществлены 27.11.24, на 5-е сут приема микронизированного прогестерона, на 18-й день менструального цикла. Толщина эндометрия на момент переноса эмбриона составила 10,2 мм.

Результат анализа крови на ХГЧ (09.12.24) – 807 мМЕ/мл. 24.12.24 проведена ультразвуковая диагностика беременности, плодное яйцо расположено в полости матки, сердцебиение плода визуализировано. 05.11.25 ультразвуковой скрининг на сроке 12 нед и 3 дня. В полости матки один живой плод: КТР – 66 мм, ЧСС – 142 в 1 мин. Заключение: Беременность 12 недель 3 дня. Предлежание хориона. 31.03.25 проведен второй ультразвуковой скрининг на сроке 20 нед и 1 день, заключение которого демонстрирует нормально развивающуюся беременность, соответствующую сроку гестации.

Заключение

Реализация программ сохранения фертильности требует высокопрофессионального междисциплинарного подхода, когда важен каждый этап принятия решений, включая гистологическое исследование экспертного уровня, бережное хирургическое ведение пациенток, своевременное, симультанное применение методов вспомогательных репродуктивных технологий. Данный клинический случай свидетельствует о первой беременности в России и одной из единичных в мире эмбрионом, полученным методом OTO-IVM из яичника, пораженного опухолью. Метод имеет шансы на реализацию для пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, должен совершенствоваться, т. к. зачастую является единственной помощью в рамках сохранения репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Di Tucci C., Galati G., Mattei G., Chinè A., Fracassi A., Muzii L.* Fertility after Cancer: Risks and Successes. Cancers (Basel). 2022; 14(10): 2500. doi: 10.3390/cancers14102500.

2. *ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I., Dwek S., Frith L., Lambertini M., Maslin C., Moura-Ramos M., Nogueira D., Rodriguez-Wallberg K., Vermeulen N.* ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020; 2020(4): hoaa052. doi: 10.1093/hropen/hoaa052.

3. *Massarotti C., Kohlhepp F., Liperis G., Ammar O.F., Mincheva M.N., Ali Z.E., Amorim C.A., Anderson R., Fraire-Zamora J.J.* #ESHREjc report: Is OTO-IVM the future fertility preservation alternative for urgent cancer patients? Hum Reprod. 2021; 36(9): 2631–33. doi: 10.1093/humrep/deab180.

4. *Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Берлев И.В., Яковлева М.Г., Карицкий А.П., Калугина А.С.* OTO-IVM – метод сохранения фертильности пациенткам с опухолевым поражением яичников. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(4): 96–107. [*Lavrinovich O.E., Tatischeva Yu.A., Berlev I.V., Yakovleva M.G., Karitski A.P., Kalugina A.S.* OTO-IVM is a method of fertility preservation for patients with ovarian tumors. Siberian journal of oncology. 2024; 23(4): 96–107. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-96-107. EDN: QSPVNC.

5. *Gilchrist R.B., Smitz J.* Oocyte in vitro maturation: physiological basis and application to clinical practice. Fertil Steril. 2023; 119(4): 524–39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.010.

6. *Segers I., Bardhi E., Mateizel I., van Moer E., Schots R., Verheyen G., Tournaye H., De Vos M.* Live Births Following Fertility Preservation Using In-Vitro Maturation of Ovarian Tissue Oocytes. Hum. Reprod. 2020; 35: 2026–36. doi: 10.1093/humrep/deaa175.

7. *Nogueira D., Fajau-Prevot C., Clouet M., Assouline P., Deslandres M., Montagut M.* Outcomes of Different In Vitro Maturation Procedures for Oocyte Cryopreservation for Fertility Preservation and yet Another Live Birth in a Cancer Patient. Life (Basel). 2023; 13(6): 1355. doi: 10.3390/life13061355.

8. *Prasath E.B., Chan M.L.H., Wong W.H.W., Lim C.J.W., Tharmalingam M.D., Hendricks M., Loh S.F., Chia Y.N.* First Pregnancy and Live Birth Resulting from Cryopreserved Embryos Obtained from in Vitro Matured Oocytes after Oophorectomy in an Ovarian Cancer Patient. Hum. Reprod. 2014; 29(2): 276–78. doi: 10.1093/humrep/det420.

9. *Higuchi S., Miyamoto T., Oka K., Kobara H., Shiozawa T.* Successful pregnancy using immature oocytes retrieved from resected borderline ovarian tumor: a case report and literature review. Contracept Reprod Med. 2024; 9(1): 24. doi: 10.1186/s40834-024-00285-9.

Поступила/Received 07.05.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 15.04.2025
Принята к публикации/Accepted 30.05.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лавринович Ольга Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7239-5933. ORCID: 0000-0002-1886-3993.

Татищева Юлия Александровна, кандидат биологических наук, эмбриолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующая эмбриологической лабораторией, Клиника репродуктивной медицины «Скайферт» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0000-9472-5704.

Геркулов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог-репродуктолог, главный врач, Клиника репродуктивной медицины «Скайферт» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1941-023X.

Сломинская Наталия Александровна, кандидат биологических наук, эмбриолог, Клиника репродуктивной медицины «Скайферт» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0005-0867-1778.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6937-2740.

Яковлева Мария Георгиевна, кандидат медицинских наук, сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8140-6345. ORCID: 0000-0002-1593-6771.

Карицкий Андрей Петрович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0002-0216-2727.

Калугина Алла Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России; генеральный директор, Клиника репродуктивной медицины «Скайферт» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3214-1641. ORCID: 0000-0002-4796-7812.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лавринович Ольга Евгеньевна: разработка концепции научной работы, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Татищева Юлия Александровна: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Геркулов Дмитрий Андреевич: написание статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Сломинская Наталия Александровна: получение данных для анализа, анализ полученных данных
Берлев Игорь Викторович: разработка концепции научной работы, получение данных для анализа.
Яковлева Мария Георгиевна: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.
Карицкий Андрей Петрович: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.
Калугина Алла Станиславовна: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие
От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 07.10.21).

ABOUT THE AUTHORS

Olga E. Lavrinovich, MD, PhD, Researcher, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1886-3993.
Yulia A. Tatischeva, PhD, Embryologist, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Embryology Laboratory, Clinic of Reproductive Medicine “Skyfert” (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0000-9472-5704.
Dmitrii Gerkulov, MD, PhD, Fertility specialist, Chief Physician, Clinic of Reproductive Medicine “Skyfert” (Saint Petersburg, Russia). ORCID 0000-0003-1941-023X.
Nataliya A. Slominskaya, PhD, Embryologist, Clinic of Reproductive Medicine “Skyfert” (Saint Petersburg, Russia). ORCID 0009-0005-0867-1778.
Igor V. Berlev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncogynecology, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6937-2740.
Maria G. Yakovleva, MD, PhD, Researcher, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1593-6771.
Andrey P. Karitski, MD, PhD, Deputy Director, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0002-0216-2727.
Alla S. Kalugina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; General Director, Clinic of Reproductive Medicine “Skyfert” (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4796-7812.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga E. Lavrinovich: study conception, writing of the manuscript, review of publications on the topic, data collection and analysis.
Yulia A. Tatischeva: writing of the manuscript, review of publications on the topic, data collection and analysis.
Dmitrii Gerkulov: writing of the manuscript, data collection and analysis.
Nataliya A. Slominskaya: data collection and analysis.
Igor V. Berlev: study conception, data collection.
Maria G. Yakovleva: data collection, review of publications on the topic.
Andrey P. Karitski: study design, review of publications on the topic, data analysis.
Alla S. Kalugina: study design, review of publications on the topic, data analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Voluntary informed consent
Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 07/10/2021).

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-180-189
УДК: 616-006.363.03

CC BY 4.0

Для цитирования: *Сидакова З.А., Баранова А.А., Чернавина К.М., Алдушкина Ю.В., Грицай А.Н., Любченко Л.Н.* Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз у пациентки с анамнезом лапароскопической миомэктомии: клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 180–189. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-180-190
For citation: *Sidakova Z.A., Baranova A.A., Chernavina K.M., Aldushkina Yu.V., Gritsay A.N., Lyubchenko L.N.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis following laparoscopic myomectomy: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 180–189. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-180-189

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ЛЕЙОМИОМАТОЗ У ПАЦИЕНТКИ С АНАМНЕЗОМ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

З.А. Сидакова, А.А. Баранова, К.М. Чернавина, Ю.В. Алдушкина, А.Н. Грицай, Л.Н. Любченко

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 105425, г. Москва, ул. Парковая, 3-я, 51, стр. 4

Аннотация

Актуальность. Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз (ДПЛ) – редкое заболевание мезенхимального происхождения, характеризующееся наличием множества доброкачественных миоматозных опухолевых узлов, рассеянных по поверхности брюшины, сальнику и другим мягким тканям брюшной полости и/или малого таза. Несмотря на доброкачественные морфологические характеристики, ДПЛ отличается склонностью к рецидивированию, а также возможным риском злокачественной трансформации. Кроме того, клинические проявления опухоли напоминают канцероматоз брюшины, что требует проведения тщательного дифференциально-диагностического поиска для постановки верного диагноза и обеспечения надлежащего лечения пациентов. В настоящее время вследствие редкости ДПЛ отсутствуют стандарты диагностики и лечения данного заболевания. **Цель исследования** – описание клинического наблюдения пациентки с гормонально-чувствительным рецидивирующим ДПЛ и анамнезом лапароскопической миомэктомии для совершенствования алгоритмов ведения подобных пациентов. **Материал и методы.** Материалом для статьи послужили данные НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, где пациентка проходила лечение по поводу ДПЛ. Для определения тактики лечения пациентки в описанном клиническом наблюдении выполнен развернутый дифференциально-диагностический поиск, включающий различные визуализирующие техники для оценки распространенности опухолевого процесса, а также методики забора опухолевого материала для его морфологической оценки, в частности, была проведена диагностическая лапароскопия со срочным морфологическим исследованием, позволившим окончательно определить объем оперативного вмешательства и достичь максимально возможной циторедукции. При последующем плановом морфологическом исследовании в опухоли выявлена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, что послужило поводом для назначения гормональной терапии совместно с тщательным динамическим наблюдением с целью улучшения возможности контроля заболевания. **Заключение.** Изучение и демонстрация редких клинических случаев расширяют кругозор и понимание природы заболевания. Клиническое наблюдение и проведенный обзор литературы продемонстрировали, что клетки лейомиомы склонны к имплантационной диссеминации.

Ключевые слова: диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз, миома матки, лейомиома, морцелляция, мезенхимальные опухоли, гинекология, малоинвазивные вмешательства.

Сидакова Залина Асланбековна, z.sidakova@mail.ru

DISSEMINATED PERITONEAL LEIOMYOMATOSIS FOLLOWING LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY: A CASE REPORT

Z.A. Sidakova, A.A. Baranova, K.M. Chernavina, Yu.V. Aldushkina, A.N. Gritsay, L.N. Lyubchenko

N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
Build. 4, 51, Parkovaya 3rd St., Moscow, 105425, Russia

Abstract

Background. Disseminated peritoneal leiomyomatosis (DPL) is a rare disease of mesenchymal origin that is characterized by the presence of multiple benign myomatous tumors proliferated along the surface of the peritoneum, omentum and other soft tissues of the abdominal cavity and / or pelvis. Despite the benign morphological characteristics, DPL is known for its tendency for recurrence or malignancy. In addition, clinical manifestations of these tumors resemble peritoneal carcinomatosis, therefore, imaging investigations are important to accurately diagnose and treat lesions Currently, due to the rarity of DPL, there are no conventional guidelines for the diagnosis and treatment of this disease. **The purpose of this study** was to present a case report of a female patient with hormonally sensitive recurrent DPL following laparoscopic myomectomy to improve the algorithms for managing this disease. **Material and Methods.** The patient with DPL was treated at N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Russian Ministry of Health, DPL. To determine the extent of the tumor and the appropriate treatment tactics for the patient, an extensive differential diagnostic search involving various imaging techniques was performed. The patient underwent diagnostic laparoscopy with urgent morphological examination to finally determine the extent of surgery and achieve the maximum cytoreduction. A subsequent planned morphological examination revealed the presence of estrogen and progesterone receptors within the tumor cells, that was the reason for prescribing hormonal therapy and careful follow-up for the patient. **Conclusion.** Study and demonstration of rare clinical cases expands the horizons and understanding of the nature of the disease. Our case report and literature review demonstrated that leiomyoma cells are prone to implantation dissemination.

Key words: disseminated peritoneal leiomyomatosis, uterine myoma, leiomyoma, morcellation, mesenchymal tumors, gynecology, minimally invasive surgery.

Введение

Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз (ДПЛ) – редкое заболевание мезенхимального происхождения, характеризующееся наличием множества миоматозных опухолевых узлов, рассеянных по поверхности брюшины, сальнику и другим мягким тканям брюшной полости и/или малого таза [1, 2]. При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании опухолевые узлы при ДПЛ демонстрируют классические признаки типичной доброкачественной лейомиомы, представленной переплетающимися пучками веретеновидных клеток со слабовыраженной атипией или без нее, с низкой митотической активностью и положительной экспрессией виментина, гладкомышечного актина, десмина и кальдесмона [1, 3, 4]. Впервые диссеминация миоматозных опухолевых узлов по брюшине описана в 1952 г. Wilson et Peale, а термин «ДПЛ» введен Taubert et al. в 1965 г. [1].

Этиопатогенетические основы ДПЛ до конца не изучены. Выдвинуты гормональная, ятрогенная и генетическая теории развития и прогрессирования ДПЛ. Согласно гормональной теории, ведущим фактором в развитии ДПЛ является повышенный уровень женских половых гормонов. В исследованиях на животных установлено, что гиперэстрогения в течение длительного времени может вызывать метаплазию мезенхимальных стволовых клеток в фибробласты, лейомиоциты или эндометриальную строму. В подобных случаях у животных развивались узелковые опухолевые образования из клеток мезенхимы, сходные с таковыми у людей при ДПЛ. Кроме того, по данным иммуногистохимического окрашивания опухолевые клетки при ДПЛ в большинстве описанных случаев экспрессируют высокие уровни рецепторов эстрогена и прогестерона [1]. Гормональная теория также подтверждается опубликованными клиническими наблюдениями, где ДПЛ преимущественно обнаруживается у женщин в пременопаузе с нарушением гормонального статуса (например, с анамнезом длительной заместительной гормональной терапии, наличием гормон-продуцирующей опухоли и др.).

Согласно ятрогенной теории, развитие ДПЛ обусловлено диссеминацией или имплантацией опухолевых клеток при миомэктомии или гистерэктомии с морцелляцией [5, 6]. В зарубежной литературе опубликовано 28 статей, описывающих 41 случай ятрогенного ДПЛ [4]. Доказательством

ятрогенной теории являются исследования, установившие, что у одного и того же пациента клетки опухолевых узлов при ДПЛ и лейомиоме матки имеют идентичные хромосомные аберрации. Цитогенетические анализы также демонстрируют, что опухолевые образования при ДПЛ могут быть продуктами клонального развития или потенциальными метастатическими отложениями унicентрического заболевания и следовать сходным патогенетическим путям [7, 8].

Однако до сих пор отсутствует четкая корреляционная связь между ДПЛ и миомой матки, поскольку также описаны клинические случаи ДПЛ без ее наличия в анамнезе, в частности у мужчин. Кроме того, описаны ДПЛ, при которых отсутствует экспрессия опухолевыми клетками рецепторов к эстрогену и прогестерону [1, 3, 5]. Согласно генетической теории, ДПЛ возникает вследствие наследственной предрасположенности к независимой метаплазии подбрюшинных мезенхимальных клеток. Данная теория доказывается наличием ряда случаев диагностирования ДПЛ у родственников. Так, N. Halama et al. [1] описана семья с ДПЛ как у женщин, так и у мужчин. Экспериментальный анализ R. Vaishnavi et al. [9] обнаружил потенциальную связь между генетической предрасположенностью, гормональным дисбалансом и ятрогенными факторами в патогенезе развития ДПЛ. Однако следует учитывать, что в патогенезе ДПЛ могут участвовать не только герминальные изменения, но и спонтанные генетические поломки, возникающие в течение жизни. На основании вышеописанного к факторам риска ДПЛ можно отнести: женский пол (особенно репродуктивного возраста, чаще 30–40 лет), нарушения гормонального статуса (наличие гормон-продуцирующей опухоли, беременность, длительный прием оральных контрацептивов и др.), наличие миомы матки, лапароскопическую миоэктомию по поводу миомы матки с использованием морцелляции в анамнезе, а также семейный анамнез [10–12].

В настоящее время в мировой литературе описано около 200 случаев ДПЛ, большинство из которых приходится на женщин пременопаузального возраста с анамнезом длительной гиперэстрогении и/или лейомиомой матки, реже ДПЛ регистрировался у мужчин или женщин в постменопаузе [1–5]. ДПЛ, вероятно, имеет большую распространенность вследствие часто бессимптомного течения заболевания, а также все большего использования малоинвазивных хирургических техник лечения лейомиом [10]. Так, лейомиомы матки являются наиболее распространенными доброкачественными гинекологическими опухолями, склонными к рецидивированию у женщин в пременопаузе: к 50-летнему возрасту они диагностируются у 70 % женщин. Согласно эпидемиологическому исследованию, в России заболеваемость миомой матки высокая: в 2019 г. глобальный стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости лейомиомой составил 586,64 на 100 тыс., уступив место только Латвии, а общемировая заболеваемость лейомиомой оценена авторами в 0,25 на 100 тыс. женщин [13].

Несмотря на относительную редкость, ДПЛ представляет большой интерес с практической точки зрения. Так, согласно классификации ВОЗ (2020), ДПЛ, как и паразитарная лейомиома, внутривенный лейомиоматоз, доброкачественная метастазирующая лейомиома, относится к гладкомышечным опухолям неопределенного злокачественного потенциала (smooth muscle tumors of uncertain malignant potential, STUMP), т. е. к опухолям, которые не могут быть однозначно отнесены к доброкачественным или злокачественным из-за особенностей своих поведенческих характеристик, в частности, из-за высокой частоты рецидивов и риска злокачественной малигнизации [14].

Согласно критическому обзору 62 случаев рецидивирующей или метастатической лейомиомы матки S. Sanada et al. [15], лапароскопическая операция с использованием неограниченной морцелляции выполнена в 23 (37,0 %) случаях, при этом исходно злокачественный потенциал опухоли был недооценен у 14 (24,2 %) пациенток, а истинная злокачественная трансформация наблюдалась в 7 (11,3 %) случаях. По мнению авторов, рецидивирование лейомиом наблюдалось преимущественно в областях, прилежащих к интраоперационному полю, а медиана времени до рецидива составляла в среднем 51,5 мес.

Злокачественная трансформация ДПЛ чаще наблюдается у мужчин, женщин в постменопаузе, у лиц без анамнеза лапароскопической хирургии с морцелляцией, а также в случаях отсутствия экспрессии опухолевыми клетками гормональных рецепторов [3]. Время между инициальной диагностикой ДПЛ и злокачественной трансформацией, по данным ряда авторов, может варьировать от 1 мес до 8 лет [1, 3, 4, 6]. Знания клиницистов о ДПЛ необходимы для постановки верного диагноза и обеспечения надлежащего лечения.

Целью исследования является изложение клинического наблюдения пациентки с гормональночувствительным рецидивирующим ДПЛ и анамнезом лапароскопической консервативной миомэктомии.

Материалом для статьи послужили данные НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, где пациентка проходила лечение по поводу ДПЛ.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 40 лет, обратилась к онкогинекологу в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в октябре 2022 г. с жалобами

на пальпируемое образование в правой подвздошной области. Из анамнеза установлено, что в 2015 г. по поводу множественных миом матки выполнена лапароскопическая консервативная миомэктомия с морцелляцией узлов. В 2020 г. при динамическом наблюдении, по данным УЗИ, в правой подвздошной области выявлено опухолевое образование, размерами до 2,5 см. В течение 2 мес опухолевое образование в правой подвздошной области стало пальпироваться, по поводу чего в октябре 2022 г. пациентка самостоятельно обратилась в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина Из гинекологического анамнеза: реализованная репродуктивная функция: в анамнезе 2 родов, менструации регулярные, по 6–7 дней через 28 дней. Семейный анамнез отягощен миомами матки.

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина пациентке рекомендовано комплексное обследование. По данным МРТ с контрастным усилением от октября 2022 г.: в полости малого таза выявлены множественные узловые образования по брюшине, асцит, кистозно-солидное образование в проекции левого яичника, эндометриоз.

С целью морфологической верификации диагноза в октябре 2022 г. выполнена чрескожная трепан-биопсия опухолевого образования правой подвздошной области под ультразвуковой навигацией. По данным гистологического исследования от ноября 2022 г.: столбики опухолевого узла представлены разнонаправленными пучками гладкомышечных клеток без признаков ядерной атипии, с очаговым гиалинозом стромы и многочисленными сосудистыми полостями без митозов и некрозов. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли отмечена диффузная экспрессия гладкомышечного актина и кальдесмона, без экспрессии CD34 и десмина. На основании вышеописанного морфологическая картина и иммунофенотип полученного биопсионного материала соответствовали лейомиоме. Также произведена пункция заднего свода влагалища для забора асцитической жидкости. По данным цитологического исследования от октября 2022 г.: в асцитической жидкости отсутствовали клетки с опухолевой атипией. По данным неинвазивных визуализирующих методик исследования в других органах и системах признаков опухолевого роста не выявлено.

В отделении реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в декабре 2022 г. выполнено раздельно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. По данным гистологического заключения полученного материала выявлены железисто-фиброзный полип эндометрия и субмукозная лейомиома тела матки.

Для оценки распространенности опухолевого процесса и уточнения диагноза в январе 2023 г. выполнена диагностическая лапароскопия с целью срочного интраоперационного исследования левого придатка матки и пораженных участков брюшины. При интраоперационной ревизии в полости малого таза имелась асцитическая жидкость, до 1 л, в области правого яичника – опухолевый узел, размером до 3,5 см, а также множественные опухолевые узлы по париетальной брюшине (2 опухолевых узла с четкими ровными контурами в левой подвздошной области; единичный опухолевый узел в правом боковом фланге живота; множественные мелкие опухолевые узлы по париетальной брюшине малого таза слева; опухолевый узел, размером до 5 см, по париетальной брюшине передней брюшной стенки по срединной линии) (рис. 1). Произведен забор асцитической жидкости для цитологического исследования (признаки клеточной атипии не выявлены). Выполнены удаление левого придатка матки и биопсия патологических участков брюшины. Полученный материал отправлен на срочное гистологическое исследование, по данным которого опухолевый материал из левого яичника и узловых образований брюшины соответствовал лейомиоме. Интраоперационно установлен диагноз ДПЛ. Произведена конверсия и дополнительно выполнена экстирпация матки с левым придатком и правой маточной трубой, парциальная перитонэктомия пораженных участков брюшины малого таза.

По данным планового патоморфологического исследования от января 2023 г.: макроскопически в срезах тела матки выявлены участки множественных субсерозных и интрамуральных лейомиом с вторичными дегенеративными изменениями и признаками расстройства кровообращения в виде некроза, кровоизлияний в ткань узлов. Шейка матки обычного строения, с очагами гипер-, паракератоза многослойного плоского эпителия покрова экзоцервикса, фокусами плоскоклеточной метаплазии желез, ретенционными кистами. Маточные трубы с очаговым фиброзом складок эндосальпинкса. В срезах ткани левого яичника определялся прилежащий опухолевый узел, имеющий строение лейомиомы. Морфологическая картина узловых образований брюшины также соответствовала лейомиоме (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании наблюдалась позитивная реакция опухолевых клеток с гладкомышечным актином и кальдесмоном, а также с рецепторами эстрогенов и прогестерона (рис. 3). Реакция с CD34 и десмином была отрицательная.

В послеоперационном периоде рекомендована длительная терапия синтетическим агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона – бусерелином 3,75 мг каждые 28 дней длительно. Пациентка не придерживалась назначенного лечения. Через 6 мес, в июне 2023 г., при контрольной МРТ ор-

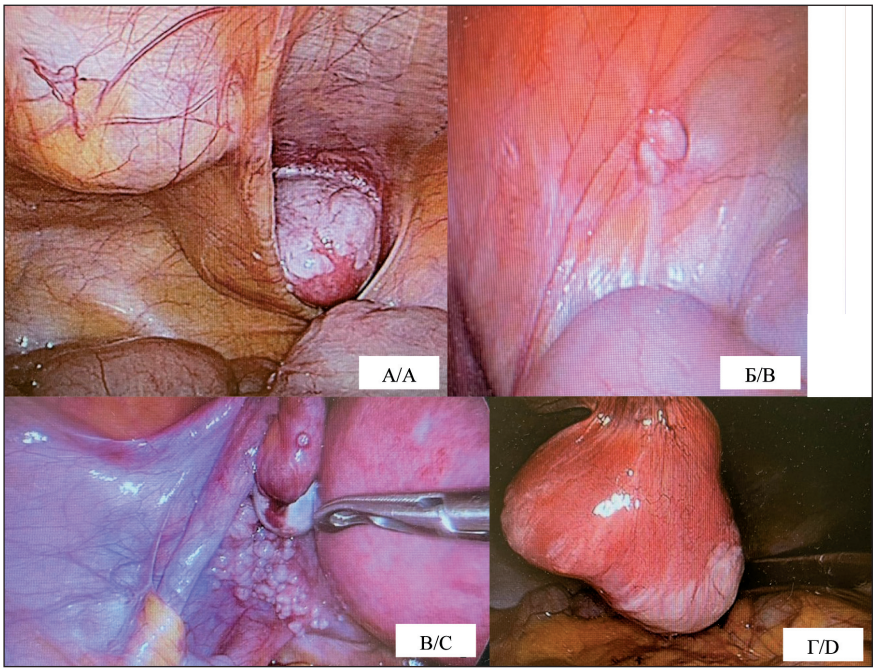


Рис. 1. Диагностическая лапароскопия от января 2023 г.: А – опухолевый узел, размером до 3,5 см, исходящий из левого яичника; Б – опухолевый узел в правом боковом фланге живота; В – множественные мелкие опухолевые узлы по париетальной брюшине малого таза слева; Г – опухолевый узел, размером до 5 см, по париетальной брюшине передней брюшной стенки, по срединной линии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Diagnostic laparoscopy (January 2023): A – tumor originating from the left ovary of up to 3.5 cm in size; B – tumor in the right lateral flank of the abdomen; C – multiple small tumors along the parietal peritoneum of the pelvis on the left; D – tumor of up to 5 cm in size along the parietal peritoneum of the anterior abdominal wall along the midline. Note: created by the authors

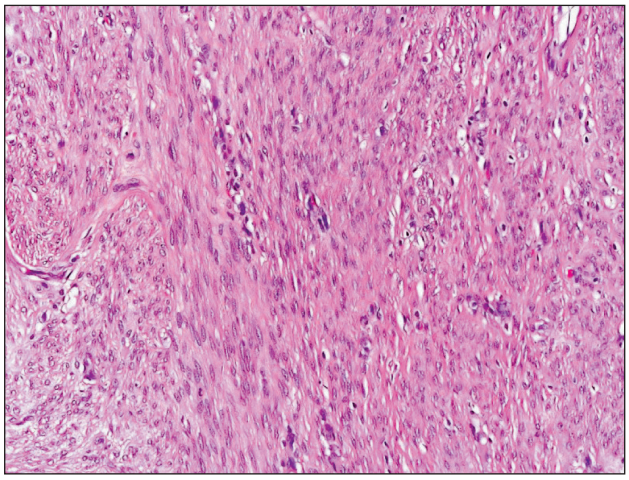


Рис. 2. Микрофото. Типичная лейомиома: разнонаправленные переплетающиеся пучки опухолевых клеток без признаков ядерной, клеточной атипии и выраженной митотической активности, окраска гематоксилином и эозином, ×20. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. Typical leiomyoma: interlacing bundles of smooth muscle cells without signs of nuclear, cellular atypia and pronounced mitotic activity, hematoxylin and eosin staining, ×20. Note: created by the authors

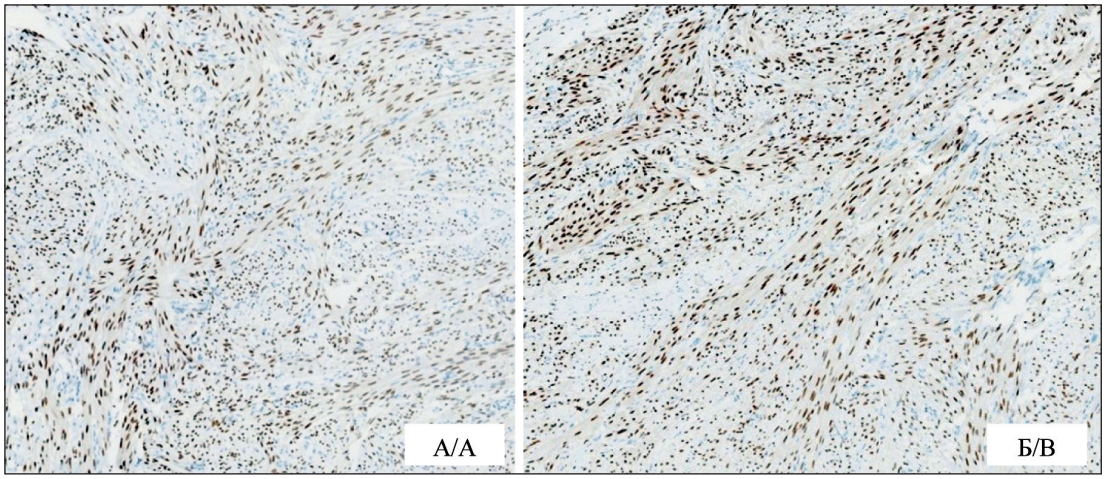


Рис. 3. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование:
А – положительная реакция с антителами к рецепторам эстрогенов, ×20;
Б – положительная реакция с антителами к рецепторам прогестерона, ×20. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. Immunohistochemistry: A – positive reaction with antibodies to estrogen receptors, ×20; B – positive reaction with antibodies to progesterone receptors, ×20. Note: created by the authors

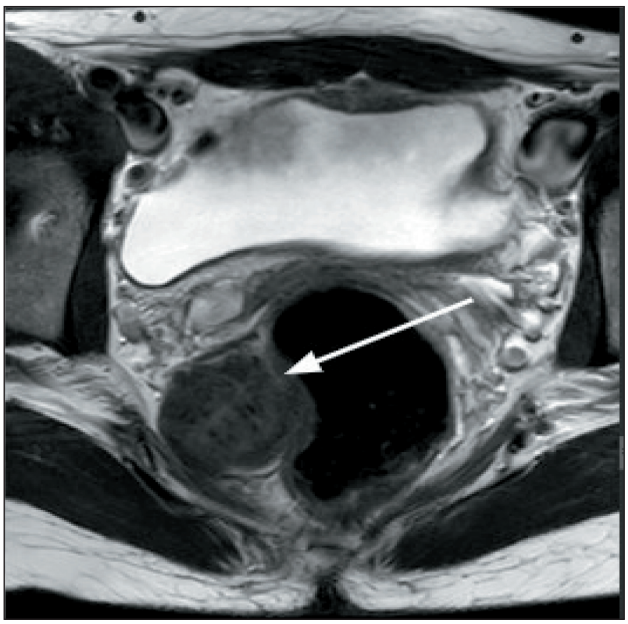


Рис. 4. МРТ органов малого таза: стрелкой указан опухолевый узел с ровными контурами, размерами 4,0×2,4 см, находящийся в параректальной клетчатке справа, деформирующий контур прямой кишки, без признаков инвазии в ее стенку. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. MRI of the pelvic organs: the arrow indicates a tumor with smooth contours measuring 4.0×2.4 cm in the pararectal tissue to the right of the rectum, deforming the contour of the intestine, without signs of invasion into its wall. Note: created by the authors

ганов малого таза с контрастным усилением: в параректальной клетчатке справа от прямой кишки, деформируя ее контур, без признаков инвазии в стенку, выявлено мягкотканое опухолевое образование с четкими ровными контурами, размерами 4,0×2,4 см, с ограничением диффузии и равномерным активным накоплением контрастного препарата (рис. 4). Также при МРТ выявлено опухолевое образование в большом сальнике, до 4 см в диаметре.

В августе 2023 г. по поводу рецидива опухолевого процесса выполнено повторное хирургическое вмешательство. При интраоперационной ревизии: в малом тазу 30 мл свободной жидкости, в параректальной клетчатке справа – миоматозный узел, размерами до 4 см, в большом сальнике опухолевый узел, также до 4 см в диаметре (рис. 5), по париетальной брюшине левого латерального канала 2 миоматозных узла, размерами до 0,5 см. Выполнены оментэктомия и удаление рецидивных опухолевых узлов. При цитологическом исследовании в асцитической жидкости клетки без признаков опухолевой атипии. По данным планового морфологического исследования удаленные опухолевые узлы соответствовали лейомиоме.

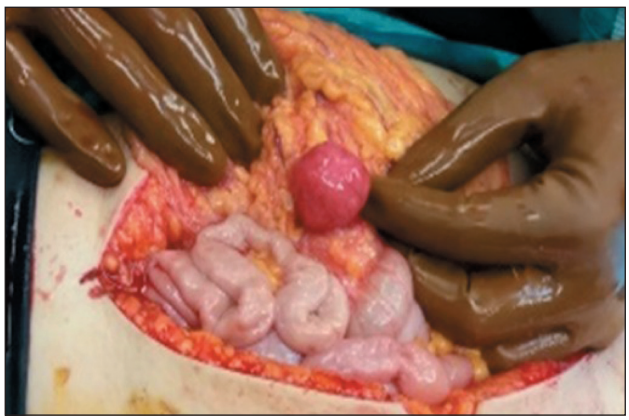


Рис. 5. Данные интраоперационной ревизии: опухолевое образование в большом сальнике, диаметром до 4 см. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Intraoperative revision: tumor in the omentum up to 4 cm in diameter. Note: created by the authors

Пациентке настоятельно рекомендована гормональная терапия бусерелином. При динамическом наблюдении в январе 2024 г. по данным МРТ выявлен очередной рецидив опухоли по передней брюшной стенке живота справа, а также участок измененного контрастирования по нижнему краю послеоперационного рубца (рис. 6). Выполнена диагностическая биопсия опухолевого узла по передней брюшной стенке под ультразвуковой навигацией. По данным морфологического заключения – лейомиома. Учитывая молодой возраст манифестации заболевания и рецидивирующее течение опухолевого процесса, пациентка консультирована врачом-генетиком. Семейный анамнез отягощен миомой

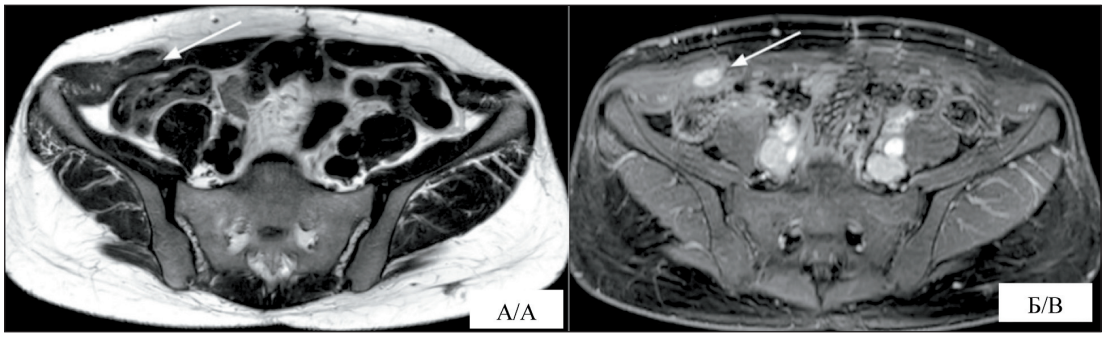


Рис. 6. МРТ органов малого таза от января 2024 г.: А – Т2-взвешенное изображение; Б – Т2-взвешенное изображение с жироподавлением (стрелкой указан опухолевый узел по передней брюшной стенке справа). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. MRI of the pelvis (January 2024) (A – T2-weighted image; B – T2-weighted image with fat suppression): the arrow indicates a tumor on the anterior abdominal wall on the right. Note: created by the authors

матки. Рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования. При исследовании ДНК, выделенной из образца опухолевой ткани под контролем патоморфолога, мутаций в генах BRCA1/2, BRAF, PIK3CA, NRAS, KRAS не обнаружено. Фенотип опухоли со стабильной системой репарации неспаренных оснований ДНК (MSS-статус). Герминальных мутаций в гене CHEK2, ассоциированных с синдромом предрасположенности к раку 4 (ранее CHEK2-ассоциированный синдром Ли–Фраумени), не выявлено.

С учетом малых размеров рецидивного опухолевого узла пациентке рекомендованы строгое динамическое наблюдение, а также ранее назначенная гормональная терапия бусерелином. По данным МРТ от апреля 2024 г. опухолевые узлы в передней брюшной стенке, а также участок измененного контрастирования по нижнему краю рубца стабильны. Пациентка продолжает гормональную терапию и находится под строгим динамическим наблюдением по месту жительства, а также в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.

Обсуждение

Описанное клиническое наблюдение продемонстрировало, что клетки доброкачественной лейомиомы склонны к имплантационной диссеминации, а морцелляция миоматозных узлов при консервативной миомэктомии может играть важную роль в патогенезе развития ДПЛ у пациенток репродуктивного возраста. Впервые морцеллятор для интракорпорального фрагментирования и возможности извлечения удаленных макропрепаратов через небольшие троакарные отверстия был предложен в 1977 г. K. Semm. С совершенствованием методики интракорпорального фрагментирования и широким внедрением морцелляции в хирургическую практику в литературе стали появляться работы, посвященные осложнениям и побочным эффектам данного метода [12]. В частности, в литературе описывались случаи перитонеальной диссеминации лейомиосаркомы, не диагностированной на предоперационном этапе, у пациенток, оперированных по поводу доброкачественных опухолей матки с использованием морцелляции [6]. В связи с чем, к примеру, в США, после долгих дискуссий и запретов, в настоящее время при малоинвазивных вмешательствах в гинекологической практике рекомендуется использовать технику «замкнутой» морцелляции – миому или матку перед непосредственным извлечением из полости малого таза следует помещать в специальный мешок и уже там морцеллировать [11, 16]. Согласно национальным клиническим рекомендациям (2024), при выполнении лапароскопической миомэктомии с целью исключения опухолевой диссеминации использование морцелляции также рекомендовано только в специальном контейнере [17].

В плане диагностики и лечения пациентов с ДПЛ отсутствуют установленные клинические стандарты ввиду редкости заболевания [1, 4]. Дифференциальная диагностика ДПЛ затруднена, поскольку клинические проявления заболевания напоминают карциноматоз брюшины [18]. Для определения тактики лечения пациентки в вышеописанном клиническом наблюдении выполнен развернутый дифференциально-диагностический поиск, включающий различные визуализирующие техники для оценки распространенности опухолевого процесса, а также методики извлечения опухолевого материала для его морфологической оценки (забор асцитической жидкости на цитологическое исследование, чрескожная трепан-биопсия новообразования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, а также диагностическая лапароскопия со срочным морфологическим исследованием).

Лечение ДПЛ, по данным авторов, проводится в основном в трех направлениях: динамический мониторинг, хирургическое вмешательство и гормональная терапия. При нераспространенных бессимптомных формах ДПЛ ряд экспертов предлагают ограничиться динамическим наблюдением с/без назначением гормональной терапии с целью снижения гиперэстрогении [6, 10, 12]. Данный подход считается особенно оправданным при наблюдаемой спонтанной регрессии ДПЛ, как и лейомиом матки, в послеродовом периоде, в период перименопаузы, а также после отмены гормональных контрацептивов и удаления гормон-продуцирующей опухоли [6]. Хирургическое лечение обоснованно при распространенных формах ДПЛ с выраженной симптоматикой. Оно должно преследовать цель обеспечения максимальной циторедукции и зависеть от желания пациентки сохранить фертильность и может включать гистерэктомию, двустороннюю аднексэктомию, оментэктомию, а также удаление всех видимых опухолевых узлов [10]. В послеоперационном периоде при гормонпозитивных опухолях для контроля заболевания, особенно при наличии остаточных опухолей, может быть рекомендована гормональная терапия. Также гормональная терапия показана пациентам с неоперабельной опухолью для повышения ее резектабельности в предоперационном периоде.

Необходимо учитывать, что больным ДПЛ рекомендуется долгосрочный мониторинг с целью ранней диагностики рецидива. В случае рецидивирования заболевания перед выбором тактики лечения обязательно необходимо морфологическое подтверждение диагноза, в частности для исключения наличия злокачественного процесса. При рецидиве в зависимости от клинической ситуации пациенту также может быть рекомендовано динамическое наблюдение, хирургическое вмешательство и/или длительная гормональная терапия [19].

В представленном клиническом наблюдении срочное интраоперационное морфологическое исследование позволило окончательно определить объем оперативного вмешательства и достичь

максимально возможной циторедукции. При последующем плановом морфологическом исследовании в опухоли выявлена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, что послужило поводом к назначению гормональной терапии совместно с тщательным динамическим наблюдением для улучшения возможности контроля заболевания. Ввиду особенностей течения ДПЛ и некомплаентности пациентки при последующем динамическом наблюдении был выявлен рецидив заболевания, потребовавший повторного оперативного вмешательства по причине наличия симптоматики. Последующее соблюдение гормональной терапии пациенткой позволило достичь стабилизации заболевания с учетом его местного рецидива.

Заключение

Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз – редкое, сложно диагностируемое заболевание, зачастую протекающее бессимптомно. Несмотря на доброкачественные морфологические характеристики, ДПЛ отличается склонностью к рецидивированию, а также возможным риском злокачественной трансформации. В настоящее время вследствие редкости ДПЛ отсутствуют стандарты диагностики и лечения данного заболевания. Диагностика ДПЛ должна быть многофакторной и включать различные визуализирующие методики, а также методы морфологической верификации диагноза для определения тактики лечения пациентов. Лечение ДПЛ в каждом случае должно подбираться индивидуально и зависеть от тяжести заболевания, возраста пациента, распространенности процесса, желания сохранить репродуктивную функцию. В любом случае больным рекомендуется долгосрочный мониторинг с целью ранней диагностики рецидива заболевания. Учитывая этиопатогенетические особенности описанного клинического случая и проведенного обзора литературы, ввиду того, что использование морцеллятора сопряжено с риском опухолевой диссеминации, рекомендуется с целью соблюдения правил онкологической безопасности использовать техники ограниченной морцелляции, а при их недоступности – полностью исключить использование морцеллятора при мезенхимальных опухолях женской репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Halama N., Grauling-Halama S.A., Daboul I.* Familial clustering of Leiomyomatosis peritonealis disseminata: an unknown genetic syndrome? BMC Gastroenterol. 2005; 5: 33. doi: 10.1186/1471-230X-5-33.

2. *Nassif G.B., Galdon M.G., Liberale G.* Leiomyomatosis peritonealis disseminata: case report and review of the literature. Acta Chir Belg. 2016; 116(3): 193–96. doi: 10.1080/00015458.2016.1139833.

3. *Kim H., Cheong H.* Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata: An Incidental Finding at Autopsy and Review of Literature. Am J Forensic Med Pathol. 2023; 44(2): 10–12. doi: 10.1097/PAF.0000000000000827.

4. *Тимченко М.А., Оловянников Ю.С., Николаева М.Г.* Методы лечения симптомной миомы матки через призму времени (обзор научной литературы). Мать и дитя в Кузбассе. 2023; 1(92): 20–29. [*Timchenko M.A., Olovyannikov Yu.S., Nikolaeva M.G.* Methods of treatment of symptomatic uterine fibroids through the prism of time (review of scientific literature). Mother and Baby in Kuzbass. 2023; 1(92): 20–29. (in Russian)]. doi: 10.24412/2686-7338-2023-192-20-29. EDN: KGCYWC.

5. *Bucuri C.E., Ciortea R., Malutan A.M., Oprea V., Toma M., Roman M.P., Ormindean C.M., Nati I., Suciu V., Simon-Dudea M., Mihu D.* Disseminated Peritoneal Leiomyomatosis-A Challenging Diagnosis-Mimicking Malignancy Scoping Review of the Last 14 Years. Biomedicines. 2024; 12(8): 1749. doi: 10.3390/biomedicines12081749.

6. *Vimercati A., Santarsiero C.M., Esposito A., Putino C., Malvasi A., Damiani G.R., Laganà A.S., Vitagliano A., Marinaccio M., Resta L., Cicinelli E., Cazzato G., Cascardi E., Dellino M.* An Extremely Rare Case of Disseminated Peritoneal Leiomyomatosis with a Pelvic Leiomyosarcoma and Omental Metastasis after Laparoscopic Morcellation: Systematic Review of the Literature. Diagnostics (Basel). 2022; 12(12): 3219. doi: 10.3390/diagnostics12123219.

7. *Ma Y., Wang S., Liu Q., Lu B.* A clinicopathological and molecular analysis in uterine leiomyomas and concurrent/metachronous peritoneal nodules: New insights into disseminated peritoneal leiomyomatosis. Pathol Res Pract. 2020; 216(5): 152938. doi: 10.1016/j.prp.2020.152938.

8. *Смирнова Г.Ф., Кириченко А.Д., Фетисова Т.И., Лопатин О.Л., Вержбицкая Н.Е., Егоров А.А.* Дифференцированный перитонеальный лейомиоматоз. Случай из практики. [*Smirnova G.F., Kirichenko A.D., Fetisova T.I., Lopatin O.L., Verzhbitskaya N.E., Egorov A.A.* Differentiated peritoneal leiomyomatosis. Case report. (in Russian)]. [Internet]. [cited 2024 Sep 23]. URL: https://oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0210/006/.

9. *Vaishnavi R., Nair S.S., Sudha S., Nitu P.V.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis: An unusual complication of laparoscopic myomectomy. J. Clin. Diagn. Res. 2024; 18: QD04–QD05. doi: 10.7860/JCDR/2024/63871.19082.

10. *Barajas-Puga J.A., Lira-Álvarez E.A., Montañez-Sosa L.G., Berthaúd-González B.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis. A rare disease with a difficult diagnosis. Revista Médica del Hospital General de México. 2022; 85(3): 131–34. doi: 10.24875/hgmx.22000009.

11. *Liu C., Chen B., Tang X., Xiong Y.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis after uterine artery embolization, laparoscopic surgery, and high intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a case report. Int J Hyperthermia. 2020; 37(1): 925–28. doi: 10.1080/02656736.2020.1797909.

12. *Серегин А.А., Косова Я.А., Серегина П.А., Пономарева Ю.Н., Надежденская А.Б., Кирилова Э.В., Асатурова А.В., Трегубова А.В., Магнаева А.С., Ищук М.П., Оводенко Д.Л.* Саркома матки и диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз в лапароскопической гинекологии, ретроспективный анализ. Гинекология. 2022; 24(5): 386–92. [*Seregin A.A., Kosova Ya.A., Seregina P.A., Ponomareva Yu.N., Nadezhdenskaia A.B., Kirilova E.V., Asaturova A.V., Tregubova A.V., Magnaeva A.S., Ishchuk M.P., Ovodenko D.L.* Uterine leiomyosarcoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis in the surgical treatment of uterine myoma: a retrospective analysis. Gynecology. 2022; 24(5): 386–92. (in Russian)]. doi: 10.26442/20795696.2022.5.201860. EDN: TPCHVJ.

13. *Li B., Wang F., Chen L., Tong H.* Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. Arch Med Sci. 2023; 19(6): 1802–10. doi: 10.5114/aoms/171786.

14. *Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H., editors.* WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC: Lyon, 2014. ISBN: 978-92-832-2435-8.

15. *Sanada S., Ushijima K., Yanai H., Mikami Y., Ohishi Y., Kobayashi H., Tashiro H., Mikami M., Miyamoto S., Katabuchi H.* A critical review of "uterine leiomyoma" with subsequent recurrence or metastasis: A multicenter study of 62 cases. J Obstet Gynaecol Res. 2022; 48(12): 3242–51. doi: 10.1111/jog.15426.

16. *Sparic R., Andjić M., D'Oria O., Babović I., Milovanović Z., Panese G., Licchelli M., Tomašević Đ., Morciano A., Tinelli A.* Fibroid Removal after Myomectomy: An Overview on the Problems of Power Morcellation. Healthcare (Basel). 2022; 10(10): 2087. doi: 10.3390/healthcare10102087.

17. *Миома матки:* клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2024. [*Uterine fibroids:* clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. (in Russian)]. [Internet]. [cited 2024 Sep 23]. URL: https://diseases.medelement.com/disease/миома-матки-кр-рф-2024/18197.

18. *Паяниди Ю.Г., Жордания К.И.* Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз. Онкогинекология. 2022; 43(3): 25–31. [*Payanidi U.G., Zhordania K.I.* Disseminated peritoneal leiomyomatosis. A clinical observation. Oncogynecology. 2022; 43(3): 25–31. (in Russian)]. doi: 10.52313/22278710_2022_3_25. EDN: QQCEJP.

19. *Qin Z., Wang Y., Zheng A.* A case of peritoneal disseminated leiomyomatosis after total hysterectomy. Asian J Surg. 2024; 47(1): 695–96. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.09.157.

Поступила/Received 08.11.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 03.06.2025
Принята к публикации/Accepted 16.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидакова Залина Асланбековна, онколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0007-2024-9064.
Баранова Ангелина Александровна, онколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8919-6702.
Чернавина Карина Максимовна, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-ординатор, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8291-804X.
Алдушкина Юлия Владимировна, онколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9486-2028.
Грицай Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0006-7900-6668.
Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057. ORCID: 0000-0002-9157-3589.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сидакова Залина Асланбековна: сбор и анализ материала, подготовка чернового и окончательного варианта статьи, подбор и анализ литературных источников.
Баранова Ангелина Александровна: сбор и анализ материала.
Чернавина Карина Максимовна: сбор и анализ материала.
Алдушкина Юлия Владимировна: сбор и анализ материала.
Грицай Анатолий Николаевич: редактирование статьи.
Любченко Людмила Николаевна: разработка концепции научной работы, анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 01.11.24).

ABOUT THE AUTHORS

Zalina A. Sidakova, MD, Oncologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0007-2024-9064.
Angelina A. Baranova, MD, Oncologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).ORCID: 0000-0002-8919-6702.
Karina M. Chernavina, Resident, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Resident, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8291-804X.
Yulia V. Aldushkina, MD, Oncologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9486-2028.

Anatoly N. Gritsay, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0006-7900-6668.
Lyudmila N. Lyubchenko MD, DSc, Professor, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9157-3589.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zalina A. Sidakova: data collection and analysis, preparation of the draft and final version of the manuscript, selection and analysis of literary sources.
Angelina A. Baranova: data collection and analysis.
Karina M. Chernavina: data collection and analysis.
Yulia V. Aldushkina: data collection and analysis.
Anatoly N. Gritsay: editing of the manuscript.
Lyudmila N. Lyubchenko: study conception, analysis of the results obtained, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, editing of the final version of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.

Conflict of interests

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

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 01/11/2024).

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-190-197
УДК: 616.438-006-08:615.849.1

CC BY 4.0

Для цитирования: *Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Салимов З.М., Усачева А.Ю., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Лучевая терапия в лечении местнораспространенных тимом: клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 190–197. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-190-197
For citation: *Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Salimov Z.M., Usacheva A.Yu., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Radiation therapy for locally advanced thymoma. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 190–197. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-190-197

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ТИМОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.С. Макарова[1], Ю.В. Гуменецкая[1], З.М. Салимов[1], А.Ю. Усачева[1], Т.А. Агабабян[1], С.А. Иванов[1,2], А.Д. Каприн[2,3,4]

[1]МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
[3]ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4
[4]МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Аннотация

Актуальность. Тимома – опухоль из эпителиальных клеток вилочковой железы. В случаях, когда полное удаление опухоли невозможно из-за ее местного распространения, целесообразно проведение неоадъювантной терапии, которая может включать химиотерапию, лучевую терапию или их комбинацию. **Описание клинического случая.** Пациент К., 41 год. В марте 2022 г. установлен диагноз: Тимома, тип В3, cT3N0M1a, IVA ст. По данным компьютерной томографии от 18.02.22: опухоль в переднем отделе средостения, размерами 12,0×8,0×14,5 см, с распространением на правое легкое и перикард, компрессией крупных сосудов; единичные узловые образования по плевре. С 19.03.22 по 26.05.22 проведено 4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) CAP. С 9.08.22 по 24.11.22 – 6 курсов ПХТ этопозид + цисплатин. Стабилизация. В январе 2023 г. самостоятельно обратился в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, проведен онкологический консилиум. С учетом распространенности опухолевого процесса хирургическое лечение не показано, рекомендовано проведение лучевой терапии. С 16.02.23 по 3.04.23 проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область опухоли средостения в режиме традиционного фракционирования, СОД 60 Гр. Лечение перенес удовлетворительно. При контрольном обследовании – уменьшение размеров опухоли с достижением резектабельности. С учетом положительной динамики после лучевой терапии, удовлетворительного общего состояния и возраста пациента принято решение о проведении операции. 15.09.23 выполнено удаление новообразования средостения с резекцией и пластикой перикарда, верхняя и средняя лобэктомия, прецизионное удаление образований париетальной плевры. При контрольном обследовании в октябре 2024 г. – прогрессирование в виде узловых образований по диафрагмальной плевре справа. Проведен онкологический консилиум, рекомендована химиотерапия пеметрекседом. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, он продолжает работать, социально активен. **Заключение.** Применение индукционной химиотерапии и лучевой терапии при местнораспространенных нерезектабельных тимомах позволяет повысить возможность полного удаления опухоли, что, в свою очередь, может способствовать улучшению результатов лечения. Редкость патологии и отсутствие стандартных подходов к лечению местнораспространенных опухолей тимуса определяют актуальность проблемы и необходимость оптимального решения о тактике лечения в каждом клиническом случае.

Ключевые слова: местнораспространенная тимома, лучевая терапия, индукционная терапия.

Макарова Ксения Сергеевна, mks.40@mail.ru

RADIATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED THYMOMA. A CASE REPORT

K.S. Makarova[1], Yu.V. Gumenetskaya[1], Z.M. Salimov[1], A.Yu. Usacheva[1], T.A. Agababyan[1], S.A. Ivanov[1,2], A.D. Kaprin[2,3,4]

[1]A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia
[2]P. Lumumba Peoples Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia
[3]National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia
[4]P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Thymoma is a tumor originating from the epithelial cells of the thymus. In cases when complete removal of the tumor is not possible due to its local spread, induction therapy, including chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy, is administered to improve respectability. **Case presentation**. We present a case of a 41-year-old male who was diagnosed with IVA type B3 thymoma (cT3N0M1a) in March 2022. Computed tomography (18.02.22) revealed a tumor in the anterior mediastinum measuring 12.0×8.0×14.5 cm with spread to the right lung and pericardium, compression of large vessels; single nodular lesions along the pleura. From 19.03.22 to 26.05.22, 4 cycles of polychemotherapy with CAP were administered. From 9.08.22 to 24.11.22, 6 cycles of chemotherapy with etoposide + cisplatin were administered. Stable disease was observed. In January, 2023, the patient visited A. Tsyb MRRC for a consultation with oncologists. Surgery was not considered as a suitable treatment option due to the spread of the disease, and radiation therapy was recommended. From 16.02.23 to 3.04.23, a conformal external beam radiation therapy was delivered to a mediastinal tumor to a total dose of 60 Gy. The treatment was well tolerated. A control examination showed tumor size reduction meaning the tumor can be surgically removed. Considering positive response to radiation therapy, satisfactory performance status and age of the patient, a decision to perform surgery was made. On September 15, 2023 the mediastinal tumor was removed with pericardial resection and its reconstruction, upper and middle lobectomy, and precision removal of parietal pleural lesions. A follow-up examination (October 2024) revealed disease progression with the appearance of nodular lesions along the diaphragmatic pleura on the right. Chemotherapy with pemetrexed was administered. Currently, the performance status of the patient is satisfactory and he is socially active. **Conclusion.** Induction chemotherapy and radiotherapy for locally advanced unresectable thymoma can increase the feasibility of achieving complete tumor resection, thus improving treatment outcomes. The rarity of these tumors and the lack of standard approaches to the treatment of locally advanced thymic carcinomas determine the relevance of the problem and the need to make an optimal decision on treatment tactics in each specific clinical case.

Key words: locally advanced thymoma, radiation therapy, induction therapy.

Введение

Тимома – опухоль, происходящая из эпителиальных клеток вилочковой железы. По данным канцер-регистра США, частота ее встречаемости составляет 0,13–0,15 на 100 тыс. населения [1]. Данное заболевание составляет около 50 % первичных новообразований переднего средостения у взрослых. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет. Для тимом характерны медленный рост и местное распространение опухоли; отдаленные лимфогенные и гематогенные метастазы встречаются редко. В трети случаев заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при рентгенографических исследованиях.

Общепринятой клинической классификацией тимом, основанной на оценке распространенности опухолевого процесса, является классификация Masaoka–Koga [2]. В последние годы для стадирования также применяют классификацию TNM (международная классификация стадий злокачественных новообразований), основанную на объединенных данных Международной группы по изучению опухолей вилочковой железы (ITMIG) и Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) [3]. Тимомы демонстрируют широкую вариабельность морфологического строения и, согласно гистологической классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) (5-я редакция от 2021 г.), их подразделяют на 5 типов: A, AB, B1, B2, B3 [4]. Тимомы типа B более склонны к рецидивам и чаще встречаются на поздних стадиях по сравнению с типами A и AB.

Основным методом лечения тимом является хирургический, заключающийся в полном удалении опухоли в объеме R0-резекции. Радикальное хирургическое лечение является наиболее значимым прогностическим фактором отдаленной общей и безрецидивной выживаемости [5]. Однако в ряде случаев из-за отсутствия симптомов на ранних стадиях заболевание выявляют поздно, когда опухоль уже нерезектабельна. В случаях, когда полное удаление опухоли невозможно из-за ее местного распространения, целесообразно рассмотреть назначение неоадъювантной терапии для снижения стадии и достижения резектабельности. Объем неоадъювантного лечения может включать химиотерапию, лучевую терапию или их комбинацию. Однако до настоящего времени не проведено рандомизированных исследований по данному вопросу и оптимальный объем неоадъювантной терапии не определен. Учитывая вышесказанное, актуальность проблемы лечения местнораспространенных нерезектабельных тимом не вызывает сомнений.

Клинический случай

Пациент К., 41 год. По поводу боли «колющего» характера в грудном отделе позвоночника в октябре 2022 г. обратился за медицинской помощью по месту жительства. Клиническая ситуация расценена как проявление остеохондроза, проведена терапия, без эффекта. В январе 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), по поводу чего была выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК) (рис. 1). Ранее, в течение нескольких лет, пациент не выполнял рентгенологическое исследование ОГК.

Пациент обратился в онкологический центр, где 02.03.22 под УЗ-контролем выполнена трепан-биопсия образования переднего средостения. Морфологическое исследование (04.03.22): фрагменты эпителиальной опухоли солидного строения с низким клеточным полиморфизмом, слабо выраженным диффузным лимфоцитарным инфильтратом, фигуры митоза не определяются. Иммуногистохимическое исследование: общий цитокератин (AE1/AE3) положителен в клетках опухоли. Лимфоцитарный инфильтрат представлен CD5-позитивными, TdT-позитивными Т-клетками. Заключение: тимома, тип B3.

Установлен диагноз: Тимома, тип B3, cT3N0M1a, IVA ст. Симптомов миастении не отмечено. С 19.03.22 по 26.05.22 проведено 4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CAP (цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид). При контрольном обследовании – стабилизация. 12.07.22 выполнена торакотомия справа, процесс признан нерезектабельным, выполнена биопсия образования плевры. Гистологическое исследование (19.07.22): метастаз тимомы, тип B3, в париетальную плевру. Материал опухоли сходного морфологического строения с ранее взятым биоптатом.

С 09.08.22 по 24.11.22 проведено 6 курсов ПХТ по схеме: этопозид 100 мг/м^2, в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м^2, в 1-й день, цикл – 21 день. Выполнена контрольная СКТ ОГК (рис. 2). Консилиум от 01.02.23 – учитывая стабилизацию процесса, рекомендовано наблюдение.

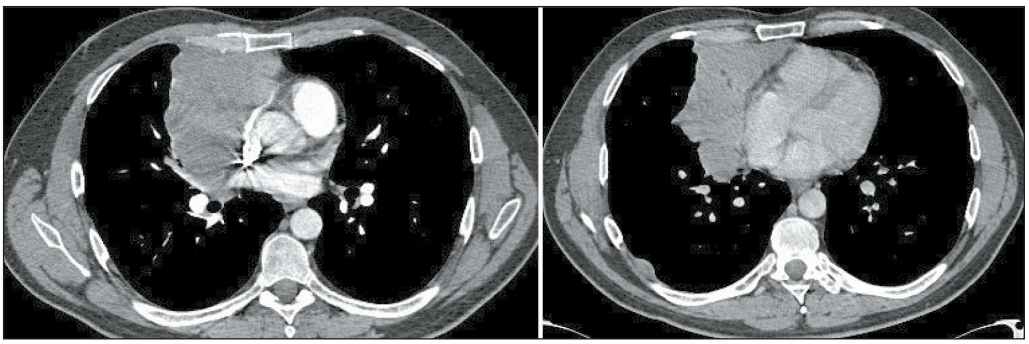
В январе 2023 г. самостоятельно обратился в Медицинский радиологический научный центр (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба, проведен онкологический консилиум. С учетом распространенности процесса хирургическое лечение не показано, рекомендована попытка проведения курса дистанционной лучевой терапии на область опухоли тимуса.

С 16.02.23 по 03.04.23 проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область опухоли средостения. Объем видимой опухоли (GTV) составил 532 см^3. В результате дозиметрического планирования достигнуто следующее покрытие планируемого объема облучения (PTV) – D95 % = 95,3 %. Лечение проведено на линейном ускорителе электронов Varian TrueBeam с применением технологии ротационной лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения (VMAT), ежедневной объемной визуализацией мишени (CBCT) в режиме традиционного фракционирования, разовая очаговая доза 2 Гр, 1 раз в день, ежедневно, 5 дней в неделю, до СОД 60 Гр. Лечение перенес удовлетворительно. Отмечено развитие острого лучевого пневмонита II степени (RTOG (Американская онкологическая группа по радиационной терапии), CTCAE v. 5 (Общие критерии терминологии нежелательных явлений, версия 5), проведена консервативная терапия с положительным эффектом.

Через 1 мес после лучевой терапии выполнена контрольная СКТ ОГК, при которой отмечено уменьшение размеров опухоли (рис. 3). Рекомендовано наблюдение, продолжена терапия острого лучевого пневмонита.

В сентябре 2023 г. повторно проведен онкологический консилиум. С учетом положительной динамики после лучевой терапии (уменьшение размеров опухоли с достижением резектабельности), удовлетворительного общего состояния и возраста пациента принято решение о проведении хирургического лечения. 15.09.23 в МРНЦ им. А.Ф. Цыба выполнено хирургическое лечение – стерноторакотомия справа, удаление новообразования средостения с резекцией и пластикой перикарда, резекция правого диафрагмального нерва, верхняя и средняя лобэктомия с апикальной плеврэктомией, прецизионное удаление образований париетальной плевры.

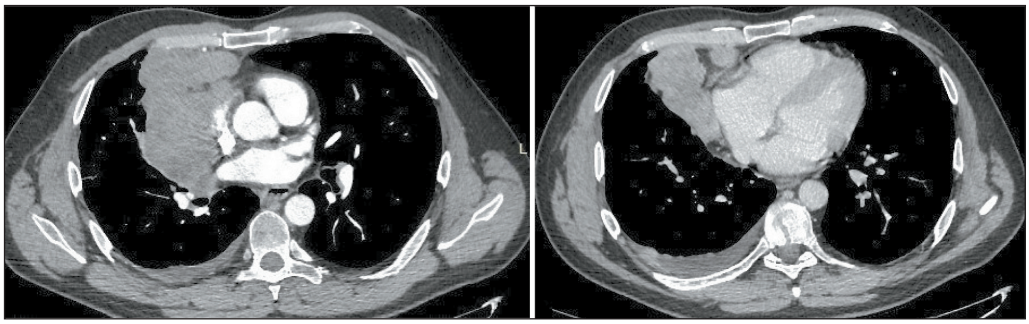
Морфологическое заключение (27.09.23): морфология опухоли не противоречит тимоме тип B3 с терапевтическим патоморфозом II степени по Лавниковой – в опухоли обширные очаги фибро-



а/a б/b

Рис. 1. СКТ органов грудной полости с контрастным усилением (18.02.22). Опухоль в переднем отделе средостения, размерами 12,0×8,0×14,5 см, с распространением на верхнюю, среднюю доли правого легкого, с инвазией в перикард, компрессией верхней полой вены, правого предсердия, правой легочной артерии, верхней легочной вены; единичные узловые образования по ходу задней костальной и диафрагмальной плевры справа, размерами до 20×13 мм. Примечание: рисунок выполнен авторами

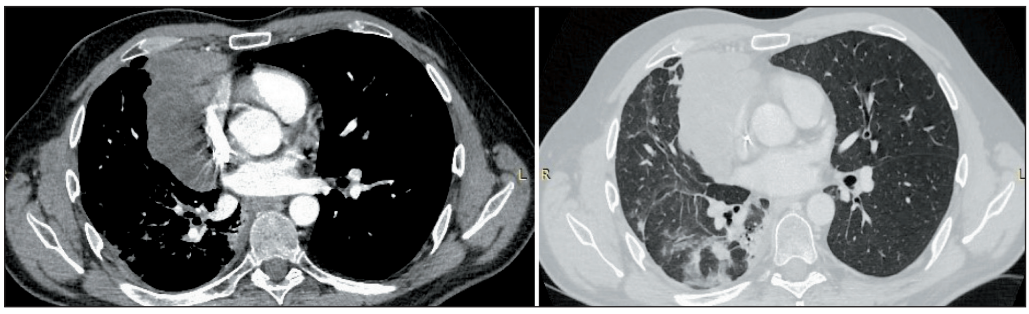
Fig. 1. CT scan of the chest organs with contrast enhancement (18.02.22). Tumor in the anterior mediastinum measuring 12.0×8.0×14.5 cm and spreading to the upper and middle lobes of the right lung, with invasion of the pericardium, compression of the superior vena cava, right atrium, right pulmonary artery, and superior pulmonary vein; single nodular lesions measuring to 20×13 mm along the posterior costal and diaphragmatic pleura on the right. Note: created by the authors



а/a б/b

Рис. 2. СКТ органов грудной полости с контрастным усилением (20.01.23). При контрольном КТ-исследовании опухоль в переднем отделе средостения без значимого изменения размеров (11,4×7,5×13 см), узловые образования по ходу задней костальной и диафрагмальной плевры справа, прежних размеров и количества, появление выпота в правой плевральной полости. Примечание: рисунок выполнен авторами

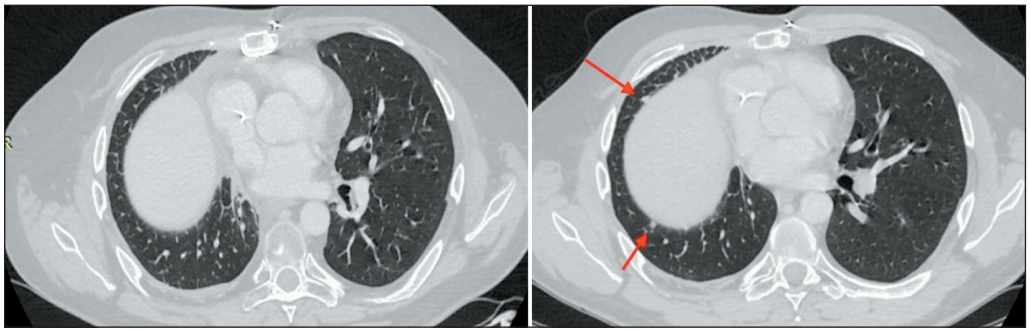
Fig. 2. CT scan of the chest organs with contrast enhancement (20.01.23). Tumor in the anterior mediastinum without significant changes in size (11.4×7.5×13 cm); nodular lesions along the posterior costal and diaphragmatic pleura on the right are of the same size and number; appearance of effusion in the right pleural cavity. Note: created by the authors



а/a б/b

Рис. 3. СКТ органов грудной полости с контрастным усилением (5.05.23). При контрольном КТ-исследовании отмечено уменьшение размеров опухоли в переднем отделе средостения до 9,8×6,0×11,0 см, узловых образований по ходу костальной и диафрагмальной плевры справа – до 18×9 мм, появление интерстициальных изменений, участков инфильтрации легочной ткани в правом легком (проявления острого лучевого пневмонита) и уменьшение количества жидкости в правой плевральной полости. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. CT scan of the chest organs with contrast enhancement (5.05.23). Decrease in the tumor size in the anterior mediastinum to 9.8×6.0×11.0 cm, and decrease in nodular lesions along the costal and diaphragmatic pleura on the right to 18×9 mm; appearance of interstitial changes, areas of lung tissue infiltration in the right lung (manifestations of acute radiation pneumonitis) and decrease in the amount of fluid in the right pleural cavity. Note: created by the authors



а/a б/b

Рис. 4. СКТ органов грудной клетки с контрастным усилением от 03.10.24 (рис. б), при сравнении с КТ-данными от 12.03.24 (рис. а) – появление узловых образований по диафрагмальной плевре справа (стрелки). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. CT scan of the chest organs with contrast enhancement (03.10.24). Comparison of CT data obtained in March, 2024 (figure a) with CT data obtained in October, 2024 (figure b) shows the appearance of nodular lesions along the diaphragmatic pleura on the right (arrows). Note: created by the authors

за, поля фибрина, опухоль врастает в перикард, париетальную и висцеральную плевру. В четырех перибронхиальных лимфатических узлах опухоли не обнаружено. Края резекции долевых бронхов и сосудов интактны.

Продолжено динамическое наблюдение за пациентом. При контрольном обследовании в октябре 2024 г. зарегистрировано прогрессирование – появление узловых образований по диафрагмальной плевре (рис. 4). Проведен онкологический консилиум, рекомендована противоопухолевая лекарственная терапия октреотидом, однако с учетом отсутствия экспрессии рецепторов к соматостатину (тип 2А, 5) принято решение о проведении химиотерапии по схеме: пеметрексед 500 мг/м^2, внутривенно, 1-й день, цикл – каждый 21-й день.

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, он продолжает работать, социально активен, находится в процессе рекомендованного курса лекарственной терапии.

Обсуждение

Оптимальная тактика лечения местнораспространенных опухолей тимуса до настоящего времени не определена. Радикальное хирургическое лечение имеет решающее значение для улучшения прогноза заболевания, но достижение R0-резекции может быть затруднено из-за инвазии в окружающие структуры. В таких случаях индукционная терапия играет важную роль в снижении стадии опухоли и обеспечении возможности ее хирургического удаления. В настоящее время химиотерапия является наиболее широко используемой индукционной терапией при местнораспространенных тимомах, при этом стандартным подходом являются схемы лечения на основе препаратов платины и антрациклинов [6]. В представленном клиническом случае индукционная химиотерапия не привела к значимому изменению объема опухоли или уменьшению степени инвазии в окружающие ткани и нами было принято решение о проведении курса дистанционной лучевой терапии.

Применение лучевой и химиолучевой терапии (ХЛТ) в качестве неоадъювантной терапии менее распространено. По данным анализа, проведенного с использованием базы данных Европейского общества торакальных хирургов, только 1 % пациентов (12 из 2030) получали дистанционную лучевую и 3 % (57 из 2030) – химиолучевую терапию в качестве индукционной терапии [7].

Немногочисленные публикации, сообщающие о результатах применения предоперационной лучевой терапии, сделаны в эпоху 2Д-лучевой терапии. Так, E. Akaogi et al. [8] сообщили о 12 пациентах с опухолями тимуса III–IV стадии, прорастающими в магистральные сосуды, которые подверглись предоперационной лучевой терапии в СОД от 12 до 21 Гр двумя передне-задними полями. В этой когорте частота полной резекции составила 75 %. Гистологическое исследование послеоперационного материала выявило выраженный фиброз опухоли у всех пациентов. M. Ribet et al. [9] представили результаты ретроспективного анализа лечения 113 пациентов с тимомой, 19 из которых проведена предоперационная 2Д-лучевая терапия. У 10 (52,6 %) из 19 пациентов достигнута полная резекция. Общая 5-летняя выживаемость составила 43,7 %. Данные о токсичности лечения не предоставлены.

В 2014 г. R.J. Korst et al. [10] опубликовали результаты проспективного многоцентрового исследования II фазы с применением предоперационной ХЛТ больным с местнораспространенными опухолями тимуса. В исследование включен 21 пациент, которым проведена предоперационная конформная дистанционная лучевая терапия (в том числе с применением технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения (IMRT)) до СОД 40–45 Гр в комбинации с ПХТ по схеме: цисплатин 50 мг/м^2, в 1, 8, 29, 36-й дни + этопозид 50 мг/м^2, в 1–5 и 29–33-й дни. Частота R0-резекции

составила 77 %. При медиане наблюдения 27 мес выживаемость без прогрессирования среди пациентов, у которых была достигнута полная резекция, составила 100 %.

Схожая частота R0-резекции (80 %) после индукционной ХЛТ у пациентов с опухолями тимуса III–IVA стадии по Masaoka продемонстрирована в исследовании C. Wright et al. [11]. Десяти больным (у 70 % – тимома, тип Б3) проведена предоперационная конформная дистанционная лучевая терапия (IMRT) до СОД 33–49 Гр в комбинации с двумя циклами платиносодержащей ПХТ.

Таким образом, результаты немногочисленных исследований о применении предоперационной химиолучевой терапии при местнораспространенных опухолях тимуса демонстрируют возможность достижения высокого уровня полных резекций. В настоящее время применение лучевой терапии в самостоятельном варианте в объеме индукционной терапии может быть рассмотрено в ограниченных случаях, когда не может быть проведена ПХТ. В представленном клиническом случае лучевая терапия проведена в самостоятельном варианте, обусловленном объемом и сроками ранее проведенной ПХТ, при этом, несмотря на высокий риск развития осложнений, была подведена СОД 60 Гр.

При неоперабельных опухолях тимуса ХЛТ может быть применена в самостоятельном варианте с радикальными намерениями. В 2020 г. X.W. Fan et al. [12] опубликовали результаты проспективного исследования II фазы, в котором проанализировали результаты применения самостоятельной ХЛТ нерезектабельных эпителиальных опухолей тимуса. В исследование были включены 56 пациентов, из которых у 22 была тимома, у 34 – рак тимуса. У 14,3 % пациентов установлена III стадия, у 10,7 % – IVA стадия, у 75 % – IVB стадия. Химиолучевая терапия проведена в следующем объеме: курс конформной дистанционной лучевой терапии с применением технологии IMRT в РОД 2 Гр до СОД 54-60 Гр на фоне ПХТ по схеме: этопозид 75 мг/м^2 + цисплатин 25 мг/м^2, в 1–3-й дни и 29–31-й дни. Частота объективного ответа на лечение для всей группы составила 85,7 %, для пациентов с тимомой – 81,8 %. При медиане наблюдения 46 мес (7–101) 5-летняя общая выживаемость составила 56,2 %. Развитие острого пневмонита I–II степени отмечено у 44,6 %; острого эзофагита I–II степени – у 46,4 %, III степени – у 5,4 % пациентов. Поздние осложнения, такие как пневмофиброз I–II степени, отмечены у 30,3 % пациентов, III степени – у 5,3 %; стриктура пищевода – у 1 (1,8 %) пациента. Оценка осложнений лечения проведена согласно критериям CTCAE v. 4. Принимая во внимание распространенность заболевания у пациентов, включенных в данное исследование (85,7 % – IV стадия), представленные результаты выглядят многообещающими, при приемлемом уровне токсичности.

В представленном нами клиническом случае курс конформной дистанционной лучевой терапии реализован до СОД 60 Гр, что соответствует радикальной дозе. Однако при оценке результатов контрольного обследования, с учетом ответа на лечение, молодого возраста пациента и его удовлетворительного общего состояния, консилиумом было принято решение о проведении хирургического лечения с целью повышения локального контроля. Удаление опухоли выполнено в объеме R0-резекции. Через 13 мес после завершения лечения при контрольном обследовании данных за локальный рецидив не получено, однако зарегистрировано появление узловых образований по диафрагмальной плевре, что было расценено как прогрессирование заболевания. Онкологическим консилиумом рекомендована противоопухолевая лекарственная терапия и, учитывая отсутствие экспрессии рецепторов к соматостатину (тип 2A, 5), принято решение о проведении химиотерапии пеметрекседом. В настоящее время пациент продолжает рекомендованный курс лекарственной терапии, его состояние удовлетворительное, он социально активен, продолжает работать.

Заключение

Лечение местнораспространенных нерезектабельных тимом остается сложной задачей. Редкая встречаемость патологии и весьма часто бессимптомное течение, склонность к рецидивам заболевания определяют актуальность проблемы и необходимость принятия оптимального решения о тактике лечения в каждом клиническом случае на междисциплинарном онкологическом консилиуме, с последующим анализом результатов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Engels E.A.* Epidemiology of thymoma and associated malignancies. J Thorac Oncol. 2010; 5(10s4): 260–65. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.

2. *Detterbeck F.C., Nicholson A.G., Kondo K., van Schil P., Moran C.* The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. J Thorac Oncol. 2011; 6(7s3): 1710–16. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821e8cff.

3. *Ambrogi M.C., Aprile V., Lenzini A., Bacchin D., Mastromarino M.G., Korasidis S., Lucchi M.* TNM Staging System in Thymoma: A Critical Appraisal? J Clin Med. 2024; 13(2): 610. doi: 10.3390/jcm13020610.

4. *Marx A., Chan J.K.C., Chalabreysse L., Dacic S., Detterbeck F., French C.A., Hornick J.L., Inagaki H., Jain D., Lazar A.J., Marino M., Marom E.M., Moreira A.L., Nicholson A.G., Noguchi M., Nonaka D., Papotti M.G., Porubsky S., Sholl L.M., Tateyama H., Montpréville V.T., Travis W.D., Rajan A., Roden A.C., Ströbel P.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? J Thorac Oncol. 2022; 17(2): 200–13. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.010.

5. *Kondo K., Monden Y.* Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg. 2003; 76(3): 878–84; discussion 884–85. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00555-1.

6. *Ajimizu H., Sakamori Y.* Narrative review of indication and management of induction therapy for thymic epithelial tumors. Mediastinum. 2024; 8: 44. doi: 10.21037/med-23-30.

7. *Ruffini E., Detterbeck F., van Raemdonck D., Rocco G., Thomas P., Weder W., Brunelli A., Evangelista A., Venuta F.; European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group.* Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society

of Thoracic Surgeons database. Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46(3): 361–68. doi: 10.1093/ejcts/ezt649.

8. *Akaogi E., Ohara K., Mitsui K., Onizuka M., Ishikawa S., Mitsui T., Ogata T.* Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. J Surg Oncol. 1996; 63(1): 17–22. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199609)63:1<17::AID-JSO4>3.0.CO;2-T.

9. *Ribet M., Voisin C., Gosselin B., Pruvot F.R., Ramon P., Wallaert B., Dambron P.* Les thymomes lympho-épithéliaux. Etude anatomo-clinique et thérapeutique de 113 cas [Lympho-epithelial thymoma. Anatomo-clinical and therapeutic study of 113 cases]. Rev Mal Respir. 1988; 5(1): 53–60. French.

10. *Korst R.J., Bezjak A., Blackmon S., Choi N., Fidias P., Liu G., Marx A., Wright C., Mock S., Rutledge J.R., Keshavjee S.* Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147(1): 36–44. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.061.

11. *Wright C.D., Choi N.C., Wain J.C., Mathisen D.J., Lynch T.J., Fidias P.* Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. Ann Thorac Surg. 2008; 85(2): 385–89. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.08.051.

12. *Fan X.W., Yang Y., Wang H.B., Xu Y., Kang M., Xie L.Y., Li L., Fang W.T., Zhao K.L., Chen H.Q., Xiang J.Q., Ung Y.C., Wong C.S., Jiang G.L., Wu K.L.* Intensity Modulated Radiation Therapy Plus Etoposide/Cisplatin for Patients With Limited Advanced Unresectable Thymic Epithelial Tumors: A Prospective Phase 2 Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020; 107(1): 98–105. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.045.

Поступила/Received 01.04.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 12.05.2025
Принята к публикации/Accepted 09.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Ксения Сергеевна, радиолог отделения радиотерапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6327-6528. Author ID (Scopus): 57208920221. ORCID: 0000-0001-7192-3193.

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2022-7351. Author ID (Scopus): 15520722000. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

Салимов Завир Муслимович, онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-3488-425X.

Усачева Анна Юрьевна, научный сотрудник отделения лучевой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-2629-1582.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); директор, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Макарова Ксения Сергеевна: написание текста статьи, существенный вклад в разработку концепции научной работы.

Гуменецкая Юлия Васильевна: разработка концепции научной работы, редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания.

Салимов Завир Муслимович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого.

Усачева Анна Юрьевна: предоставление рисунков с подписями в тексте рукописи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Агабабян Татев Артаковна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: 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

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.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 14.02.23).

ABOUT THE AUTHORS

Kseniia S. Makarova, MD, Radiologist, Department of Radiotherapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 57208920221. ORCID: 0000-0001-7192-3193.

Yuliya V. Gumenetskaya, MD, DSc, Head of the Department of Radiotherapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 15520722000. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

Zavir M. Salimov, MD, Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3488-425X.

Anna Yu. Usacheva, MD, Researcher, Department of Radiology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2629-1582.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Head of the Department of Radiology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor, Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, P. Lumumba Peoples Friendship University of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Director, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Head of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, P. Lumumba Peoples Friendship University of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kseniia S. Makarova: writing of the manuscript, significant contribution to the development of the study concept.
Yuliya V. Gumenetskaya: study conception, editing of the final version of the manuscript with critical revision for important intellectual content.
Zavir M. Salimov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Anna Yu. Usacheva: providing figures with captions in the manuscript, data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Tatev A. Agababyan: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Sergey A. Ivanov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Andrey D. Kaprin: 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

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

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 14/02/2023).

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-198-204
УДК: 616.381-006.32-089:615.28

CC BY 4.0

Для цитирования: *Копейка С.М., Аксарин А.А., Бабенко М.Ю.* Мезотелиома брюшины. Циторедуктивная операция и HIPEC. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 198–204. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-198-204
For citation: *Kopeyka S.M., Aksarin A.A., Babenko M.Y.* Peritoneal mesotheioma. Cytoreductive surgery and HIPEC. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 198–204. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-198-204

МЕЗОТЕЛИОМА БРЮШИНЫ. ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ И HIPEC

С.М. Копейка[1], А.А. Аксарин[1,2], М.Ю. Бабенко[1]

[1]БУ «Сургутская окружная клиническая больница»
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24/2
[2]БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

Аннотация

Актуальность. Мезотелиома брюшины представляет собой редкое и агрессивное злокачественное новообразование, которое возникает из мезотелиальных клеток, выстилающих брюшную полость. Эта опухоль отличается высокой степенью инвазивности и, как правило, имеет неблагоприятный прогноз. Хирургическое вмешательство продолжает оставаться важным методом лечения мезотелиомы. Оно позволяет удалить макроскопически видимые опухолевые массы, которые часто оказываются устойчивыми к традиционной лекарственной терапии. Тем не менее необходимость и целесообразность хирургического подхода должны оцениваться индивидуально, принимая во внимание гистологический подтип опухоли, степень ее распространения и наличие сопутствующих факторов риска. Современные исследования показывают, что наилучшие долгосрочные результаты достигаются при использовании мультимодального подхода к лечению, который может включать комбинацию хирургии, химиотерапии и радиотерапии. Такой комплексный подход позволяет более эффективно справляться с заболеванием и улучшать качество жизни пациентов. **Описание клинического случая.** Представляем случай успешного хирургического лечения 59-летней пациентки с мезотелиомой брюшины, дополненного интраоперационной гипертермической химиотерапией (HIPEC) с использованием цисплатина и доксорубицина. При последующем наблюдения в течение 12 мес не зафиксировано признаков прогрессирования заболевания, что свидетельствует о высокой эффективности этого подхода. **Заключение.** Применение циторедуктивной хирургии и HIPEC позволяет получить хорошие результаты при лечении мезотелиомы брюшины.

Ключевые слова: мезотелиома брюшины, циторедуктивная хирургия, интраоперационная гипертермическая химиотерапия, полная циторедукция.

PERITONEAL MESOTHEIOMA. CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HIPEC

S.M. Kopeyka[1], A.A. Aksarin[1,2], M.Y. Babenko[1]

[1]Surgut District Clinical Hospital
Build. 2, 24, Energetikov St., Surgut, 628408, Russia
[2]Surgut State University
1, Lenin Ave., Surgut, 628403, Russia

Abstract

Background. Peritoneal mesothelioma is a rare, high invasive and aggressive malignant tumor that arises from the mesothelial cells lining the abdominal cavity. Surgery is a primary treatment method for mesothelioma. It allows the removal of macroscopically visible tumor masses, which are often resistant to conventional drug therapy. However, the necessity and appropriateness of a surgical approach should be assessed individually, taking into account the histological subtype of the tumor, the extent of

Аксарин Алексей Александрович, alexaa1971@mail.ru

its spread and the presence of associated risk factors. Current research shows that the best long-term results are achieved with a multimodal treatment approach, which may include a combination of surgery, chemotherapy, and radiotherapy. This comprehensive approach allows for more effective management of the disease and improved quality of life of patients. **Case report.** We present a clinical case of a 59-year-old female patient with peritoneal mesothelioma. The patient underwent surgery with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) using cisplatin and doxorubicin. During a 12-month follow-up, there were no signs of disease progression, which indicates the high effectiveness of the applied approach. **Conclusion.** The use of cytoreductive surgery and HIPEC demonstrated positive effects in the treatment of peritoneal mesothelioma.

Key words: peritoneal mesothelioma, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, complete cytoreduction.

Введение

Мезотелиома брюшины (МБ) – редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелиальных клеток плевры, брюшины, перикарда, оболочек яичка. Заболевание впервые было описано J. Miller и W.H. Wynn в 1908 г. В США ежегодно диагностируется от 500 до 700 новых случаев мезотелиомы [1]. Частота развития мезотелиомы в Европе составляет 18–20 случаев на миллион жителей в год. Статистические данные о заболеваемости мезотелиомой брюшины и иных локализаций в РФ отсутствуют. Мезотелиома брюшины встречается значительно реже мезотелиомы плевры и составляет 15–20 % всех новых случаев мезотелиомы [1]. Заболевание может поражать пациентов в широком возрастном диапазоне с некоторым преобладанием доли мужчин среди заболевших [2].

Этиологически возникновение мезотелиомы брюшины чаще связывают с воздействием асбестовых волокон, реже – с другими причинами: воздействием не асбестовых минеральных волокон, последствиями лучевой терапии при других злокачественных новообразованиях (с латентным периодом от нескольких лет до десятилетий) и рецидивирующим перитонитом, хроническим серозитом, связанным с болезнью Крона, эндометриозом или семейной средиземноморской лихорадкой [3–5].

Мезотелиома брюшины чаще диагностируется на поздней стадии, т. к. на ранней стадии симптомы заболевания, чаще всего, не специфичны: вздутие живота (30–80 % пациентов), боль в животе (27–58 %), редко – кишечная непроходимость и перфорация полых органов пищеварительной системы [6]. Распространение чаще диффузное, реже – локализованное.

Процесс диагностики МБ является комплексным и основан на сопоставлении анамнестических данных с результатами инструментальных (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) и лабораторных исследований, а также с результатами патологоанатомического исследования операционного или биопсийного материала с его иммуногистохимическим исследованием. Диагноз должен быть подтвержден обнаружением злокачественных клеток в асцитической жидкости и биоптате, полученном при выполнении диагностической лапароскопии либо открытой операции [6].

Мезотелиома брюшины включает три гистологических подтипа (эпителиоидный, саркоматоидный и смешанный/бифазный), определение которых имеет решающее значение для дальнейшего лечения и прогноза. Для эпителиоидного подтипа (75–90 % случаев) характерен лучший прогноз, чем для иных типов [1]. При эпителиоидном варианте клетки чаще напоминают нормальные мезотелиальные клетки с преимущественно тубулопапиллярным или трабекулярным рисунком [1]. Однако могут наблюдаться и микропапиллярные, светлоклеточные, децидуоподобные, перстневидные, мелкоклеточные и рабдоидные опухолевые комплексы. Митотическая активность, как правило, низкая, но в низкодифференцированных опухолях могут наблюдаться многочисленные фигуры митозов [7, 8]. Саркоматоидный подтип характеризуется плотно расположенными веретенообразными клетками. Могут наблюдаться саркомы с плеоморфными изменениями, заключающимися в наличии гигантских многоядерных атипичных клеток и многочисленных митозов. Иногда в структуре саркоматоидной мезотелиомы присутствуют гетерологичные элементы, такие как рабдомиосаркома, остеосаркома или хондросаркома. В таком случае следует использовать термин «с гетерологичными элементами». Смешанный подтип содержит как эпителиоидные, так и саркоматоидные элементы, при этом присутствует не менее 10 % гистологических признаков каждого подтипа [1]. Однако в случае небольших биоптатов, при наличии эпителиоидного и саркоматоидного компонентов, любая опухоль может быть расценена как двухфазная, вне зависимости от процентного соотношения.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) при дифференциальной диагностике МБ и вторичном поражении брюшины при других злокачественных новообразованиях затруднено тем, что ни один иммуногистохимический маркер не является в полной мере чувствительным и специфичным. В связи с этим рекомендуется использовать ИГХ-панель, состоящую, как минимум, из двух маркеров, положительно реагирующих с мезотелиомой, и двух маркеров, реагирующих с мезотелиомой отрицательно. Исходя из специфич-

ности и чувствительности, рекомендуемыми мезотелиальными (положительно реагирующими) маркерами являются calretinin, WT1, D2-40 (podoplanin), HBME-1 и CK5/6, тогда как в качестве отрицательно реагирующих обычно используются claudin-4, BerEP4 или MOC31, B72.3, CEA, CD15 (LeuM1) и BG8 [9].

При локализованном процессе основным методом лечения МБ является радикальное удаление опухоли. При диссеминированной МБ применяют комбинацию хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии. При лечении применяют циторедуктивную хирургию в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией или химиотерапией. Однако прогноз при МБ остается неутешительным ввиду ранней диссеминации процесса. Медиана выживаемости составляет от одного до двух лет. Наилучший прогноз получен при эпителиоидном типе мезотелиомы, при саркоматозном и смешанном типе – наихудший. Согласно ряду исследований, использование циторедуктивной хирургии в комбинации с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией при эпителиоидной форме МБ с низким риском прогрессирования может привести к значительным долгосрочным результатам. Этот подход демонстрирует обнадеживающие перспективы для пациентов, обеспечивая улучшение выживаемости и качество жизни [1, 4, 5, 10].

Клинический случай

Пациентка 59 лет. Диагноз основной: Злокачественная мезотелиома брюшины с распространением на тело матки, широкую связку матки, яичник. Сопутствующий: Нефропатия смешанного генеза (гипертоническая + подагрическая + токсическая); ХБП С3а; расчетная СКФ CKD-EPI: 56 мл/мин/1,73м^2; проба Реберга (9.08.23): СКФ 64,1 мл/мин А1. Кисты почек (Bosniak I). Нетоксический многоузловой зоб, клинический эутиреоз. Анемия легкой степени

Из анамнеза: в 2014 г. при плановом УЗИ органов брюшной полости и малого таза выявлено увеличение правого яичника. После дообследования, 14.05.14 выполнена плановая операция: экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. При срочном исследовании – подозрение на рак яичника. При плановом патогистологическом исследовании верифицирована мезотелиома брюшины. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме пеметрексед + цисплатин.

Прогрессирование в апреле 2016 г., при плановой МРТ выявлен рецидив опухоли в малом тазу. 23.05.16 выполнено удаление рецидивной опухоли малого таза. После операции проведено 6 курсов II линии ПХТ по схеме пеметрексед + карбоплатин, которая была завершена 14.11.16.

При контрольной МРТ в августе 2022 г., при отсутствии клинических проявлений, выявлено прогрессирование болезни: справа в подвздошной области на уровне края подвздошной кости, за петлей кишки определялось кистозно-солидное образование, размерами 40×30 мм, с признаками ограничения диффузии на DWI и выпадением сигнала на ADC. После контрастирования образование активно накапливало контрастное вещество по периферии. Заключение: МР-признаки внеорганного образования в правой подвздошной области (имплантационный метастаз?)

Во время операции (06.09.22) выявлено подвижное, бугристое, кистозно-солидное образование в забрюшинном пространстве, интимно спаянное с восходящей ободочной кишкой, на 10 см проксимальнее илеоцекального угла. Другие органы брюшной полости и брюшина без патологических изменений. Опухоль удалена с плоскостной резекцией восходящей ободочной кишки. После операции проведено 6 курсов ПХТ по схеме пеметрексед + карбоплатин, в период с 3.10.22 по 1.02.23.

По данным патогистологического исследования: опухоль солидного строения в стенке толстой кишки, формирующиеся ацинарные и микрожелезистые структуры, выполненные атипичными мезотелиальными клетками, с крупными ядрами с выраженными ядрышками. Митотическая активность умеренно выражена. Яркая экспрессия WT-1 и HBME-1. Иммуноморфологическая картина соответствует вторичному поражению восходящей ободочной кишки злокачественной мезотелиомой эпителиоидного типа. R0

Прогрессирование диагностировано в сентябре 2023 г.: рецидив опухоли в проекции слепой кишки. По данным МРТ органов брюшной полости (11.09.23): гепатоспленомегалия; в эпигастральной, мезогастральной областях единичные узловые образования до 3–4 мм (рецидив мезотелиомы?). По данным МРТ (12.09.23): внеорганное образование в правой подвздошной области (имплантационный метастаз?); справа, в подвздошной области на уровне края подвздошной кости, за петлей кишки определяется кистозно-солидное образование, размерами 40×30 мм. После контрастирования накапливает контрастное вещество по периферии. Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (21.09.23): картина наличия лимфоузлов и депозитов с повышением метаболизма радиофармпрепарата (РФП) на уровне купола слепой кишки и в восходящем отделе ободочной кишки (больше данных за специфическое поражение). В толще брюшной стенки, по ходу послеоперационного доступа, определяются уплотнения с повышением метаболизма РФП.

Пациентка оперирована в плановом порядке 5.10.23, выполнена субтотальная перитонэктомия + внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия (HIPEC). Использован внебрюшинный доступ. Окончательная ревизия брюшной полости произведена после мобилизации большей части

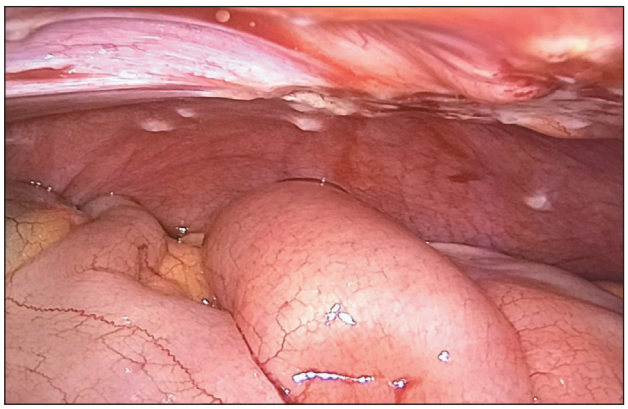


Рис. 1. Поддиафрагмальное пространство слева. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Subdiaphragmatic space on the left. Note: created by the authors

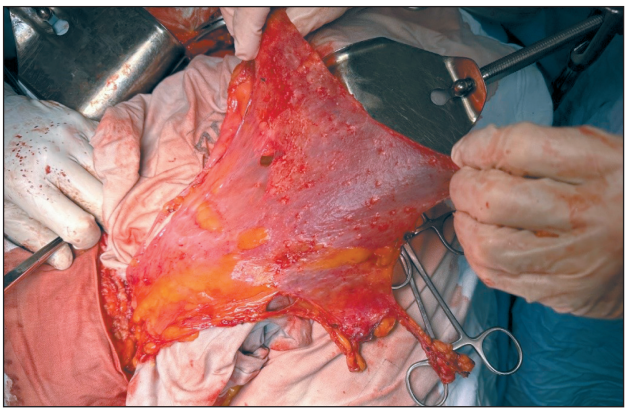


Рис. 2. Париетальная брюшина левого бокового канала с очагами мезотелиомы. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Parietal peritoneum of the left lateral canal with foci of mesothelioma. Note: created by the authors

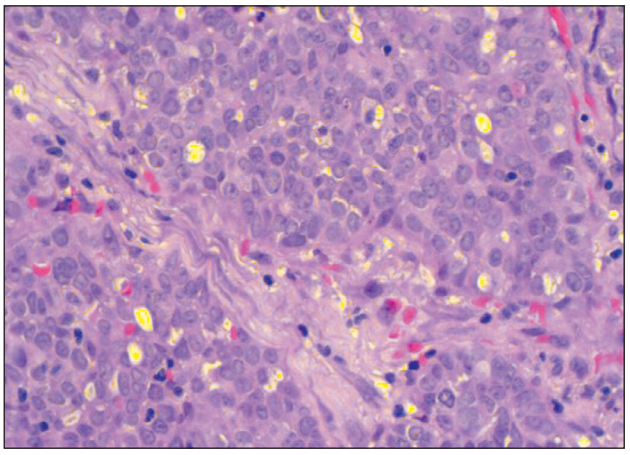


Рис. 3. Микрофото. Солидные скопления атипичных эпителиоидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ×40. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Microphoto. Solid clusters of atypical epithelioid cells. Hematoxylin and eosin stain, ×40. Note: created by the authors

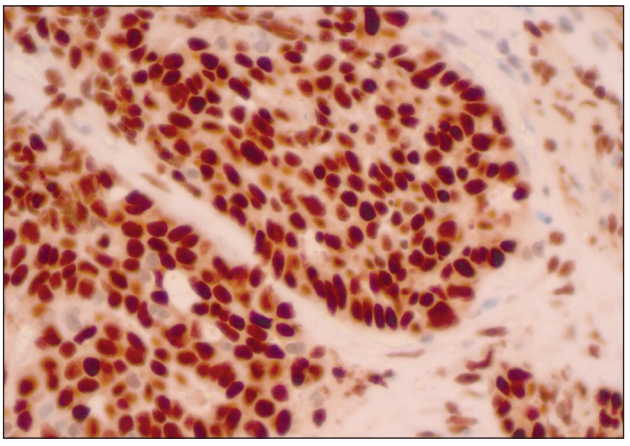


Рис. 4. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. В большей части клеток опухоли отмечается яркая ядерная экспрессия антител к WT-1, ×40. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Microphoto. Immunohistochemical study. Most tumor cells show strong nuclear expression of antibodies to WT-1, ×40. Note: created by the authors

париетальной брюшины, при этом выявлены единичные отсевы до 2 мм в верхнем этаже брюшной полости, поддиафрагмальном пространстве справа, подпеченочном пространстве, правом и левым боковых каналах, малом тазу, по висцеральной брюшине тонкой и толстой кишки, по брыжейке тонкой кишки (рис. 1), лимфоузлы не увеличены, в печени единичные метастазы по капсуле, до 2 мм; индекс перитонеального канцероматоза (PCI) по шкале P. Shugabacker – 13. Выделена и единым блоком удалена париетальная брюшина правой, левой половины брюшной полости, начиная от диафрагмы до малого таза (рис. 2); удалена брюшина малого таза; удалены все метастазы с серозной оболочки тонкой, толстой кишки и брыжейки. Индекс полноты циторедукции (CC) – 0.

После удаления брюшины брюшная полость дренирована через отдельные проколы трубчатыми дренажами, которые установлены в малый таз, боковые каналы и поддиафрагмальные пространства с обеих сторон. В эпигастральную область, мезогастрий и в малый таз установлены интраабдоминальные температурные датчики. Послеоперационная рана брюшной стенки ушита послойно. Подключен аппарат Performer HT. После заполнения брюшной полости 5 % раствором глюкозы, подогретым до 42,0 °C, начата циркуляция. Объем перфузата – 5 000 мл. В контур циркуляции введены цисплатин в дозе 225 мг, доксорубицин в дозе 75 мг. Гипертермическая интраоперационная химиотерапия в течение 90 мин по закрытому типу. После HIPEC выполнено промывание брюшной полости. Экстубация – через 2 ч.

Послеоперационный период протекал благоприятно. Наблюдался подъем трансаминаз – АЛТ до 113 U/L, АСТ до 94 U/L – на 1-е сут после операции с нормализацией через 5 дней. Креатинин повышался в 1-е и 2-е сут до 106 мкмоль/л, мочевина – до 10,2 ммоль/л. Данные показатели нормализовались на 5-е сут после операции. На

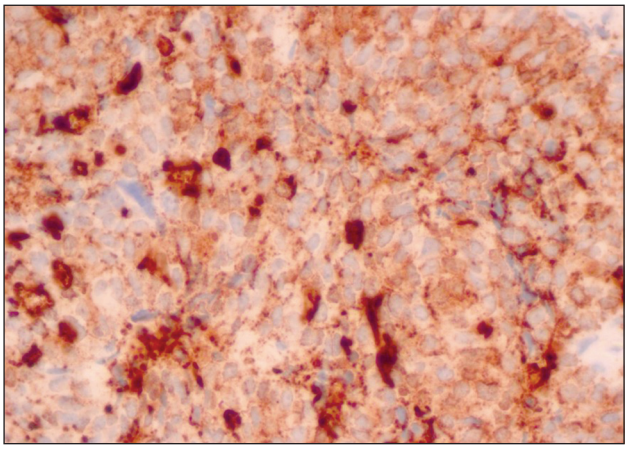


Рис. 5. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Отчетливая диффузная цитоплазматическая экспрессия антител к HBME-1 в опухолевых клетках, ×40. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemical study. Marked diffuse cytoplasmic expression of HBME-1 antibodies in tumor cells, ×40. Note: created by the authors

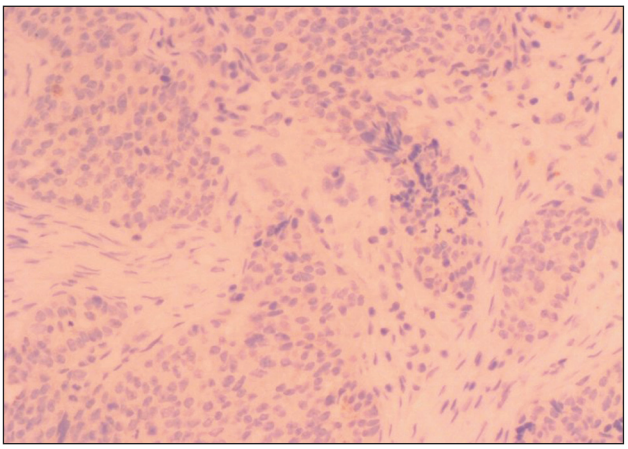


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Отсутствует экспрессия опухолевыми клетками антител к CD15, ×40. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemical study. No expression of CD15 antibodies by tumor cells, ×40. Note: created by the authors

2-е сут после операции появилась перистальтика кишечника. Рана зажила первичным натяжением. Больная выписана из стационара на 10-е сут после операции.

При патоморфологическом исследовании операционного материала: опухоль представлена тубулярными, папиллярными и солидными скоплениями атипичных эпителиоидных клеток (рис. 3); в большей части опухолевых клеток отмечалась выраженная ядерная экспрессия антител к WT1 (рис. 4) и выраженная/умеренная цитоплазматическая экспрессия антител к HBME-1 (рис. 5). Кроме того, наблюдались выраженная диффузная цитоплазматическая экспрессия антител к CK-Pan, слабая/умеренная диффузная цитоплазматическая экспрессия антител к Vimentin и слабая фокальная цитоплазматическая экспрессия антител к BerEP4, наблюдалась негативная реакция с антителами к CEA и CD15 (рис. 6). Индекс пролиферативной активности (индекс мечения Ki67) – 45 %. Совокупность морфологической картины и характер экспрессии маркеров позволили сформулировать патогистологическое заключение – мезотелиома брюшины, эпителиоидный подтип (ICD-O code: 9052/3).

В связи с отказом пациентки от дальнейшего лечения адъювантная химиотерапия не проводилась. Наблюдается у онколога в поликлинике. При динамическом мониторинге в течение 12 мес после операции данных за прогрессирование заболевания нет. Пациентка ведет обычный образ жизни.

Заключение

Мезотелиома брюшины характеризуется диссеминированным поражением брюшной полости. Лечение мезотелиомы требует многостороннего подхода и представляет собой сложную задачу. Каждый клинический случай требует индивидуального подхода, основанного на комбинации различных методов лечения, что позволяет максимально эффективно справляться с заболеванием и улучшать качество жизни. При эпителиоидной форме мезотелиомы с местнораспространенным, но резектабельным процессом и низким риском прогрессирования оптимальным вариантом начала лечения является циторедуктивная операция с интраоперационной гипертермической химиотерапией, что может способствовать длительной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Greenbaum A., Alexander H.R.* Peritoneal mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2020; 9(s1): 120–32. doi: 10.21037/tlcr.2019.12.15.

2. *Malpica A.* Peritoneal Mesothelioma-An Update. Adv Anat Pathol. 2023; 30(4): 262–74. doi: 10.1097/PAP.0000000000000387.

3. *Attanoos R.L., Churg A., Galateau-Salle F., Gibbs A.R., Roggli V.L.* Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(6):753–60. doi: 10.5858/arpa.2017-0365-RA.

4. *Butnor K.J., Rueckert J., Pavlisko E.N., Sporn T.A., Roggli V.L.* Malignant peritoneal mesothelioma in patients with endometriosis. J Clin Pathol. 2018; 71(11): 971–74. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205099.

5. *Butnor K.J., Pavlisko E.N., Sporn T.A., Roggli V.L.* Malignant peritoneal mesothelioma and Crohn disease. J Clin Pathol. 2017; 70(3): 228–32. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203945.

6. *Boussios S., Moschetta M., Karathanasi A., Tsiouris A.K., Kanellos F.S., Tatsi K., Katsanos K.H., Christodoulou D.K.* Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. Ann Gastroenterol. 2018; 31(6): 659–69. doi: 10.20524/aog.2018.0305.

7. *Husain A.N., Colby T.V., Ordóñez N.G., Allen T.C., Attanoos R.L., Beasley M.B., Butnor K.J., Chirieac L.R., Churg A.M., Dacic S., Galateau-Sallé F., Gibbs A., Gown A.M., Krausz T., Litzky L.A., Marchevsky A., Nicholson A.G., Roggli V.L., Sharma A.K., Travis W.D., Walts A.E., Wick M.R.* Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(1): 89–108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA.

8. *Nicholson A.G., Sauter J.L., Nowak A.K., Kindler H.L., Gill R.R., Remy-Jardin M., Armato S.G. 3rd, Fernandez-Cuesta L., Bueno R., Alcala N., Foll M., Pass H., Attanoos R., Baas P., Beasley M.B., Brcic L., Butnor K.J., Chirieac L.R., Churg A., Courtiol P., Dacic S., De Perrot M.,*

Frauenfelder T., Gibbs A., Hirsch F.R., Hiroshima K., Husain A., Klebe S., Lantuejoul S., Moreira A., Opitz I., Perol M., Roden A., Roggli V., Scherpereel A., Tirode F., Tazelaar H., Travis W.D., Tsao M.S., van Schil P., Vignaud J.M., Weynand B., Lang-Lazdunski L., Cree I., Rusch V.W., Girard N., Galateau-Salle F. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. J Thorac Oncol. 2020; 15(1): 29–49. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.2506.

9. *Marchevsky A.M., LeStang N., Hiroshima K., Pelosi G., Attanoos R., Churg A., Chirieac L., Dacic S., Husain A., Khoor A., Klebe S., Lantuejoul S., Roggli V., Vignaud J.M., Weynard B., Sauter J., Henderson D., Nabeshima K., Galateau-Salle F.* The differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and spindle cell/pleomorphic (sarcomatoid) carcinomas of the lung: evidence-based guidelines from the International Mesothelioma Panel and the MESOPATH National Reference Center. Hum Pathol. 2017; 67: 160–68. doi: 10.1016/j.humpath.2017.07.015.

10. *Гришин Н.А., Сидоров Д.В., Вашакмадзе Л.А., Соколов В.В., Филоненко Е.В., Рубцова Н.А., Колобаев И.В., Сулейманов Э.А.* Случай успешного комбинированного лечения больной злокачественной эпителиоидной мезотелиомой брюшины. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017; 6(6): 52–54. [*Grishin N.A., Sidorov D.V., Vashakmadze L.A., Sokolov V.V., Filonenko E.V., Rubtsova N.A., Kolobaev I.V., Suleimanov E.A.* A case of successful combined treatment in female patient with malignant epithelioid mesothelioma of the peritoneum. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2017; 6(6): 52–54. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20176652-54. EDN: YLAURS.

Поступила/Received 25.11.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 10.02.2025
Принята к публикации/Accepted 26.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Копейка Сергей Михайлович, заведующий онкологическим отделением абдоминальной и торакальной онкологии, БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3956-3163. ORCID: 0009-0005-2450-8516.
Аксарин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; руководитель окружного онкологического центра, БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846.
Бабенко Максим Юрьевич, патологоанатом патологоанатомического отделения, БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Копейка Сергей Михайлович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Аксарин Алексей Александрович: анализ научной работы, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Бабенко Максим Юрьевич: 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 объявляют, что у них нет конфликта интересов.
Информированное согласие
От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 20.11.24).

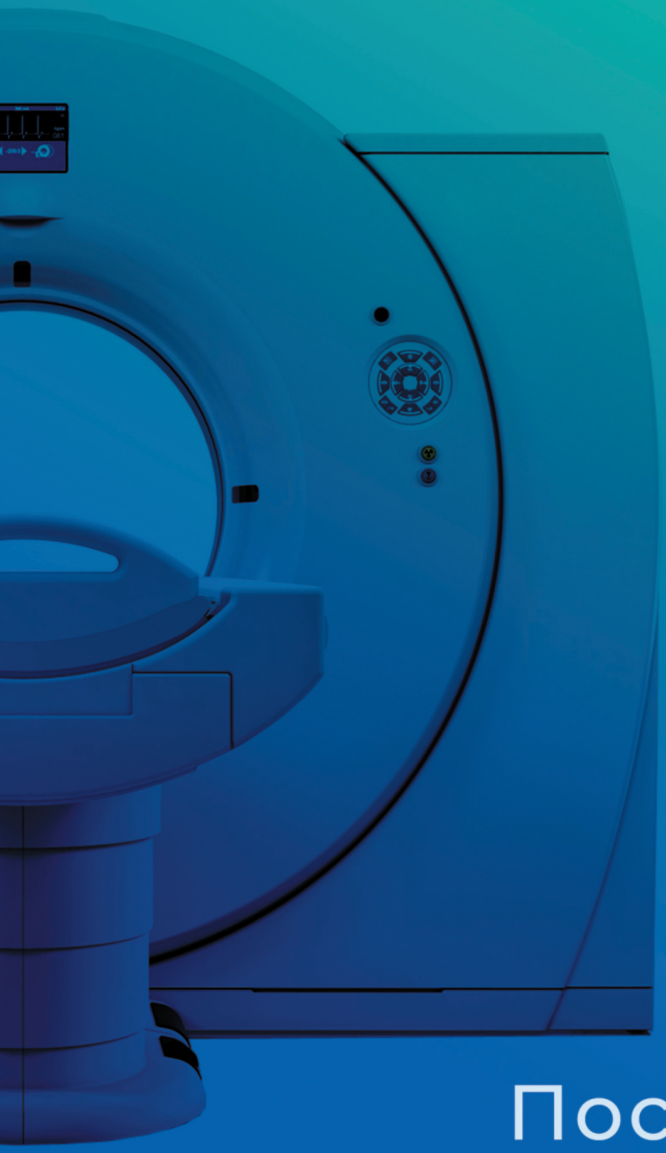
ABOUT THE AUTHORS

Sergei M. Kopeyka, MD, Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Surgut District Clinical Hospital (Surgut, Russia). ORCID: 0009-0005-2450-8516.
Aleksei A. Aksarin, MD, DSc, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Surgut State University; Head of the Oncology Center, Surgut District Clinical Hospital (Surgut, Russia). ORCID: 0000-0002-7441-9846.
Maksim Yu. Babenko, MD, Pathologist, Pathology Department, Surgut District Clinical Hospital (Surgut, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergei M. Kopeyka: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Aleksei A. Aksarin: analysis of scientific work, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Maksim Yu. Babenko: analysis of 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.
Voluntary informed consent
Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing: 20/11/2024).



NEOMED

Поставка высокотехнологичного медицинского оборудования

и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru